

1 INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade até os tempos modernos muitos são os relatos de transplantes de órgãos e tecidos.

O termo transplante foi usado pela primeira vez, em 1778 por Jonh Hunter, abrangendo experimentos ovarianos e testiculares em animais não relacionados. A partir deste feito foram realizados vários estudos e tentativas de transplantes por diversos autores. Em 1952 em Boston, David Hume realizou a primeira série de transplantes renais em homens, colocando um rim na coxa do receptor. Desta forma ele observou informações importantes, como, o efeito benéfico de transfusão prévia ao transplante; no mesmo ano outros autores relataram também a presença dos抗ígenos de histocompatibilidade.³²

Em 1955, Murray e colaboradores, realizaram o primeiro transplante com sucesso, colocando o rim de um dos gêmeos idênticos na pelve do outro.³²

Anos depois, o primeiro transplante de fígado em humanos foi realizado em 1963 nos Estados Unidos por Thomas Starzl, tratava-se de uma criança, de três anos de idade portadora de atresia de vias biliares, que durante o procedimento cirúrgico a mesma apresentou alterações na coagulação sanguínea vindo a falecer por sangramento. Logo após, houveram várias tentativas e estudos em relação ao transplante hepático, no entanto a primeira sobrevida prolongada foi relatada em 1968, mais uma vez por Starzl e colaboradores, realizada em crianças de 1 a 5 anos de idade portadoras de carcinoma hepatocelular.³⁰

Na África do Sul em 1967, Barnard realizou o primeiro transplante de coração em humanos.³²

Em 1968 foi concretizado no Brasil o transplante de fígado, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, pelo Professor Doutor Silvano Raia. A partir daí, foram feitas várias modificações táticas e técnicas procurando o aperfeiçoamento, a maior precisão das indicações e uma melhor compreensão dos mecanismos imunológicos, favorecendo assim resultados positivos ao procedimento do transplante hepático.³⁴

Em relação ao transplante de fígado, os doadores são selecionados com base na negatividade das infecções bacterianas ou fúngicas, exclusão dos vírus da hepatite B e C, assim como do vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV). A

compatibilidade para os grupos sanguíneos do sistema ABO é avaliada, embora doadores ABO incompatíveis sejam usados em casos de emergência.^{36, 18}

No transplante renal, a tipagem de HLA é uma prática de rotina na seleção dos doadores de alotransplantes, e os possíveis receptores são selecionados pesquisando a inexistência de anticorpos pré formados para antígenos da classe I do HLA.³⁶

Já no transplante de coração, a tipagem de HLA é passível de ser adaptada para os critérios de otimização, que tem como foco o tamanho do órgão. A compatibilidade ABO também é avaliada.³⁶

Dentre os fatores que podem ter um efeito significativo sobre o resultado e a sobrevida do enxerto encontram-se as gestações, as transfusões de sangue, as influências das incompatibilidades de antígenos de glóbulos vermelhos e o transplante prévio.^{28, 33}

Assim muitos núcleos de transplantes tentam evitar transfusões de sangue no momento pré-transplante, para impedir à produção de anticorpos contra antígenos normalmente presentes no doador e consequentemente prevenir uma reação transfusional mediada por um determinado grupo sanguíneo com a capacidade de iniciar uma rejeição vascular grave do órgão transplantado.²¹

Além disso, à rejeição mediada por anticorpos frequentemente é apontada como insensível à terapia anti-rejeição convencional e, por conseguinte, foi a pouco tempo reconhecida como uma das principais causas de perda do enxerto.⁴⁶

Em relação aos sistemas de grupos sanguíneos, sabe-se que atualmente existem cerca de 30 sistemas acompanhados de 308 antígenos que foram descobertos durante um período que abrange mais de um século. Dentre os principais antígenos de glóbulos vermelhos não ABO que podem influenciar de forma negativa na sobrevida do enxerto renal o sistema Lewis por razões de incompatibilidade se apresenta como um de grande importância.^{13, 28}

1.1 OBJETIVO

Diante da complexidade dos grupos sanguíneos, esta revisão irá abordar a bioquímica, a expressão de alguns dos principais sistemas sanguíneos, ABO e não ABO. Evidenciando a influência destes nos transplantes, a associação com doenças, bem como os efeitos dos anticorpos produzidos no enxerto contra um determinado grupo sanguíneo. Por fim serão listadas e discutidas, as linhas de células e tecidos onde os grupos sanguíneos são expressos.

2 OS SISTEMAS DE GRUPOS SANGUÍNEOS

O termo grupo sanguíneo, não refere-se somente aos sistemas de antígenos eritrocitários mais também à variedade imunológica expressa por outros constituintes sanguíneos incluindo, os leucócitos, as plaquetas, e o plasma. Os antígenos do mesmo grupo sanguíneos são produzidos a partir de genes alelos, ou por complexo de dois ou mais genes homólogos intimamente ligados sem recombinação ocorrendo entre eles.^{18, 16}

Os sistemas de grupos sanguíneos são caracterizados pela presença ou ausência de antígenos na membrana do eritrócito, estes possuem características polimórficas bem definidas. Os antígenos eritrocitários são herdados geneticamente e determinados por sequencias de aminoácidos que constituem uma proteína, por carboidratos ligados à proteína ou à lipídeos da membrana eritrocitária. A variedade dos antígenos de grupos sanguíneos, encontra-se a nível do gene.^{18, 23}

Atualmente tem-se conhecimento, da existência de mais de 700 antígenos eritrocitários, disseminados em 26 sistemas de grupos sanguíneos, de acordo com a Nomenclatura da Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (ISBT). Muitos antígenos eritrocitários descritos são antígenos de alta frequência, chamados também de antígenos públicos, expressos pela maioria de doadores, enquanto outros são raros, ou antígenos privados. Os sistemas mais complexos são Rh, MNS, Kell, contendo 45, 40, 22 antígenos.^{18, 35}

Os antígenos de grupos sanguíneos são de fundamental importância na medicina transfusional, na incompatibilidade materno-fetal, nas anemias autoimunes e nos transplantes de órgãos. Além disto, a presença ou ausência de determinados grupos sanguíneos tem sido implicada na susceptibilidade ou resistências para certas doenças.²

2.1 SISTEMA ABO

O sistema ABO, originalmente descrito em 1900, é um dos grupos sanguíneos mais importantes para seleção e transfusão de sangue. Foi descoberto a partir de experimentos de Karl Landsteiner, que determinou os grupos A, B e O. Dois anos depois, Alfredo Castello e Adriano Sturli apresentaram o grupo AB, sendo esta nomenclatura oficializada em 1927. O Símbolo deste sistema é determinado

ABO, e localiza-se no cromossomo 9q34.1-q34.2. O mesmo, consiste em três antígenos A, B e H, e quatro fenótipos: grupos A, B, AB e O.^{2, 16, 18}

Neste sistema, aglutininas e aglutinogênios são distribuídos, sendo ocorrência natural a presença das aglutininas, ao contrário do sistema Rh, onde aparecem por estímulo antigênico. A classificação dos grupos sanguíneos do sistema ABO pelos soros anti-A e anti-B, é determinada pela presença ou ausência de aglutinogênios A e B nas hemácias. Assim, cada antígeno presente na hemácia corresponde a um anticorpo no soro, de especificidade contra o antígeno que o indivíduo não possui. (Tabela 01).⁸

Tabela 01. Grupos sanguíneos, aglutinogênios e aglutininas do sistema ABO.

Grupo sanguíneo (fenótipo)	Aglutinogênio (hemácias)	Aglutinina (soro)
A	A	Anti - B
B	B	Anti - A
AB	A e B	-
O	-	Anti - B Anti - A

Fonte: Adaptado de: Carvalho WF. Técnicas médicas de hematologia e imuno-hematologia. 8^aed. Belo Horizonte, 2008.

2.1.1 EXPRESSÃO DOS ANTÍGENOS DO SISTEMA ABO

Os antígenos do sistema ABO podem ser encontrados em muitos tecidos e líquidos corporais, estes não estão restritos apenas à membrana dos eritrócitos, podendo ser encontrados também em uma grande quantidade de células como linfócitos, plaquetas, endotélio capilar venular e arterial, células sinusoidais do baço, medula óssea, mucosa gástrica, além de secreções e fluidos como saliva, urina e leite. Devido a isto, são avaliados antígenos de histocompatibilidade, e considerados de fundamental importância nos transplantes de órgão e medula óssea.¹⁶

2.1.2 BIOQUÍMICA DO SISTEMA ABO

A estrutura bioquímica deste sistema é formada por carboidratos (glicoproteínas e glicolipídeos), que compõem o glicocálice celular, protegendo a célula contra danos e ataques de microrganismos patogênicos. O sistema ABO e o sistema Lewis, tem a mesma origem bioquímica, ambos são moléculas complexas.

¹⁶

Os抗ígenos do sistema ABO são hidratos de carbono sintetizados por influência de genes autossônicos. A determinação antigênica deste é bastante complexa, incluindo a participação do gene ABO e do gene H. Sendo o gene H que codifica a enzima fucosiltransferase, responsável pela adição da fucose aos paraglobosídeos N-acetilgalactosamina, D-galactose, N-acetilglicosamina, D-galactose, formando o antígeno H. Já o gene ABO codifica glicuroniltransferases que agrupam moléculas de oligossacarídeo ao antígeno H. Indivíduos classificados como grupo sanguíneo O não produzem as enzimas glicuroniltransferases, devido às alterações genéticas que silenciam o gene ABO. Ainda em relação ao sistema ABO, o alelo A codifica a síntese da enzima N acetil galactosamina transferase e, com isso ocorre a adição de uma molécula do carboidrato N acetil galactosamina às moléculas de antígeno H. Pessoas de composição genética AA (homozigoto dominante) ou AO (heterozigoto) produzem o antígeno A, sendo dessa forma, classificados como grupo A. Alelos B codificam a síntese da enzima D galactose transferase e, do mesmo modo que o alelo A, adiciona-se uma molécula, sendo esta de carboidrato D galactose às cadeias do antígeno H. Indivíduos de constituição genética BB ou BO produzem o antígeno B e, assim, estes indivíduos são classificados como grupo B. Por fim, indivíduos que constituem genética AB possuem ambos os alelos em codominância e produzem os抗ígenos A e B.^{1,3}

2.2 SISTEMA LEWIS

Exposto pela primeira vez em 1946 pelo hematologista britânico Arthur Ernest Mourant, o sistema sanguíneo Lewis é um dos mais frequentes encontrado na pré transfusão. Este sistema é denominado pelo símbolo LE, e seu gene é designado FUT3 sendo associado ao gene FUT2. O mesmo abrange dois抗ígenos, Lewis^a (Le^a) e Lewis^b (Le^b), sendo encontrados no cromossomo 19p-13.3, que são

pautados entre si do ponto de vista sintético e cogitam a interação intricada de duas glicosiltransferases distintas: a fucosiltransferase de tipo II (FucT2) e a fucosiltransferase tipo III (FucT3).^{19, 31, 35}

2.2.1 EXPRESSÃO DOS ANTÍGENOS DO SISTEMA LEWIS

Os antígenos do sistema Lewis não constituem uma parte complementar da membrana das hemácias, sendo produzidos por células de tecidos e encontrados primariamente no plasma e secreções aquosas. As hemácias ganham os antígenos desse sistema por absorção do plasma ao redor. Os antígenos Lewis já foram identificados em linfócitos e plaquetas; mesmo sendo produzido durante a vida fetal, após o nascimento a expressão dos antígenos nas hemácias é mínima, logo aos seis anos de idade a produção do antígeno Le^b alcança os níveis encontrados em adultos. Sua expressão nas células pode variar de acordo com o fenótipo ABO (Tabela 02). Em resumo estão presentes na superfície das células do córtex renal, mucosa do estômago pâncreas, intestino delgado e grosso, músculo esquelético e glândula adrenal, saliva, urina, e na grande maioria dos fluidos do corpo, afora fluido cerebrospinal. Sua expressão se dá também nos linfócitos, monócitos e plaquetas.^{2, 16, 19, 20}

Tabela 02. Freqüências dos fenótipos do sistema de grupo sanguíneo Lewis, possíveis genótipos e as substâncias ABH e Lewis na saliva e plasma de Adultos brancos e negros dos Estados Unidos.

Phenotype	Frequencies (%) in US adults		Possible genotype		ABH and Lewis substances in saliva and plasma		
	White	Black	Le Gene	Se Gene	Group O	Group A	Group B
Le (a+b-)	22	23	Le/Le or Le/le	se/se	Lea	Lea	Lea
Le (a-b+)	72	55	Le/Le or Le/le	Se/Se or Se/se	Type 1 H	Type 1 H and A	Type 1 H and B
					Lea, Leb	Lea, Leb, ALeb	Lea, Leb, BLab
Le (a-b-)	6	22	le/le	Se/se	Type 1 H	Type 1 H and A	Type 1 H and B
			le/le	se/se	Type 1 chain precursor (Lec)	Type 1 chain precursor (Lec)	Type 1 chain precursor (Lec)

Fonte: Adotado de: Henry JB. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 20th ed. Ed. Philadelphia, Pa. ; London: Saunders; 2006.

2.2.2 BIOQUÍMICA DO SISTEMA LEWIS

Os antígenos que compõem o sistema sanguíneo Lewis estão presentes glicolipideos e glicoproteínas membranares de diversos tecidos como citado anteriormente. Essas substâncias são formadas principalmente por hidratos de carbono em cadeias covalentemente atreladas por um esqueleto peptídico, com um tamanho molecular de aproximadamente 300.000 daltons.⁵¹

2.3 SISTEMA DUFFY

O Sistema sanguíneo Duffy foi descoberto no ano de 1950 por Cutbush e Ikin, quando os mesmos detectaram os primeiros anticorpos desse sistema. O grupo sanguíneo Duffy é um sistema polimórfico com variação de aloantígenos, dois dos quais são alelos (Fy^a e Fy^b) são distintos por uma modificação de 306 nucleotídeos. Ambos Fya e Fyb estão em uma glicoproteína de aproximadamente 40 kD, esta glicoproteína é quimiorreceptora nas hemácias para diversas substâncias, exposta como receptor de quimiocinas (DARC -Duffy Antigen Receptor para Quimiocinas) (Figura 01).²²

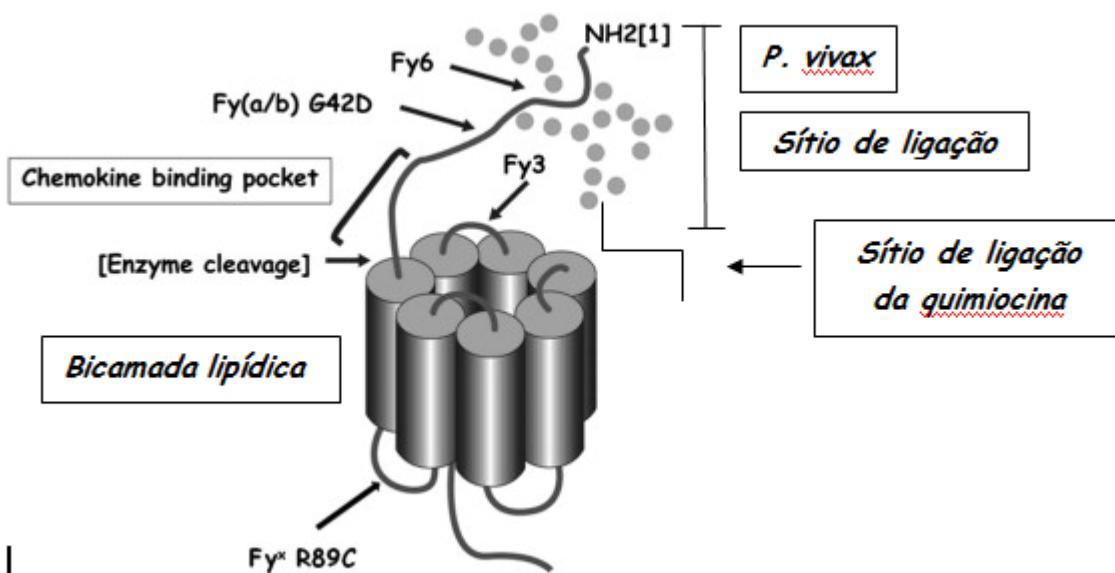


Figura 01: Glicoproteína Duffy ou DARC (Molécula de Antígeno Duffy receptor para Quimiocina). DARC contém um domínio extracelular amino-terminal de 62 aminoácidos e sete domínios transmembrânicos , indicados por cilindros cinza sólidos. Existe uma ponte dissulfeto

entre o domínio aminoterminal e a terceira alça extracelular. Uma segunda ponte dissulfeto existe entre a primeira e a segunda alças extracelulares. Os três sítios de N-glicosilação estão indicados por estruturas ramificadas. Os sítios de dos抗ígenos Fy3, Fy^a e Fy^b estão indicados por setas. O sítio de ligação para *Plasmodium vivax* situa-se entre os aminoácidos 8 e 44 e inclui os抗ígenos Fy6, Fy^a e Fy^b. O sítio de ligação da quimiocina situa-se em uma fenda entre o domínio amino-terminal e a terceira alça extracelular. A mutação que leva ao fenótipo Fy^x, caracterizado pela expressão fraca de Fy^b, está presente na primeira alça citoplasmática. (Adaptado de: HENRY, J.B. Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais. p. 185-307. 20 ed. São Paulo, 2008.)

É receptora também para o *Plasmodium vivax* e *Plasmodium knowlesi*, sendo essencial para invasão desses parasitas. No entanto, indivíduos Fy(a-b-), fenótipo frequentemente encontrado em indivíduos negros africanos, são naturalmente resistentes à malária pelos plasmódios citados, representando assim uma vantagem evolutiva. A tabela 03 mostra a frequência fenotípica do sistema duffy nas raças brancas e negras.^{10, 12, 22}

Tabela 03: Frequencia eritrocitária do sistema duffy

Fenótipos Duffy na raça branca					
Raça branca	Anti-Fy ^a	Anti-Fy ^b	Anti-Fy3	Anti-Fy5	Frequência (%)
Fy (a+b-)	+	-	+	+	19,5
Fy (a-b+)	-	+	+	+	33,0
Fy (a+b+)	+	+	+	+	47,5
Fy (a-b-)	-	-	-	+	Raro
Fenótipos Duffy na raça negra					
Raça negra	Anti-Fy ^a	Anti-Fy ^b	Anti-Fy3	Anti-Fy5	Frequência (%)
Fy (a+b-)	+	-	+	+	20,0
Fy (a-b+)	-	+	+	+	10,0
Fy (a+b+)	+	+	+	+	2,0
Fy (a-b-)	-	-	-	-	68,0

Fonte: Adaptado de: Girello AL. Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária, 3ed. Ed. Senac São Paulo, 2002.

2.3.1 EXPRESSÃO DOS ANTÍGENOS DO SISTEMA DUFFY

A expressão dos抗ígenos Duffy ocorrem em vários tecidos não eritróides como o rim, baço, coração, pulmão, músculo, duodeno, pâncreas, placenta, cérebro, intestino, glândula tireóide e em células de Purkinje do cerebelo. As células responsáveis pela expressão de Duffy nesses tecidos são as células endoteliais que

revestem as vênulas pós-capilares, exceto no cérebro, onde a expressão Duffy está localizada nas células de Purkinje. As tabelas 04 e 05 apresentam os抗ígenos e os anticorpos produzidos contra o sistema Duffy. ^{22, 25, 29}

Tabela 04. Antígenos do grupo sanguíneo Duffy.

Number of antigens	6: Fy ^a , Fy ^b , Fy3, Fy4, Fy5, Fy6
Antigen specificity	Protein Amino acid sequence determines the specificity of Duffy antigens.
Antigen-carrying molecules	Glycoprotein that is a red cell receptor The Duffy glycoprotein is a receptor that binds cytokines released during inflammation. It also binds the malaria parasite <i>Plasmodium vivax</i> , and RBCs that lack the Duffy Fy ^a and Fy ^b antigens are resistant to invasion. Structurally, the Duffy protein is similar to the family of G-protein coupled receptors, having 7 transmembrane domains.
Molecular basis	The FY gene encodes the Duffy antigens. FY has two major codominant alleles, FYA and FYB, which result from a SNP (125G→A), and the corresponding Fy ^a and Fy ^b antigens differ by a single amino acid (G42D). Individuals who are homozygous for a -33T→C SNP in the erythroid promoter region of the FYB allele have the phenotype Fy(a-b-) and do not express Duffy antigens on their RBCs.
Frequency of Duffy antigens	Fy ^a : 66% Caucasians, 10% Blacks, 99% Asians Fy ^b : 83% Caucasians, 23% Blacks, 18.5% Asians Fy3: 100% Caucasians, 32% Blacks, 99.9% Asians (1).
Frequency of Duffy phenotypes	The Duffy null phenotype, Fy(a-b-), is very rare in Caucasians but is found in 68% of Blacks (1). Fy(a+b+): 49% Caucasians, 1% Blacks, 9% Chinese Fy(a-b+): 34% Caucasians, 22% Blacks, <1% Chinese Fy(a+b-): 17% Caucasians, 9% Blacks, 91% Chinese

Fonte: Reproduzido de Laura D. Blood Groups and Red Cell Antigens. In: Laura D, ed. US: National Center of Biotechnology Information; 2005.

Tabela 05. Os anticorpos produzidos contra antígenos Duffy

Antibody type	IgG Mainly IgG, IgM is rare
Antibody reactivity	Does not bind complement
Transfusion reaction	Typically a moderate, delayed transfusion reaction Anti-Fy ^a and anti-Fy ^b can cause transfusion reactions that range from mild to severe in nature and may occur immediately after the transfusion (rarely) or more commonly, after a delay. Anti-Fy3 is a cause of mild to moderate, delayed transfusion reactions.
Hemolytic disease of the newborn	Typically mild disease Anti-Fy ^a causes mild HDN (rarely, severe HDN can occur). Anti-Fy ^b and anti-Fy3 are uncommon causes of mild HDN.

Fonte: Reproduzido de Laura D. Blood Groups and Red Cell Antigens. In: Laura D, ed. US: National Center of Biotechnology Information; 2005.

2.3.2 BIOQUIMICA DO SISTEMA DUFFY

A glicoproteína Duffy atravessa a membrana das células de origem eritróide sete vezes com um domínio N-terminal extracelular e um domínio C-terminal citoplasmático.^{2, 25}

2.4 SISTEMA KIDD

Os antígenos do sistema kidd foram descritos entre os anos de 1951 e 1953, através do soro da Sra. Kidd. Para designar este sistema utiliza-se o símbolo JK, sendo este composto por três antígenos JKa, Jkb e JK3, os quais são coligidos por um gene conhecido como SLC14A1. O lócus kidd está localizado no cromossomo 18q12-q21. Esta proteína é composta por 391 aminoácidos, que atravessam 10 vezes a membrana do eritrócito, é responsável pelo transporte de ureia nas células vermelhas do sangue e do rim. (Figura 02).¹⁶

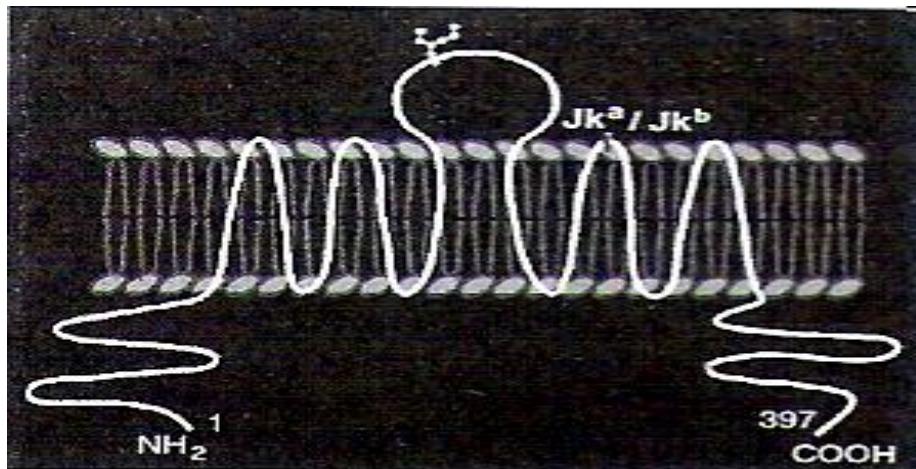


Figura 02: Representação esquemática da proteína kidd. (Adaptado de Girello AL. Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária. 3^aed. Ed. Senac, São Paulo,2002).

Os produtos do sistema kidd foram inicialmente reconhecidos pela participação na formação de aloanticorpos responsáveis pela doença hemolítica do recém-nascido e por reações transfusionais. O antígeno Jka incide em mais de 90 por cento dos negros, 75 por cento dos brancos e 70 por cento dos asiáticos. Quanto a incidência Jkb é apresentada em cerca de 75 por cento dos brancos e asiáticos e cerca de 50 por cento dos negros. Já o antígeno JK3 está presente em quase 100% das populações e, desta forma, anticorpos contra JK3 são raros. A ausência de ambos JKA e antígenos Jkb, designado como fenotipicamente Jk (a-b-), é muito rara, sendo encontrada em aproximadamente 1 por cento dos polinésios. Em relação ao fenótipo Kidd Jk (a + b +), sabe-se que esse é o mais comum ocorrendo em cerca de 50 por cento dos brancos e asiáticos e cerca de 40 por cento dos negros. ^{14, 24}

2.4.1 EXPRESSÃO DOS ANTÍGENOS DO SISTEMA KIDD

A expressão dos antígenos Kidd é limitada as hemácias e ao rim. As tabelas 06 e 07 apresentam os antígenos e os anticorpos produzidos contra o sistema Kidd.

25

Tabela 06. Antígenos do grupo sanguíneo Kidd.

Number of antigens	3: Jk^a, Jk^b and Jk³
Antigen specificity	Protein Amino acid sequence determines the specificity of Kidd antigens
Antigen-carrying molecules	Glycoprotein that transports urea The Kidd protein is a transmembrane, multi-pass protein that transports urea across the RBC membrane.
Molecular basis	The SLC14A1 gene encodes the Kidd glycoprotein. Located on chromosome 18 (18q11-q12), contains 11 exons that span more than 30 kbp of DNA. The SLC14A1 gene has two major codominant alleles, Jk ^a and Jk ^b , which result from a SNP (838G→A), and the corresponding Jk ^a and Jk ^b antigens differ by a single amino acid (D280N).
Frequency of Kidd antigens	Jk ^a : 77% Caucasians, 92% Blacks, and 73% Asians Jk ^b : 74% Caucasians, 49% Blacks, and 76% Asians Jk ³ : 100% in most populations, >99% in Polynesians (1)
Frequency of Kidd phenotypes	Jk(a+b+): 50% Caucasians, 41% Blacks, 49% Asians Jk(a+b-): 26% Caucasians, 51% Blacks, 23% Asians Jk(a-b+): 23% Caucasians, 8% Blacks, 27% Asians JK(a-b-): Rare in most populations, found in 0.9% Polynesians (1)

Fonte: Reproduzido de: Laura D. Blood Groups and Red Cell Antigens. In: Laura D, ed. US: National Center of Biotechnology Information; 2005.

Tabela 07. Os anticorpos produzidos contra antígenos de Kidd.

Antibody type	IgG and IgM IgG is more common
Antibody reactivity	Capable of hemolysis Can bind complement
Transfusion reaction	Yes—common cause of delayed hemolytic transfusion reactions. Anti-Jk ^a and anti-Jk ^b are dangerous antibodies because they can be difficult to detect in routine blood cross-matches. They are a common cause of delayed hemolytic transfusion reactions. Anti-Jk ³ is rare and can cause immediate and delayed hemolytic transfusion reactions.
Hemolytic disease of the newborn	Yes—typically mild disease. Anti-Jk ^a has been implicated in at least one severe case of HDN, but most cases of HDN caused by the anti-Kidd antibodies are mild in nature.

Fonte: Reproduzido de: Laura D. Blood Groups and Red Cell Antigens. In: Laura D, ed. US: National Center of Biotechnology Information; 2005.

2.4.2 BIOQUÍMICA DO SISTEMA KIDD

Com a clonagem e o isolamento do condutor de uréia eritróide humano, a superficial resistência à uréia dos eritrócitos Jk (a-b-) tornou-se evidente. A glicoproteína kidd possui 60% de homologia com o transportador de uréia responsivo à vasopressina de coelhos e de humanos. A molécula é uma proteína de 391 aminoácidos com 10 domínios transmembrânicos e um domínio amino-citossólico com uma extremidade carbóxil-terminal.^{19, 21}

2.5 SISTEMA RH

O sistema de grupo sanguíneo Rh tem início em 1940, por Landsteiner e Wiener que descreveram um anticorpo produzido no soro de coelhos cobaias pela imunização com hemácias de Macacus rhesus, este foi denominado de anti-Rh. Indivíduos que apresentavam o fator Rh, foram designados Rh +, e os indivíduos que não apresentavam o fator Rh passaram a ser designados Rh -. Porém, após a descoberta desse sistema nota-se uma variedade de informações que vem detalhando a diversidade genética do RH e superando todas as estimativas feitas pela sorologia e pela medicina transfusional por ser dentre os grupos sanguíneos, o mais polimórfico, com mais de 40抗ígenos independentes.^{11, 43, 50}

2.5.1 EXPRESSÃO DOS ANTÍGENOS DO SISTEMA RH

Os抗ígenos Rh são exclusivamente eritrocitários, não são visualizados em leucócitos ou plaquetas, e surgem em torno da décima semana da vida intra uterina. Seus抗ígenos estão expressos como parte de um complexo de proteína na membrana de células da linha eritróide em duas proteínas não glicosiladas, denominadas RhD e RhCE.(Figura 03).¹⁶

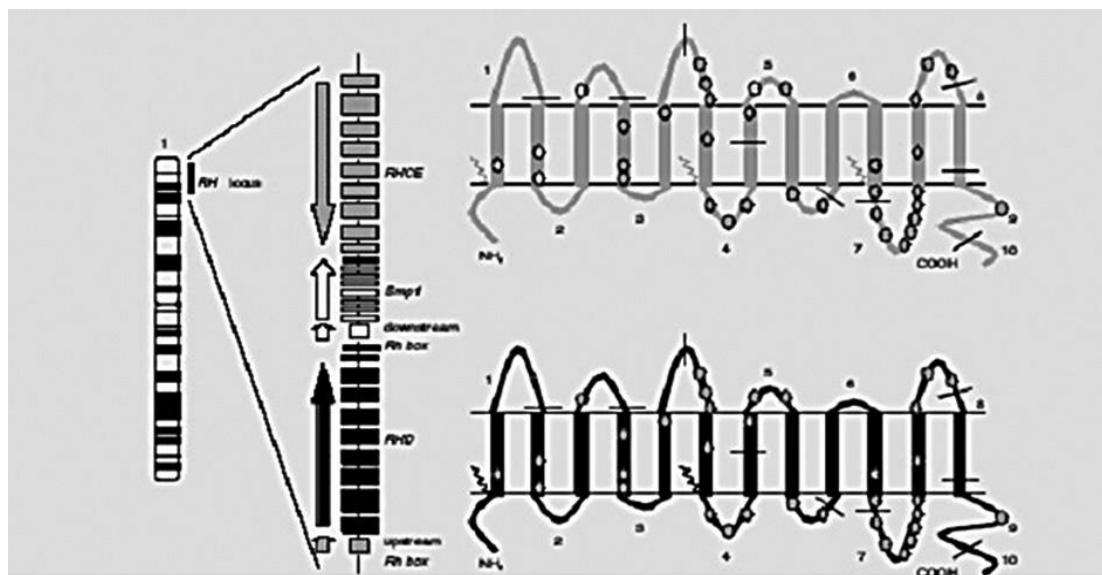


Figura 03: Estrutura do gene RhD e RhCE. (Reproduzido de: Nardozza LMM., Szulman A., Barreto JA., Junior EA., Moron AF., Bases Moleculares do sistema rh e suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional. Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP).

Essas proteínas são compostas de 417 aminoácidos que passam pela membrana celular das hemácias 12 vezes, e apresentando dois segmentos carboxiterminal e aminoterminal intercelularmente. Atualmente modelos estruturais são descritos em segmentos de proteína com 6 alças extracelulares, 12 transmembranares e 7 intracelulares. (Figura 04).^{16, 25}

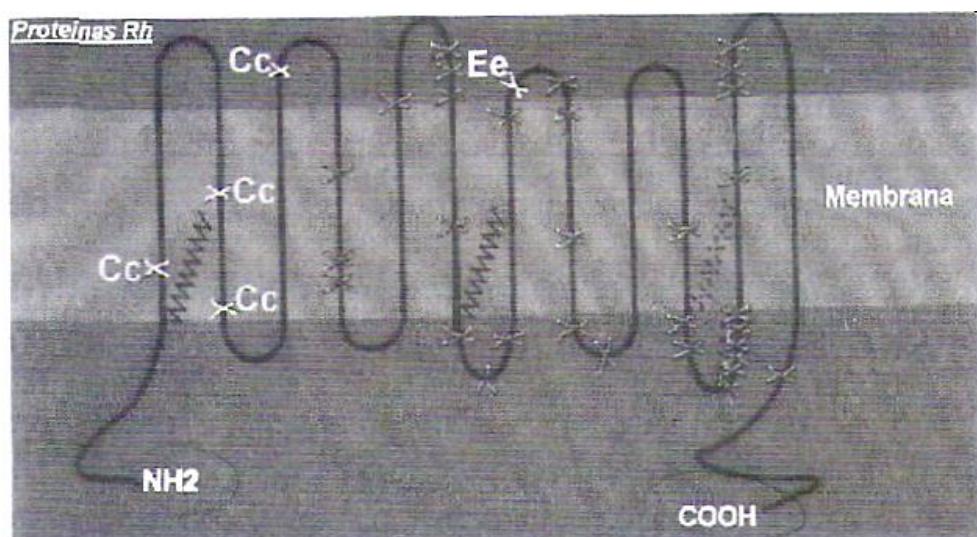


Figura 04: Representação esquemática da proteína RHCE. (Reproduzido de: Rodrigues ASN. Caracterização molecular dos抗原os RhD (RhD fraco e RhD parcial), e sua aplicação na prática transfusional. Tese de doutorado apresentada à pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, 2005).

Dependendo do alelo *RHCE* considerado, RhD e RhCE diferem entre si em 34 a 37 aminoácidos. Apenas algumas mudanças de aminoácidos em algumas alças

de proteínas localizadas na superfície da hemácia são necessárias para as diferenças sorológicas entre os fenótipos Rh. As tabelas 08 e 09 apresentam os抗ígenos e os anticorpos produzidos contra o sistema Rh.^{16, 25}

Tabela 08. Antígenos do grupo sanguíneo RH.

Number of antigens	49: D, C, E, c, and e are among the most significant
Antigen specificity	Protein The sequence of amino acids determines the specificity of most of the Rh antigens.
Antigen-carrying molecules	Proteins with unknown function The RhD and RhCE proteins are both transmembrane, multipass proteins that are integral to the RBC membrane. The RhCE protein encodes the C/c antigen (in the 2nd extracellular loop) and the E/e antigen (in the 4th extracellular loop), plus many other Rh antigens e.g., C ^w , C ^x . Unlike most cell surface molecules, the Rh proteins are not glycosylated (they do not contain oligosaccharides) but they are closely associated with a RBC membrane glycoprotein called RhAG. The function of the Rh-RhAG complex might involve transporting ammonium or carbon dioxide. The RhD protein encodes the D antigen.
Molecular basis	Two genes, RHD and RHCE, encode the Rh antigens. The Rh genes are 97% identical, and they are located next to each other on chromosome 1. The D/d polymorphism most commonly arises from a deletion of the entire RHD gene. The C/c polymorphism arises from four SNPs that cause four amino acid changes, one of which (S103P) determines the C or c antigen specificity. The E/e polymorphism arises from a single SNP (676G→C) that causes a single amino acid change (A226P).
Frequency of Rh antigens	D: 85% Caucasians, 92% Blacks, 99% Asians C: 68% Caucasians, 27% Blacks, 93% Asians E: 29% Caucasians, 22% Blacks, 39% Asians c: 80% Caucasians, 96% Blacks, 47% Asians e: 98% Caucasians, 98% Blacks, 96% Asians (1)
Frequency of Rh phenotypes	Rh haplotype DCe: most common in Caucasians (42%), Native Americans (44%), and Asians (70%) Rh haplotype Dce: most common in Blacks (44%) Rh D-negative phenotype: most common in Caucasians (15%), less common in Blacks (8%), and rare in Asians (1%) (1)

Fonte: Reproduzido de Laura D. Blood Groups and Red Cell Antigens. In: Laura D, ed. US: National Center of Biotechnology Information; 2005.

Tabela 09. Anticorpos produzidos contra antígenos Rh.

Antibody type	Mainly IgG, some IgM The majority of Rh antibodies are of the IgG type.
Antibody reactivity	Capable of hemolysis Rh antibodies rarely activate complement. They bind to RBCs and mark them up for destruction in the spleen (extravascular hemolysis).
Transfusion reaction	Yes—typically delayed hemolytic transfusion reactions Anti-D, anti-C, anti-e, and anti-c can cause severe hemolytic transfusion reactions. Hemolysis is typically extravascular (1).
Hemolytic disease of the newborn	Yes—the most common cause of HDN. The D antigen accounts for 50% of maternal alloimmunization (2). Anti-D and anti-c can cause severe disease. Anti-C, anti-E, and anti-e can cause mild to moderate disease.

Fonte: Reproduzido de Laura D. Blood Groups and Red Cell Antigens. In: Laura D, ed. US: National Center of Biotechnology Information; 2005.

2.5.2 BIOQUIMICA DO SISTEMA RH

Na membrana eritrocitária, as proteínas Rh conservar-se num complexo com a glicoproteína associada ao Rh (RhAG), contemplada como Rh50. Este, encontra-se ligado ao citoesqueleto. Várias proteínas estão integradas a esse complexo, tais como, CD47, LW, e a glicoproteína Duffy, mas não são imprescindíveis para a expressão dos antígenos Rh. A expressão do Rh na membrana depende de RhAG, e mutações nesta glicoproteína são capazes de originar o fenótipo Rh_{nulo} do tipo regulador, que se distingue pela ausência de todos antígenos Rh.^{16, 49}

2.6 SISTEMA KELL

O sistema do grupo sanguíneo Kell foi o primeiro a ser descoberto, devido ao teste de antiglobulina humana, pela expressão do anticorpo anti-K, associado a doença hemolítica perinatal. O mesmo tem como símbolo XK, e seu gene está localizado no cromossomo 7q33. Este sistema é de alta complexidade, contendo mais de 20 antígenos diferentes. Alguns antígenos são aparelhados em cinco conjuntos de alelos, outros, sobretudo os de alta incidência, podem ser expressos de forma livre.^{5, 26, 27}

2.6.1 EXPRESSÃO DOS ANTÍGENOS DO SISTEMA KELL

A expressão dos抗ígenos do grupo sanguíneo Kell depende de duas proteínas, nomeadas de glicoproteínas Kell e XK, acontecem em células de origem eritróide, em tecidos mieloides, e em uma série de órgãos, incluindo os órgãos linfóides, músculos (tanto cardíaco e esquelético) e sistema nervoso. As tabelas 10 e 11 apresentam os抗ígenos e os anticorpos produzidos contra o sistema Kell.^{25, 47, 48}

Tabela 10. Antígenos do grupo sanguíneo Kell.

Number of antigens	25 The K antigen is one of the most clinically significant Kell antigens.
Antigen specificity	Protein Amino acid sequence determines the specificity of Kell antigens
Antigen-carrying molecules	Glycoprotein with enzymatic function The Kell glycoprotein is a transmembrane, single-pass protein that carries the Kell antigens. It is an endothelin-3-converting enzyme; it cleaves "big" endothelin-3 to produce an active form that is a potent vasoconstrictor (1).
Molecular basis	The KEL gene encodes the Kell antigens. KEL is highly polymorphic. It has two major codominant alleles, k and K, which result from a SNP (698C→T), and the corresponding k and K antigens differ by a single amino acid change (T193M).
Frequency of Kell antigens	~100%: k, Kp ^b , Ku, Js ^b , K11, K12, K13, K14, K18, K19, Km, K22, K26, K27 K antigen: 2% in Blacks, 9% in Caucasians, up to 25% in Arabs ~2%: Kp ^a , U1 ^a ~0.01%: Js ^a (0.01% in Caucasians, 20% in Blacks), Kp ^c , K23 Others: K17 (~0.3%), K24 (rare), VLAN (rare), K16 (unknown) (2)
Frequency of Kell phenotypes	K-k+ in 91% Caucasians and 98% Blacks K+k- in 0.2% Caucasians and is rare in Blacks K+k+ in 8.8% Caucasians and 2% Blacks Kp (a-b+) in 97.7% Caucasians and 100% Blacks Js (a-b+) in 100% Caucasians and 80% Blacks (2)

Fonte: Reproduzido de: Laura D. Blood Groups and Red Cell Antigens. In: Laura D, ed. US: National Center of Biotechnology Information; 2005.

Tabela 11. Os anticorpos produzidos contra antígenos Kell.

Antibody type	IgG IgM is uncommon
Antibody reactivity	Does not bind complement If hemolysis does occur, it is extravascular in nature.
Transfusion reaction	Can cause a severe hemolytic transfusion reaction Anti-K and anti-Ku are capable of causing a severe reaction. A milder reaction is caused by anti-k, anti-Kp ^a , anti-Kp ^b , anti-Js ^a , and anti-Js ^b .
Hemolytic disease of the newborn	Can cause severe fetal anemia Kell isoimmunization is the third most common cause of HDN after Rh and ABO. Anti-Kell causes severe fetal anemia by suppressing fetal RBC synthesis (3, 4).

Fonte: Reproduzido de Laura D. Blood Groups and Red Cell Antigens. In: Laura D, ed. US: National Center of Biotechnology Information; 2005.

2.6.2 BIOQUIMICA DO SISTEMA KELL

A glicoproteína Kell possui peso molecular de aproximadamente 93.000 daltons, contém cinco locais de N-glicosilação e 16 resíduos de cisteína. Um dos resíduos de cisteína liga-se à Kx e outro se localiza-se no domínio transmembranar. Os restantes, formam pontes de dissulfeto que consolidam a estrutura extracelular da proteína de Kell. ^{16, 37}

2.7 SISTEMA MNS

Este sistema foi proposto em 1927, com a descoberta dos antígenos M e N por Karl Landsteiner e Levine, após a observação da capacidade de aglutinação de hemácias humanas em testes realizados em coelhos. Em seguida, em 1947 o antígeno S, foi detectado, devido a presença de um anticorpo no soro de um paciente de Sydney, Austrália. Três anos mais tarde, o antígenos antitéticos s foi descrito. Logo após, em 1953 foi exposta a existência de um antígeno de alta frequência, designado U, comum em 100% da população branca e em 98,5% dos negros. ^{35, 38, 39}

2.7.1 EXPRESSÃO DOS ANTÍGENOS DO SISTEMA MNS

Os antígenos do sistema MNS, estão integrados às sialoglicoproteínas (SGP) da membrana eritrocitária, denominadas glicoforinas A (GPA) e B (GPB), transmembranárias. São as maiores proteínas do eritrócito, contendo aproximadamente 50% de carboidratos. Os antígenos MNS, a maioria deles, encontram-se bem desenvolvidos ao nascimento. Estes localizam-se nas hemácias e no rim (sobre o endotélio renal) e epitélio. As tabelas 12 e 13 apresentam os antígenos e os anticorpos produzidos contra o sistema MNS.^{16, 25}

Tabela 12. Antígenos do sistema de grupo sanguíneo MNS.

Number of antigens	42: including M, N, S, and s
Antigen specificity	Protein Amino acid sequence determines the specificity of MNS antigens
Antigen-carrying molecules	Glycophorins Glycophorins are transmembrane, single-pass glycoproteins that contain carbohydrate, mostly in the form of sialic acid. Glycophorins A and B carry the MNS antigens, and they may also serve as receptors for cytokines and pathogens, including the malaria parasite, <i>Plasmodium falciparum</i> .
Molecular basis	Two genes encode the MNS antigens, GYPA and GYPB. Both genes are located on chromosome 4 (4q28.2-q13.1). A third gene, GYPE, may be involved in the creation of variant MNS antigens. GYPA has two codominant alleles, M and N, which result from three SNPs (59C→T, 71G→A, 72G→T), and the corresponding M and N antigens differ by two amino acids (S1L, G5E). The codominant alleles of GYPB, C and c, result from one SNP (143C→T), and the corresponding S and s antigens differ by a single amino acid (T29M).
Frequency of MNS antigens (%)	M: 78% Caucasians, 74% Blacks N: 72% Caucasians, 75% Blacks S: 55% Caucasians, 31% Blacks s: 89% Caucasians, 93% Blacks (1)
Frequency of MNS phenotypes (%)	M+N+S+s+: 22% Caucasians, 33% Blacks M+N+S+s+: 24% Caucasians, 13% Blacks M-N+S+s+: 15% Caucasians, 19% Blacks M+N-S+s+: 14% Caucasians, 7% Blacks M+N-S-s+: 8% Caucasians, 16% Blacks M-N+S+s+: 6% Caucasians, 5% Blacks M+N-S+s: 6% Caucasians, 2% Blacks Less common phenotypes are M+N+S+s- (4% Caucasians, 2% Blacks) and M-N+S+s- (1% Caucasians, 2% Blacks). The phenotypes M+N-S-s-, M+N+S-s-, and M-N+S-s- are rare in Caucasians but are found in ~0.5% of Blacks (1).

Fonte: Reproduzido de Laura D. Blood Groups and Red Cell Antigens. In: Laura D, ed. US: National Center of Biotechnology Information; 2005.

Tabela 13. Os Anticorpos produzidos contra antígenos MNS.

Antibody type	IgG and IgM The Ig class depends upon which antigen is targeted.
Transfusion reaction	Uncommon but potentially severe Anti-S and anti-s are among the MNS antibodies implicated in causing transfusion reactions.
Hemolytic disease of the newborn	Uncommon but potentially severe Anti-S is more common than anti-s, but both are capable of causing severe-to-fatal HDN (2).

Fonte: Reproduzido de Laura D. Blood Groups and Red Cell Antigens. In: Laura D, ed. US: National Center of Biotechnology Information; 2005.

2.7.2 BIOQUIMICA DO SISTEMA MNS

As glicoforinas A (GPA) e B (GPB) são proteínas do tipo I, codificadas por genes homólogos, encontrados no cromossomo 4. Elas são sensíveis a clivagem pela ação de proteases em posições distintas, possuem uma porção carboxiterminal (C) que se amplia para dentro do citoplasma das células vermelhas, enquanto outro segmento já hidrofóbico encontra-se embutido dentro da dupla camada lipídica. Além disso, outro segmento aminoterminal (N) se prolonga para o ambiente extracelular.⁹

3 GRUPOS SANGUÍNEOS E A ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS

Dos grupos sanguíneos citados, alguns tem relevância em relação a associação com determinadas doenças.

O aumento da susceptibilidade a doenças está relacionado à presença de determinados antígenos: câncer de glândulas salivares, estômago, intestino grosso, útero e ovários; estes tem maior incidência em pessoas do grupo sanguíneo A.²

Mesmo não havendo relação direta entre grupos sanguíneos e a coagulação sanguínea, indivíduos do grupo O tem maior incidência de hemorragias, são mais propensos a ulcerações gástricas e duodenais, artrite reumatóide, doença de Von Willebrand, tromboses, cólera, lepra, tuberculose, lepra tuberculóide, e caxumba.

Antígenos A e AB seriam susceptíveis à varíola e a lepra lepromatosa, e pessoas do grupo A tem maior incidência em trombose, níveis de FVIII, e colesterol.^{1, 16}

Determinadas doenças modificam os antígenos, exacerbando ou deprimindo sua expressão, como as leucemias mielocíticas agudas, que deprimem os ABH, e as anemias hemolíticas auto imunes, que deprimem os antígenos Rh, Kell e Kidd.²

A falta dos antígenos do sistema Rh causa grande modificação na forma e na função da membrana dos eritrócitos, com isso leva ao aparecimento de estomatócitos, esferócitos, anemia hemolítica, redução da fragilidade osmótica, e aumento da permeabilidade a cátions, fazendo com que a célula perca água. A expressão fraca do antígeno Kell, pode levar a síndrome de McLeod com acantocitose, rigidez dos eritrócitos, defeitos neurológicos, musculares, e cardiomiopatia.^{2, 16, 18}

Indivíduos Rh (D) negativo, são mais predispostos ao carcinoma de células escamosas da boca.²

Além da transfusão o sistema Lewis exerce um papel importante em certas doenças. O antígeno Le^b é utilizado como receptor do *H. pylori*, causador de gastrites, úlceras, e adenocarcinoma de estômago. Lewis também está associado com infecções do trato urinário, infecções pela *B. pertussis*, *S. aureus*, e anemia hemolítica.^{16, 18, 19}

O antígeno Duffy está relacionado a resistência do *P. vivax* e *P. knowlesi*, parasitas da malária.¹⁶

4 INFLUÊNCIA DOS GRUPOS SANGUÍNEOS NOS TRANSPLANTES

Muitos estudos sobre os sistemas de grupos sanguíneos, relatam a influência dos mesmos em alguns tipos de transplantes, e a associação destes com doenças. Dentre os transplantes, renal, hepático e cardíaco, citados nesta revisão, de acordo com literaturas estudadas, nota-se que o transplante renal sofre uma considerável influência dos grupos sanguíneos ABO e não ABO.

Em 1971, foram descritos pela primeira vez por Beck e colaboradores, pacientes transplantados com incompatibilidade ABO menor, em transplante de pulmão devido a linfócitos transplantados. Auto-anti -A, -A1, e B foram descritos em transplantes de rim, coração, fígado, pulmões, pâncreas e baço. São IgG que

aparecem em torno de 10 dias após o transplante, e duram 30 dias, podem causar hemólise com insuficiência renal aguda e morte.²

Estudos feitos por Ângulo, em 1997, relatam que anticorpos citotóxicos Lewis foram implicados na redução da sobrevida de transplantes renais. Em Lewis positivo a sobrevida do enxerto era maior aos 2 anos que Le (a-b-). Já outros estudo realizados nesta mesma época, mostram o contrário, ou seja, Lewis (a-b-) apresentaria maior risco de perda do enxerto havendo incompatibilidade HLA.²

Por volta do ano de 2007, Boratyn'ska, *et al.*,⁶ comprovaram um resultado significativo dos aloanticorpos do grupo sanguíneo Lewis na sobrevida de enxertos renais realizados em três pacientes Lewis-negativos, sendo um total de 339 submetidos ao transplante renal (Tabela 14). Suas conclusões foram inferidas porque esses enfermos eram compatíveis com os seus doadores para os grupos sanguíneos ABO, não eram sensibilizados a抗ígenos HLA, não apresentavam painéis de anticorpos reativos antes do transplante, tinham fenótipos Lewis e testes de doador-receptor cross-match negativos porém apresentaram anticorpos anti-Lewis no período pós-transplante e sofreram rejeição grave do enxerto renal. Em trabalho semelhante Spitalnick *et al.*,⁴⁵ postulou que pacientes Lewis negativo que receberam enxertos renais de doadores Lewis-positivos, experimentaram rejeição aguda do enxerto e retrocederam a hemodiálise. Além disso Spitalnick *et al.*,⁴⁵ relata que os anticorpos Lewis podem exercer um papel significante na rejeição do enxerto renal.

Tabela 14. Os resultados do exame histológico e imuno-histoquímico das amostras da biópsia do enxerto renal em pacientes com Aloanticorpo anti- Lewis.

	Case 1; Biopsy 1	Case 1; Biopsy 2	Case 2; Biopsy 1	Case 2; Biopsy 2	Case 3; Biopsy 1
Neutrophils in PTC	+	+	+	+	+
Neutrophils in glomeruli	+	+	+	+	+
Arterial fibrinoid necrosis	-	-	-	-	+
Glomerulitis	+	+	+	+	
Thrombi in glomerular capillaries	-	-	-	+	+
Thrombi in arterioles	-	-	-	-	+
Acute tubular injury	-	-	-	+	+
C4d in PTC	+/-	+	+	+	Necrosis
C3 in glomeruli and vessels	+	+	+	+	+ only in glomeruli
IgG in glomeruli and vessels	+	+	+	+	+
IgM in glomeruli and vessels	+	+	+	+	+

Abbreviation: PTC, peritubular capillaries.

Fonte: Reproduzido de Boratyn'ska, M. Banasik, A. Halon', D. Patrzałek aM. Klinger Blood Group Lewis Alloantibodies Cause Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2007.

Hadley *et al.*,¹⁷ documentou a ação dos抗ígenos do grupo sanguíneo Duffy agindo como receptor de quimiocinas em células endoteliais de vênulas pós-capilares dos rins de seres humanos (Figura 05). Já Segerer *et al*^{40, 41} analizando a repartição do receptor de quimiocina antígeno Duffy (DARC) durante a rejeição do transplante renal e glomerulonefrite crescente, comprovou um aumento significante da expressão do antígeno Duffy em vênulas do rim durante rejeição aguda do enxerto renal (Figura 06).

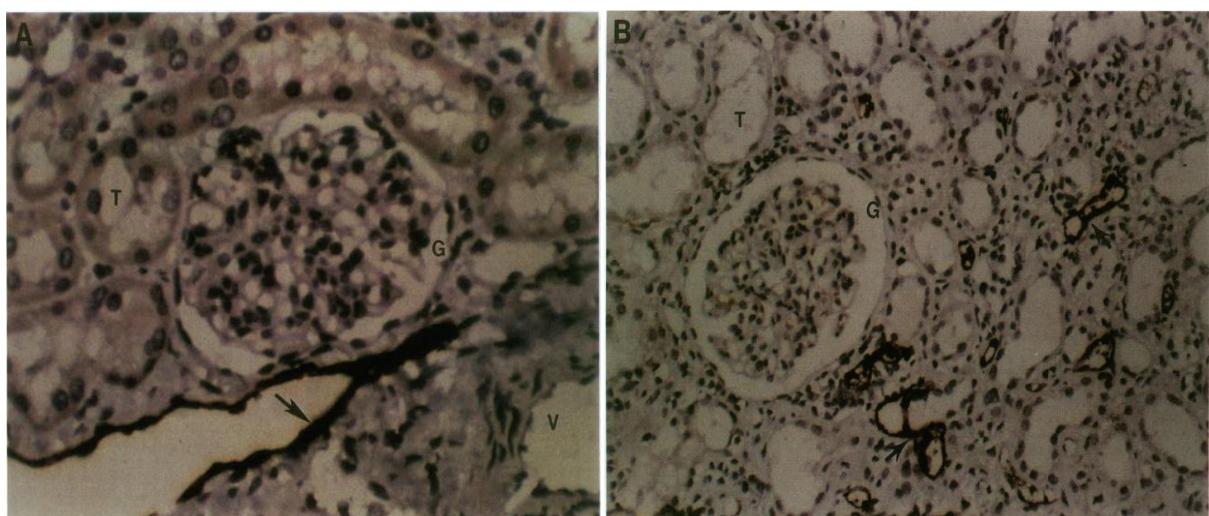


Figura 05-Immunohistoquímica localização do antígeno Duffy / receptor de quimiocinas de células endoteliais pós-capilares no rim. Seções de formol-fixo, parafina-encaixadas rim humano foram processadas conforme descrito em Métodos e incubadas com anti-Fy6. Após a lavagem, as estruturas Fy6 ligação foram identificados por incubações seqüenciais com avidina-biotina-peroxidase

complexo e diaminobenzidine. The seções foram contra coradas com hematoxilina. **A:** x400, **B:** XI 00. A mostra de coloração intensa de células que revestem um espaço vascular de paredes finas que se assemelha a uma vênula (seta). Não há nenhuma reação significativa com as células endoteliais que revestem uma veia (V) ou capilares glomerular (G) ou com células endoteliais dos túbulos renais (T). B mostra uma seção do rim doente que a proliferação de pequenas vênulas que mancha proeminente (setas). Fraca reatividade em um glomérulo (G) é localizada aos eritrócitos. Epitélio tubular (T) falta de reatividade significativa. (Reproduzido de: Hadley TJ, Lu ZH, Wasniowska K, et al. Postcapillary venule endothelial cells in kidney express a multispecific chemokine receptor that is structurally and functionally identical to the erythroid isoform, which is the Duffy blood group antigen. *J Clin Invest.* Sep 1994;94(3):985-991).

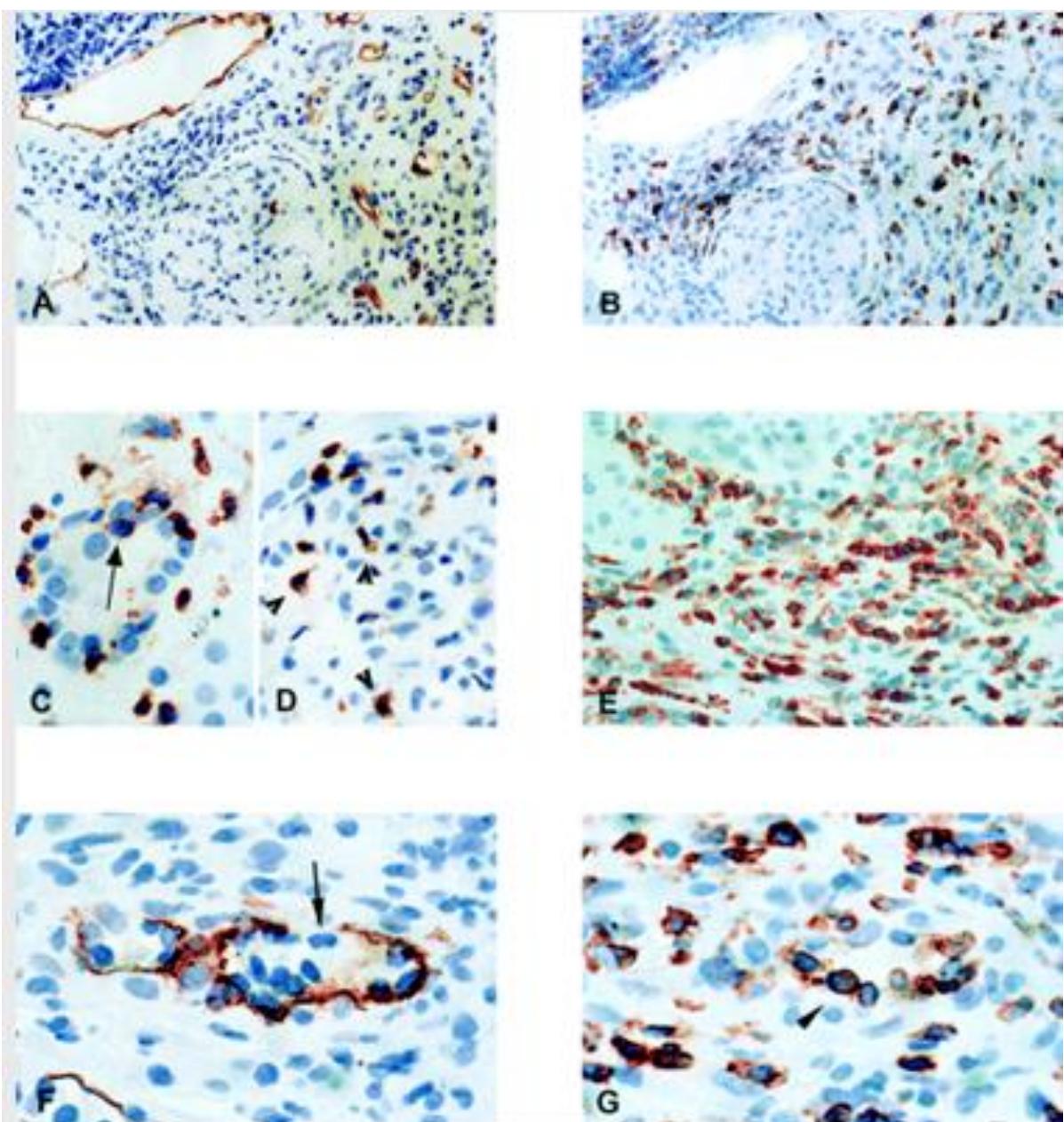


Figura 06- Imunohistoquímica de biópsias de pacientes transplantados renais com rejeição aguda intersticial (Banff 1, A, B e C) ou com a rejeição vascular aguda (Banff 2, D, E, F e G) marcados com um anticorpo monoclonal anti-DARC (A, 200 original; F, original 1000) e com um anticorpo monoclonal anti-receptores CCR5 (B, 200 original, C, D e E, 400 original; G, original 1000). Note o número elevado de DARC positivo vênulas intersticial em A, mas a ausência do DARC em endotélio glomerular.(C e D) A infiltração de células CCR5-positivos em tubulitis © e glomerulopatia aguda do enxerto (D).(E) A infiltração maciça do interstício por células CCR5-positivos. (F e G), seções paralelas e colocalizadas células CCR5-positiva com um capilar DARC positivo. Um dos leucócitos é apenas transmigrando do endotélio em F (seta). A maioria das células no interior do navio DARC-positivos são CCR5 positivo (seta em G, G, 1000 original é uma maior ampliação do E). A reprodução desta figura em cores foi patrocinado pela Fresenius Medical Care Deutschland GmbH. (Reproduzido de: Segerer S, Regele H, Mac KM, et al. The Duffy antigen receptor for chemokines is up-regulated during acute renal transplant rejection and crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* Oct 2000;58(4):1546-155)

Em 2004 S. Holt *et al.*²¹ e outros pesquisadores do Reino Unido, relataram um caso de rejeição hiperaguda do enxerto renal induzida por uma reação transfusional para o sistema de grupo sanguíneo Kidd. Neste relato de caso o

pesquisador manifesta que a expressão dos抗ígenos do sistema de grupo sanguíneo Kidd foi ressaltada no epitélio tubular em vez do endotélio renal. Com isso, mostra que os transportadores de uréia em células endoteliais podem ser desiguais e que os anticorpos lançados para os抗ígenos do sistema Kidd podem proporcionar um menor rigor de ligação (Figura 07) e (Figura 08).

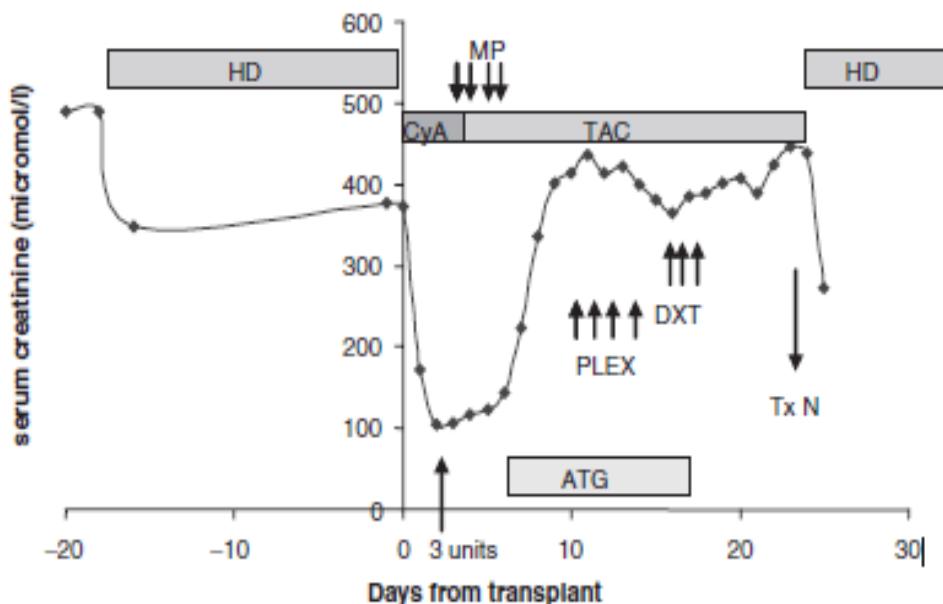


Figura 07- O tempo de rejeição pode ser visto pelo diagrama anotada da creatinina sérica. HD hemodiálise 1/4; ATG globulina antitimocito 1/4; PLEX plasmaférrese 1/4; radioterapia 1/4 DXT; TXN nefrectomia 1/4 transplante; MP metilprednisolona 1/4; CyA ciclosporina 1/4; tacrolimus TAC 1/4. (Reproduzido de: Holt S, Donaldson H, Hazlehurst G, et al. Acute transplant rejection induced by blood transfusion reaction to the Kidd blood group system. *Nephrol Dial Transplant*. Sep 2004;19(9):2403-2406).

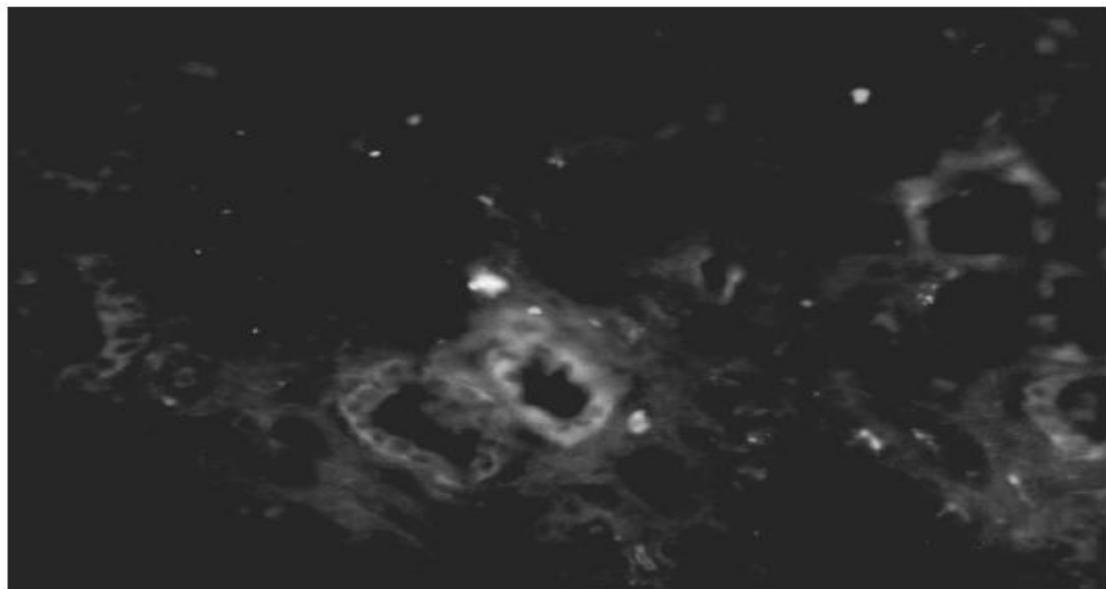


Figura 08- Uma seção do rim de um paciente Jka positivo marcados com um anticorpo fluorescente etiquetado dirigida ao抗ígeno JK A. A Fluorescência é presente, mas é nas células epiteliais tubulares, e não as células endoteliais. (Reproduzido de: Holt S, Donaldson H, Hazlehurst G, et al.

Acute transplant rejection induced by blood transfusion reaction to the Kidd blood group system. *Nephrol Dial Transplant*. Sep 2004;19(9):2403-2406.)

No ano de 1998, Bryan et al,⁷ pesquisadores de um Banco de Órgãos, nos Estados Unidos, revelam em um levantamento, com análise multivariada, sobre os principais aloenxertos renais cadavéricos que o RH (D) é uma barreira de histocompatibilidade clinicamente relevante, e destaca que esse grupo sanguíneo possui grande influencia na sobrevida do enxerto renal em um período de 7 anos (Figura 09).

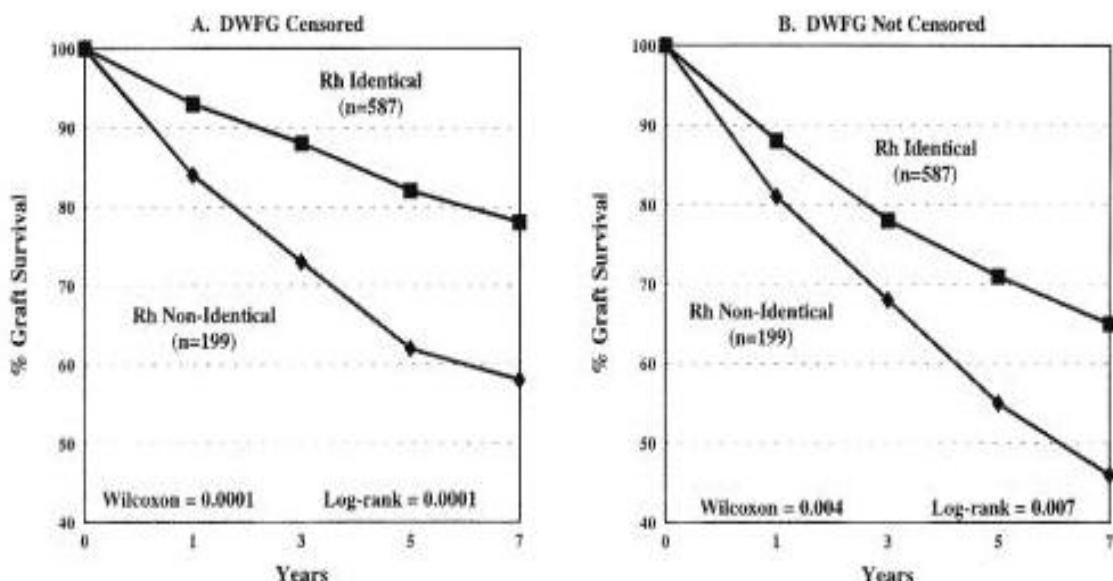


Figura 09-Influência prejudicial da não-identidade Rh (D) na sobrevida do enxerto cadavérico da transplantação primária do órgão Midwest Bank 1990-1997 ([preto pequeno quadrado], idêntico Rh; [terno branco diamante], Rh nonidentical). A e B para as análises de pacientes que DWFG e foram censurados (A) ou não censurado (B). (Reproduzido de: Bryan CF, Mitchell SI, Lin HM, et al. Influence of the Rh (D) blood group system on graft survival in renal transplantation. *Transplantation*. Feb 27 1998;65(4):588-592)

De acordo com, pesquisadores do Centro Médico Regional de São Francisco dos Estados Unidos o sistema Kell, não parece ter influência no resultado da sobrevida do enxerto renal.¹⁵

Em 1971, em um artigo exposto na revista *Transplantation*, Belzer, F.O et al.,⁴ afirmou que mesmo com a perfusão com solução salina realizada no rins a ser transplantado, glóbulos vermelhos M-positivos podem permanecer nos capilares renais, e como os rins dos doadores são geralmente refrigerada antes do transplante os mesmos podem ser aglutinados em temperatura mais baixa para o anti-M, em

associação ao soro do paciente, resultando na obstrução capilar e ofertando para menor sobrevida do enxerto ou do restabelecimento da função renal.

DISCUSSÃO

Os estudos transversais revelam que os grupos sanguíneos ABO, e não ABO podem ser considerados como uma barreira de histocompatibilidade relevante no transplante renal, devido a oferta para menor sobrevida do enxerto ou do restabelecimento da função renal.

De acordo com Silva, E.A. *et al.*,⁴² diversos estudos reconhecem a complexidade do sistema Lewis e de sua associação com inúmeras doenças, tais como câncer gástrico e intestinal, infecções do trato urinário e anemia hemolítica. As especulações de Boratyn'ska *et al.*,⁶ no ano de 2007, faz referência a três pacientes submetidos ao transplante renal que apresentaram anticorpos anti-Lewis no período pós-transplante e sofreram rejeição grave do enxerto. Numa pesquisa semelhante, realizado por Spitalnik *et al.*,⁴⁵ , o impacto dos anticorpos Lewis na sobrevida do enxerto renal é postulado.

Quanto à influência do sistema de grupo sanguíneo Duffy, na sobrevida do enxerto ou do restabelecimento da função renal, a literatura bastante abrangente. Segerer *et al.*,⁴¹ descreve um estudo demonstrando a indução de uma proteína de ligação a quimiocina e o local de deposição de C4d na rejeição do enxerto.

Em relação ao sistema de grupo sanguíneo Kidd, S. Holt *et al.*,²¹ relata um caso de uma paciente que apresentou uma reação transfusional que pode estar associada diretamente a uma rejeição hiperaguda do enxerto renal mediada por anticorpos pela fixação de complemento de anticorpos ao antígeno Jka.

Direcionando a atenção para a influência do grupo sanguíneo Rh na rejeição do enxerto renal, pesquisadores de um Banco de Órgãos, nos Estados Unidos, (1998), com o intuito de analisar as principais comprovações, mostraram em um levantamento com análise multivariada que o RH (D) é uma barreira de histocompatibilidade clinicamente respeitável, e ressalta a influencia significativa desse grupo sanguíneo na sobrevida do enxerto renal em um período de 7 anos.

A partir das comprovações de pesquisadores do Centro Médico Regional de São Francisco dos Estados Unidos (1987),¹⁵ fica evidente que o grupo sanguíneo Kell não parece ter influência na sobrevida do enxerto renal.

Conforme a pesquisa de Belzer,F.O *et al.*,⁴ teoricamente, os antígenos do sistema MNSs podem ter um importante papel sobre o transplante renal.

CONCLUSÃO

Considerando os objetivos do presente trabalho, podemos concluir que, é fundamental avaliar a influência dos grupos sanguíneos não ABO na sobrevida do enxerto ou no restabelecimento da função renal, mesmo que o grupo sanguíneo ABO, seja conceituado como o sistema de histocompatibilidade de maior importância, torna-se indispensável o conhecimento da complexidade dos outros sistemas sanguíneos, para que se possa prevenir, e identificar possíveis problemas, aumentando assim, a perspectiva de sucesso no transplante renal.

Enfim, o que se pretendeu com esta revisão, não foi demonstrar um trabalho científico de parâmetros finais e acabados, mas expor a influência dos grupos sanguíneos ABO, e não ABO na sobrevida do transplante renal descritas na literatura, que apesar de ser limitada em alguns pontos, torna-se, em conjunto, passos para uma evolução rumo à eliminação de possíveis problemas ligados ao mesmo.

REFERÊNCIAS

1. ALPOIM, P.N. **Pré-eclâmpsia: Avaliação de Fator VIII, Fator de Von Willebrand e Adamts-13 e do Grupo Sanguíneo ABO.** 108p. UFMG, Belo Horizonte-MG, 2010.
2. ÂNGULO, I.L. **Anticorpos Antieritrocitários: Prevalência e Especificidade em Transplantados Renais, Doadores de Sangue e Pacientes com Insuficiência Renal Crônica.** 95 p. UNICAMP, São Paulo, 1997.
3. BEIGUELMAN, B. **Os Sistemas Sanguíneos Eritrocitários.** 3. ed. 234 p. Ribeirão Preto- SP, 2003.
4. BELZER F.O. et al. **Red cell cold autoagglutinins as a cause of failure of renal allotransplantation.** *Transplantation.* 1971;11:422-424
5. BONIFÁCIO, L.S. et al. **Funções biológicas dos antígenos eritrocitários.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Vol. 31, n. 2, p 7-16, São Paulo, 2009.
6. BORATYN' SKA, M. et al. **Klinger Blood Group Lewis Alloantibodies Cause Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients.** *Transplantation Proceedings.* 2007;39:2711–2714.
7. BRYAN, C.F. et al. **Influence of the Rh (D) blood group system on graft survival in renal transplantation.** *Transplantation.* Feb 27 1998;65(4):588-592.
8. CARVALHO, W.F. **Técnicas Médicas de Hematologia e Imuno-hematologia.** p. 161-169. 8 ed. Belo Horizonte-MG, 2008.
9. COVAS, D.T. et al. **Hemoterapia - Fundamentos e Prática.** São Paulo: Atheneu; 2007.
10. CHAUDHURI, A. et al. **Purification and characterization of an erythrocyte membrane protein complex carrying Duffy blood group antigenicity. Possible receptor for Plasmodium vivax and Plasmodium**

- knowlesi malaria parasite.** J Biol Chem. Aug 15 1989;264(23):13770-13774.
11. CHOU, S.T. et al. **Molecular biology of the Rh system: clinical considerations for transfusion in sickle cell disease.** Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:178-184.
12. CUTBUSH, M. et al. **A new human blood group.** Nature. 1950:165-188.
13. DANIELS, G. **Blood groups: the past 50 years.** Transfusion. Feb 2010;50(2):281-289.
14. DANIELS, G. **Human Blood Groups.** London, UK: Blackwell Scientific; 1995.
15. ERNST, R.L. et al. **The Kell system and kidney transplantation.** Transplantation.3rd. May 1987;43(5):759-761.
16. GIRELLO, A.L. et al. **Fundamentos da Imuno-hematologia Eritrocitária.** p.128-165-194. 3 ed. São Paulo, 2002.
17. HADLEY, T.J. et al. **Postcapillary venule endothelial cells in kidney express a multispecific chemokine receptor that is structurally and functionally identical to the erythroid isoform, which is the Duffy blood group antigen.** J Clin Invest. Sep 1994;94(3):985-991.
18. HENRY, J.B. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais.** p. 185-307. 20 ed. São Paulo, 2008.
19. HENRY, J.B. **Clinical diagnosis and management by laboratory methods.** 20th ed. ed. Philadelphia, Pa. ; London: Saunders; 2006.
20. HENRY, S.M. et al. **Structural and immunochemical identification of Leb glycolipids in the plasma of a group O Le(a-b-) secretor.** Glycoconj J. Jun 1995;12(3):309-317.
21. HOLT, S. et al. **Acute transplant rejection induced by blood transfusion reaction to the Kidd blood group system.** Nephrol Dial Transplant. Sep 2004;19(9):2403-2406.

22. JENS, E. et al. **Sistema de grupo sanguíneo Duffy: biologia e prática transfusional**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Vol. 27, n. 2, p 3-10, São José do Rio Preto-SP, 2005.
23. JUNIOR, J.P. **Biologia Molecular de Grupos Sanguíneos Aplicada a Medicina Transfusional**. 124 p. UNICAMP, São Paulo, 2001.
24. KBGS. **Encyclopædia Britannica**. 2010. Available in: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/317322/Kidd-blood-group-system>.
25. LAURA, D. **Blood Groups and Red Cell Antigens**. In: Laura D, ed. US: National Center of Biotechnology Information; 2005.
26. LEE, S. et al. **Molecular basis for the high-incidence antigens of the Kell blood group system**. Transfusion. Nov-Dec 1997;37(11-12):1117-1122.
27. LEE, S. et al. **Organization of the gene encoding the human Kell blood group protein**. Blood. Jun 1 1996;87(11):4922.
28. LENHARD, V. et al. **Influence of Lewis and other blood group systems in kidney transplantation**. Proc Eur Dial Transplant Assoc. 1983;19:432-437.
29. MATTOS, L.C. **Duffy: um Sistema de Grupos Sangüíneos com Considerável Complexidade**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Vol. 27, n. 2, p 5-10, São José do Rio Preto-SP, 2005.
30. MIESS, S. **Transplante de fígado**. Revista da Associação Médica Brasileira. Vol. 44, n. 2, p. 2-6, São Paulo, 1998. (Transplante d fígado histórico)

31. MOURANT, A.E. **A new human blood group antigen of frequent occurrence.** Nature. Aug 17 1946;158:237.
32. NETO, M.L.S. **História dos transplantes.** 19p., PUC, Goiás, 2010. Disponível em:< <http://www.ucg.br/ucg/institutos/nepss/monografia>> Acesso em: 08 mar. 2013.
33. NEUMAN, J. et al. **Transplante de órgãos e tecidos.** São Paulo: Sarvier; 1997.
34. OLIVEIRA, L.F. et al. **Transplante Hepático: Intervenções de Enfermagem no pós-operatório.** XV Encontro Latino Americano de Iniciação Científico. 11 ed. João Pessoa-PB, 2011.
35. OLIVEIRA, M.R. et al. **Importância dos Sistemas Sanguíneos Rh, Lewis, Duffy, Kell, MNS, e Kidd em Politransfusões.** UNIFEMM, Sete Lagoas-MG, 2010. Disponível em: <http://fio.edu.br/cic/anais/2010.pdf>. Acesso em: 13 mar. 2013.
36. PEAKMAN, M. et al. **Imunologia Básica e Clínica.** p.143-152, Londres, 1997.
37. REDMAN, C.M. et al. **Isolation of Kell-active protein from the red cell membrane.** Transfusion. Mar-Apr 1984;24(2):176-178.
38. REID, M. et al. **The Blood Group Antigen Facts Book.** 2 ed. NY: Elsevier; 2004.
39. REID, M. **Blood group antigen facts.** Vol 2. San Diego2004.
40. SEGERER, S. et al. **The Duffy antigen receptor for chemokines is up-regulated during acute renal transplant rejection and crescentic glomerulonephritis.** Kidney Int. Oct 2000;58(4):1546-1556.
41. SEGERER, S. et al. **When renal allografts turn DARC.** Transplantation. Apr 15 2003;75(7):1030-1034.

42. SILVA, E.A. **Sistema sanguíneo Lewis em pacientes hansenianos.** Hansen.Int., 2000;25(2):115-120.
43. SILVA, C.C. **Sistema Rh.** PUC, Goiás, 2008. Disponível em: <http://www.professor.ucg.br/sistemarh> Acesso em: 02 abr. 2013.
44. SILVA, P.R. **Transplante cardíaco e cardiopulmonar: 100 anos de história e 40 de existência. Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.** vol. 23, n. 1, 147p., São Paulo, 2008.
45. SPITALNIK, S. et al. **Correlation of humoral immunity to Lewis blood group antigens with renal transplant rejection.** Transplantation. Mar 1984;37(3):265-268.
46. TAKEMOTO, S.K. et al. **National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation.** Am J Transplant. Jul 2004;4(7):1033-1041.
47. WAGNER, T. et al. **Kell is not restricted to the erythropoietic lineage but is also expressed on myeloid progenitor cells.** Br J Haematol. 2000(110):409-411.
48. WAGNER, T. et al. **Pancytopenia due to suppressed hematopoiesis in a case of fatal hemolytic disease of the newborn associated with anti-K supported by molecular K1 typing.** J Pediatr Hematol Oncol. 2004;23:13-15.
49. WAGNER, F.F. et al. **Review: the molecular basis of the Rh blood group phenotypes.** Immunohematology. 2004;20(1):23-36.
50. WESTHOFF, C.M. **The structure and function of the Rh antigen complex.** Semin Hematol. Jan 2007;44(1):42-50.

51. WICK, M.R. **The role of the Lewis antigen system in renal transplantation and allograft rejection.** Mayo Clin Proc. Jun 1984;59(6):423-428.