

Frequência alélica e haplotípica dos antígenos plaquetários e leucocitários humanos em doadores de plaquetas

Allele and haplotype frequencies of human platelet and leukocyte antigens in platelet donors

Valeria de Freitas Dutra¹, Carolina Bonet Bub¹, Thiago Henrique Costa¹, Leandro Dinalli Santos¹, Eduardo Peres Bastos¹, Maria Giselda Aravechia¹, José Mauro Kutner¹

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2019AO4477

RESUMO

Objetivo: Descrever as frequências alélicas e haplotípicas de genes dos antígenos leucocitários humanos nos *loci* -A, -B e dos antígenos plaquetários humanos para os sistemas HPA-1 a 9, 11 e 15. **Métodos:** Foram incluídos 867 doadores voluntários, saudáveis, não relacionados, que doaram plaquetas por aférese entre janeiro de 2011 e dezembro de 2014. A genotipagem foi realizada usando *microarray* BeadChip. A tipificação de resolução intermediária dos antígenos leucocitários humanos *loci* A e B foi realizada por meio de hibridização com sonda para oligonucleotídeos por sequência específica. Utilizamos análises multivariadas e o antígeno leucocitário humano de nossa população foi comparado com a do programa nacional de doadores de medula óssea norte-americano. Já os resultados dos antígenos plaquetários humanos foram comparados à revisão da literatura e a dados de populações de outros países. **Resultados:** Os resultados do haplótipo de antígenos leucocitários humanos são mais parecidos com os dos hispânicos, seguidos dos caucasianos. Igualmente, a amostra de antígenos plaquetários humanos foi mais semelhante às da Argentina, do Rio Grande do Sul e da Itália. **Conclusão:** Este foi o primeiro artigo a discutir antígenos plaquetários e leucocitários humanos simultaneamente. Genótipos raros ou associações de anticorpos podem dificultar o manejo clínico do paciente. Um banco de sangue com doadores genotipados permite um melhor resultado e transfusão possíveis. Estas informações podem servir de base para um banco de dados sobre polimorfismos de antígenos plaquetários.

Descritores: Antígenos de plaquetas humanas; Refratariedade plaquetária; Frequência do gene; Antígeno leucocitário humano; Transfusão de plaquetas

ABSTRACT

Objective: To described the allele and haplotype frequencies of human leukocyte antigen genes at the -A, -B *loci* and human platelet antigen genes for human platelet antigen systems 1 to 9, 11 and 15 in blood. **Methods:** We included 867 healthy unrelated volunteer donors who donated platelets between January 2011 and December 2014. Microarray genotyping was performed using a BeadChip microarray. Medium resolution typing of the human leukocyte antigen at *loci* A and B was carried out using sequence-specific oligonucleotide probe hybridization. We used multivariate analysis and our human leukocyte antigen population was compared to data from the United States national bone marrow donor program. Human platelet antigen results were compared to a literature review and data from around the world. **Results:** Our human leukocyte antigen haplotype results were more similar to those of hispanics, followed by caucasians. Likewise, our human platelet antigen sample is more similar to those of Argentina, Rio Grande do Sul and Italy. **Conclusion:** This was the first article that discusses human platelet antigen and human leukocyte

Como citar este artigo:

Dutra VF, Bub CB, Costa TH, Santos LD, Bastos EP, Aravechia MG, et al. Frequência alélica e haplotípica dos antígenos plaquetários e leucocitários humanos em doadores de plaquetas. *einstein* (São Paulo). 2019;17(1):eAO4477. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4477

Autor correspondente:

Valeria de Freitas Dutra
Avenida Albert Einstein, 627/720 – Morumbi
CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 2151-1233
E-mail: valeriafdutra@bol.com.br

Data de submissão:

16/3/2018

Data de aceite:

13/9/2018

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2019



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

antigen data together. Rare genotypes or antibody associations can make patient management difficult. A blood bank with genotyped donors allows for optimal transfusion and can contribute to better results. Our information can serve as basis for a database of platelet antigen polymorphisms.

Keywords: Human platelet antigen; Platelet refractoriness; Gene frequency; Human leukocyte antigen; Platelet transfusion

INTRODUÇÃO

Plaquetas são células anucleadas, com formato discoide, que podem chegar a 3 a 5 μm em seu maior diâmetro.⁽¹⁾ De modo semelhante às hemácias e aos leucócitos, as plaquetas também expressam muitos antígenos em sua superfície, que podem causar problemas imunológicos e dificultar os efeitos terapêuticos de uma transfusão plaquetária.⁽²⁾ Os antígenos leucocitários humanos (HLA) são glicoproteínas (GP) expressas na superfície das células nucleadas, que têm função na rejeição tecidual. Embora anucleadas, as plaquetas são a principal fonte de HLA classe I no sangue. Até o momento, as estatísticas do *Immuno Polymorphism Database* (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/hpa/>), um banco de dados com registros alélicos de diferentes populações, mostram que cada plaqueta pode expressar cerca de 13 mil moléculas de HLA classe I: HLA-A, HLA-B e HLA-C, porém o HLA-C não tem relevância clínica.⁽³⁻⁶⁾

Os antígenos plaquetários humanos (HPA - *human platelet antigens*) resultam de polimorfismos de única base (SNPs - *single nucleotide polymorphisms*) nos genes que codificam as GP expressas nas membranas da superfície das plaquetas. Eles formam antígenos específicos que produzem anticorpos em decorrência da exposição a uma plaqueta diferente.⁽²⁾

Quando a contagem autóloga plaquetária está baixa e há sangramento ativo, a transfusão de plaquetas faz-se necessária, para que se alcance o controle hemostático. Além disso, em um paciente com trombocitopenia, plaquetas são frequentemente transfundidas como tratamento profilático antes do início de qualquer procedimento invasivo.⁽⁷⁾ A refratariedade plaquetária à transfusão é a não ocorrência do aumento adequado na contagem de plaquetas após a transfusão, que pode ser calculada por meio de uma fórmula como, por exemplo, o cálculo corrigido do incremento plaquetário ou o percentual de recuperação plaquetária. A refratariedade é constatada após duas transfusões sequenciais usando plaquetas frescas e ABO idênticas de um doador aleatório.⁽⁸⁾ No âmbito clínico, a refratariedade à transfusão plaquetária foi associada a custos significativamente maiores, hospitalizações mais prolongadas, sangramentos tardios e desfechos insatisfatórios após transplante de medula óssea para leucemia mieloide aguda.^(8,9)

Cerca de 20% dos casos de refratariedade estão relacionados a fatores imunológicos, incluindo a aloimunização HPA e HLA. A aloimunização HLA é mais frequente e ocorre em cerca de 10 a 20% dos casos. O sistema HPA é menos polimórfico que o HLA, mas a associação de anticorpos anti-HLA e anti-HPA pode se tornar um problema transfusional difícil. Até o momento, existem 36 HPAs expressos em seis GP plaquetárias diferentes: GPIIb, GPIIIa, GPIba, GPIbb, GPIa e CD109.^(3,4,6)

A probabilidade de se encontrarem doadores HPA idênticos varia de 10 a 60%, dependendo do grau de compatibilidade aplicado.⁽¹⁰⁾ No Brasil, um modelo de projeção matemática mostrou que, para encontrar pelo menos cinco doadores totalmente compatíveis, são necessários 31.940 doadores para cobrir 80% dos pacientes hematológicos. Além disso, não é possível calcular o número de doadores totalmente compatíveis para se cobrirem 100% dos pacientes, devido à grande miscigenação.⁽¹¹⁾ A imunização depende da frequência dos antígenos e pode variar entre etnias. O Brasil é um país miscigenado, onde os haplótipos e alelos de HPA e HLA podem influenciar nos resultados das transfusões. Em nossas pesquisas, não encontramos estudo sobre HPA e HLA juntos, e nossos dados podem melhorar a prática transfusional, oferecendo aos pacientes a melhor compatibilidade plaquetária possível. Além disso, estes dados podem ser usados em estudos genéticos e antropológicos, já que mostram a frequência de alelos e haplótipos em uma amostra brasileira.

OBJETIVO

Descrever as frequências alélicas e haplotípicas de genes dos antígenos leucocitários humanos nos *loci* -A,- B e dos antígenos plaquetários humanos para os sistemas HPA-1 a 9, 11 e 15.

MÉTODOS

Participantes

Estudo retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética, com informações coletadas de um banco de dados. Incluímos na análise 867 doadores voluntários saudáveis, que doaram plaquetas entre janeiro de 2011 e dezembro de 2014. Destes, 823 tinham HLA e 602 tinham HPA-1 a 9, 11 e 15; 735 eram homens; e a média de idade foi de 39 anos (variação de 16 a 66 anos). Todos os indivíduos eram doadores de sangue não relacionados, aceitos como doadores após responderem a um questionário e uma votação de autoexclusão. Todos tinham doado pelo menos duas aféreses de plaquetas no período de 1 ano.

DNA genômico

Os leucócitos periféricos dos doadores de sangue foram isolados por centrifugação diferencial de sangue total com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). O DNA foi extraído com um *kit* comercial (QIAamp blood kit, Qiagen, Valencia, CA), conforme protocolo recomendado pelo fabricante. A concentração e a qualidade do DNA obtido foram analisadas com um espectrofotômetro (NanoDrop™, Thermo Fisher Scientific, San Diego, CA, EUA) para assegurar a eficácia da extração e padronizar a quantidade de DNA para o PCR.

Genotipagem de plaquetas

A genotipagem foi realizada para os sistemas HPA-1 a 9, 11 e 15, usando *microarray* BeadChip (Immucor, Warren, NJ, EUA). A amplificação do DNA e as etapas pós-PCR foram realizadas conforme as recomendações do fabricante. As lâminas do BeadChip foram analisadas em microscópio de fluorescência, usando o programa BioArray Solutions (Immucor, Warren, NJ, EUA). A tipificação de HLA de resolução intermediária dos *loci* A e B foi realizada usando hibridização com sonda de oligonucleotídeos por sequências específicas (SSOPH - *sequence-specific oligonucleotide probe hybridization*) (One Lambda – Thermo Fisher, Canoga Park, CA, EUA).

Análise estatística

Usamos a nomenclatura HLA de dois dígitos. As frequências alélicas e haplotípicas foram obtidas por contagem direta. O programa Arlequin 3.5.1.2 foi usado para calcular as frequências alélica e haplotípica e a heterozigose do gene, além de verificar o equilíbrio de Hardy-Weinberg.⁽¹²⁾

Uma análise multivariada dos dados foi obtida por análise de agrupamento hierárquica, comparando nossa população de HLA à do *National Marrow Donor Program*® (NMDP; www.allelefreqencies.net), do Estados Unidos, já categorizada como caucasianos (n=1.242.890), africanos (n=28.557), japoneses (n=24.582), norte-americanos nativos (n=187), hispânicos das Américas do Sul ou Central (n=146.714) e indígenas do sul da Ásia (n=185.391). Comparamos nossos resultados de HPA aos dados de todo o mundo, obtidos no *site* http://www.ebi.ac.uk/ipd/hpa/freqs_1.html e em revisão da literatura. Usamos: caucasianos – Brasil (n=100), afrodescendentes – Brasil (n=150), indígenas amazonenses – tribo dos Parakanã (n=70),⁽¹³⁾ Argentina (n=192), ameríndios Tobá (indígenas argentinos) (n=27), Irlanda (n=250), Benin (n=154), China (n=1.000), Congo (n=125), Camarões (n=118), Polinésia Francesa (n=81), Itália (n=144), Suíça (n=500), Vietnã (n=107), Brasil (dados

de *The Immuno Polymorphism Database*) (n=400), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (n=201).⁽¹⁴⁾ Para ilustrar os resultados, usamos um dendrograma (HPA-1 a 5). Por haver dados incompletos de populações comparativas em relação ao HPA-6, -9, -11 e -15, esses polimorfismos não foram incluídos na análise multivariada e nem no teste do χ^2 , tendo sido usado o teste exato de Fisher (*Statistical Package for Social Science* – SPSS, versão 22.0). O HPA-7 foi monomórfico em todas as populações do *site* do banco de dados de polimorfismos imunológicos. O nível de significância foi estabelecido como $p < 0,05$.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra a frequência de grupo para HLA-A (20 alelos) e HLA-B (33 alelos) nos doadores estudados.

Tabela 1. Frequência de alelos para HLA-A e -B em nossa amostra brasileira

HLA-A	%	HLA-B	%
A*02	26,06	B*35	11,97
A*24	11,42	B*44	10,57
A*03	10,69	B*51	8,14
A*01	9,42	B*15	7,96
A*26	5,22	B*07	6,93
A*11	4,92	B*14	6,38
A*29	4,56	B*08	5,10
A*68	4,56	B*40	4,74
A*23	4,50	B*18	4,37
A*30	4,50	B*38	3,83
A*31	3,65	B*49	3,16
A*33	3,34	B*57	3,10
A*32	2,98	B*50	2,73
A*25	1,34	B*41	2,37
A*74	0,73	B*52	2,37
A*66	0,67	B*39	2,13
A*34	0,49	B*27	2,00
A*36	0,49	B*53	1,88
A*69	0,30	B*45	1,70
A*80	0,18	B*58	1,64
		B*13	1,28
		B*55	1,22
		B*42	1,09
		B*37	1,03
		B*48	0,43
		B*54	0,43
		B*56	0,43
		B*81	0,43
		B*46	0,30
		B*78	0,12
		B*47	0,06
		B*59	0,06
		B*73	0,06

Para o *locus* A, os grupos alélicos HLA-A*80 (0,18%) e -A*02 (26,06%) foram o mais raro e o mais frequente, respectivamente.

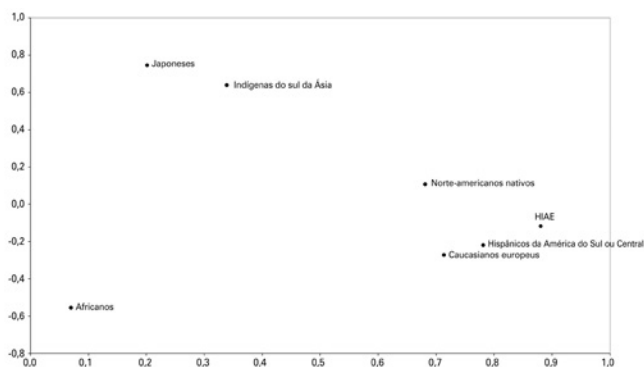
Os grupos alélicos HLA-B*47 (0,06%), -B*59 (0,06%) e -B*73 (0,06%) apresentaram frequências baixas. Apenas dois grupos alélicos (HLA-B*35 e -B*44) foram encontrados com frequência acima de 10%.

Ao avaliar a distribuição de genótipos para cada *locus*, não encontramos nenhum desvio em relação ao equilíbrio de Hardy-Weinberg (HLA-A com $p=0,73$; HLA-B com $p=0,75$).

Estimamos 257 haplótipos HLA. Os três haplótipos mais comuns foram: A*02 B*44 (4,3%), A*02 B*51 (3,4%) e A*01 B*08 (3,1%). A tabela 2 mostra os 20 haplótipos mais comuns em nosso estudo. Os haplótipos HLA de nossos doadores de sangue, plotados com os haplótipos HLA da população do NMDP, mostraram que nossa amostra teve mais correspondência com a população de hispânicos, seguida pelas etnias caucasianas. A análise de componentes principais indicou que os japoneses e os africanos contribuíram muito pouco para a composição de nossa população (Figura 1). A proximidade genética foi confirmada pelo dendrograma: os resultados de haplótipos HLA, quando comparados aos da população do NMDP, foram mais semelhantes aos dos hispânicos, seguidos dos caucasianos (Figura 2).

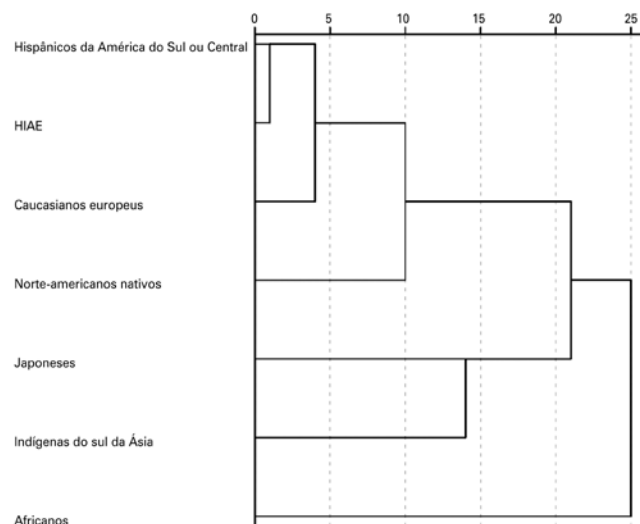
Tabela 2. Os 20 haplótipos HLA mais frequentes em nossa amostra brasileira

Haplótipo	%
A*02 B*44	4,32
A*02 B*51	3,37
A*01 B*08	3,07
A*03 B*35	2,79
A*02 B*15	2,48
A*29 B*44	2,39
A*03 B*07	2,15
A*02 B*35	2,12
A*02 B*50	1,80
A*24 B*35	1,72
A*02 B*40	1,71
A*02 B*07	1,59
A*26 B*38	1,56
A*33 B*14	1,51
A*01 B*35	1,37
A*01 B*57	1,34
A*11 B*35	1,30
A*02 B*18	1,19
A*24 B*07	1,13
A*24 B*18	1,04



HIAE: Hospital Israelita Albert Einstein.

Figura 1. Análise de componente principal dos haplótipos HLA da amostra de doadores de sangue e da população do *National Marrow Donor Program*®



HIAE: Hospital Israelita Albert Einstein.

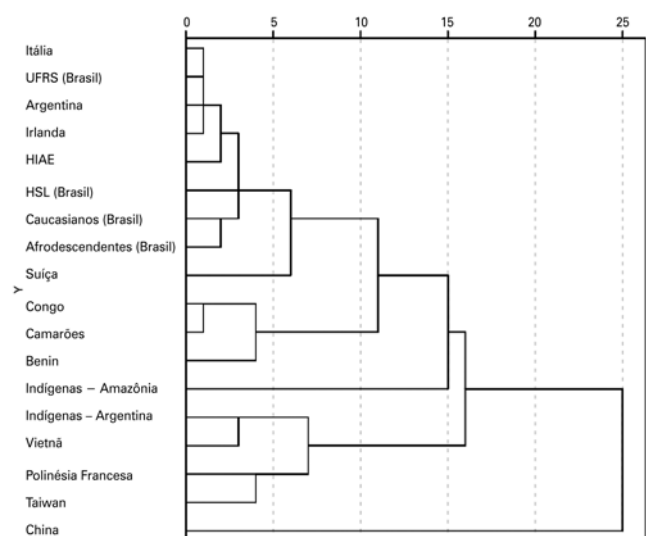
Figura 2. Análise do dendrograma: comparação de haplótipos HLA entre brasileiros e a população do *National Marrow Donor Program*®

Realizamos a tipificação do sistema HPA de 602 doadores. A frequência alélica foi, para HPA-1a: 85,7%; 1b: 14,3%; 2a: 88,4%; 2b: 11,6%; 3a: 66,2%; 3b: 33,8%; 4a: 99,9%; 4b: 0,1%; 5a: 88,7%; 5b: 11,3%; 6a: 99,9%; 6b: 0,1%; 7a: 99,9%; 7b: 0,1%; 8a: 100%; 9a: 99,6%; 9b: 0,4%; 11a: 100%; 15a: 100%.

Ao avaliar a distribuição de genótipos em cada *locus*, os *loci* HPA-8 e -11 foram monomórficos. Todos os outros *loci*, exceto HPA-1 e -5, estavam sob equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Foram estimados 71 haplótipos HPA no total. O haplótipo HPA mais comum foi: HPA-1aa; 2aa; 3aa; 4aa; 5aa; 6aa; 7aa; 8aa; 9aa; 11aa; 15ab (9,9% dos casos).

Comparada com outras populações, nossa amostra foi semelhante à do Rio Grande do Sul (matriz de proximidade de 1,85), Itália (matriz de proximidade de 2,4), Argentina (matriz de proximidade de 2,967) e Irlanda (matriz de proximidade de 3,318). Isso é demonstrado na figura 3. Em comparação aos afrodescendentes, nossa população não é muito distante (matriz de proximidade de 4,392), mas nossa amostra ficou distante dos indígenas da Amazônia (matriz de proximidade de 18,767). A população mais distante foi a dos indígenas da Argentina (matriz de proximidade de 41,109). A análise de componente principal nos colocou como um grupo mais isolado (Figura 4). O HPA-6 teve diferença estatística em relação à Polinésia Francesa. O HPA-15 foi diferente da Argentina, China, Congo, Camarões e Benin. HPA-9 e -11 não foram diferentes entre os grupos (dados não mostrados).



UFRS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; HIAE: Hospital Israelita Albert Einstein; HSL: Hospital Sírio Libanês.
Figura 3. Análise de dendrograma da comparação dos alelos HPA (HPA-1 a HPA-5) entre nossa população e outras



UFRS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; HIAE: Hospital Israelita Albert Einstein.
Figura 4. Análise de componente principal dos alelos HPA

DISCUSSÃO

Para o *locus A*, os grupos alélicos HLA-A*80 (0,18%) e -A*02 (26,06%) foram o mais raro e o mais frequente, respectivamente. O HLA-A*02 é um alelo frequente, que ocorre em todo o mundo e pode chegar a 47,4% na população argentina, 45,7% em mulatos paranaenses ou 61,2% na população chinesa.⁽¹⁵⁾ Esses dados confirmam estudo anterior, em que o HLA-A*02 foi frequente em jordanianos e em cinco grupos populacionais principais que vivem nos Estados Unidos.^(16,17) Além disso, no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME), o HLA-A*02 é o mais frequente nas diferentes etnias brasileiras.⁽¹⁸⁾ Rodrigues et al., analisaram as frequências de genes HLA de 366 pacientes politransfundidos, de diferentes regiões brasileiras, e encontraram os mesmos resultados.⁽¹⁹⁾

Os grupos alélicos HLA-B*47 (0,06%), -B*59 (0,06%) e -B*73 (0,06%) apresentaram baixa frequência. Apenas dois grupos alélicos (HLA-B*35 e -B*44) foram encontrados com frequência maior que 10%. Essas altas frequências lembram aquelas reportadas para a Europa e países colonizados por europeus.^(17,20,21) Encontramos 20 alelos HLA-A e 33 HLA-B diferentes. Nos Estados Unidos, Cao et al., usando tipificação de DNA de alta resolução, encontraram variação maior que a nossa. O número de alelos identificados em cada grupo étnico variou de 25 a 35 para HLA-A e 47 a 63 para HLA-B. Não houve correlação aparente entre o número de alelos identificados em cada população e o tamanho da população testada.⁽¹⁷⁾ Um estudo realizado no Estado do Piauí, no Nordeste brasileiro, também detectou HLA-B*35 e HLA-B*44 em frequências acima de 10%, porém o HLA-B*15 foi o mais frequente.⁽²²⁾

O conhecimento sobre HLA pode ser usado, na prática, para selecionar doadores por compatibilidade virtual. A experiência de um banco de sangue irlandês mostrou que, para uso rotineiro, o *HLAMatchmaker*, um algoritmo computacional disponível gratuitamente *on-line*, é eficaz na seleção de unidades de plaquetas com compatibilidade incompleta para pacientes aloimunizados e trombocitopênicos. É crescente o uso desses programas em medicina transfusional.⁽²³⁾

Sobre o sistema HPA, um estudo da Indonésia demonstrou que a aloimunização contra HPA-1, 2 e 6 é extremamente rara e, por outro lado, o HPA-1 é o aloantígeno mais importante em caucasianos, não havendo doadores homocigotos para HPA-1b, -2b e -6b.⁽²⁴⁾ Encontramos HPA-8 e 11 em homocigose, sendo assim todos os outros HPAs podem representar um risco de aloimunização, ou uma oportunidade para encontrar um doador raro.

Na Alemanha, HPAs de populações turcas e caucasianas foram comparados, porém não foram encon-

tradas diferenças estatísticas entre os grupos.⁽²⁵⁾ No Paquistão, Bhatti et al., observaram desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg para os alelos HPA-3b e HPA-5b, que justificaram como decorrente das altas taxas de consanguinidade, incomuns no Brasil.⁽²⁶⁾ Outro viés das expectativas de Hardy-Weinberg pode ser a subdivisão entre subpopulações.^(20,26)

Em 2010, um estudo brasileiro comparou doadores de banco de sangue à população indígena da Amazônia. Houve significância estatística para HPA-1, HPA-2, HPA-5 e HPA-15.⁽²⁷⁾ Silvestre et al., verificaram que descendentes de japoneses no Paraná (sul do Brasil) apresentam frequência do alelo HPA-1b diferente da população japonesa, talvez porque 40% deles reportaram ter um dos pais de origem japonesa e o outro de origem mestiça com brasileiros.⁽²⁸⁾ No Rio Grande do Sul, análise de HPA-1 a -5 e do HPA-15 mostrou semelhança com a população europeia.⁽¹⁴⁾ Nossa população está distante dos indígenas da Amazônia e mais associada a outros estudos do Brasil e às populações da Argentina e da Itália, o que condiz com a história do Brasil e de São Paulo. Em geral, nossa população apresenta HLA ou HPA mais próximos dos caucasianos, estando de acordo com outros estudos brasileiros. Pimenta al., constataram ausência de diferenciação genética significativa em uma população de São Paulo, classificada por análise fenotípica.⁽²⁹⁾ Do mesmo modo, no REDOME, não é possível segregar etnias com base em polimorfismos de HLA.⁽¹⁸⁾ Talvez haja um viés em todos os estudos brasileiros e algumas populações estejam subrepresentadas nessas amostras.

Em um contexto de miscigenação e considerando questões imunológicas, é importante conhecer a frequência de alelos e haplótipos HPA e HLA para garantir melhor transfusão de plaquetas aos pacientes, principalmente aos refratários ou aloimunizados.

Hoje em dia, há uma nova visão sobre a influência do HPA, incluindo a relação entre o HPA-3 e a suscetibilidade à rejeição celular aguda após transplante hepático, além da associação entre o HPA-2 e a reação transfusional não hemolítica febril. Tudo isto pode influenciar nossas decisões no futuro.^(30,31)

CONCLUSÃO

Descrevemos as frequências alélica e haplotípica dos genes HLA nos *loci* -A, -B e dos genes HPA para HPA-1 a 9, 11 e 15. Esta é a primeira pesquisa que fornece dados de HPA e HLA juntos. Na prática clínica, nossos resultados podem contribuir para a construção de um banco de dados que nos permita encontrar o melhor doador, mesmo quando há aloimunização ou refratariedade. Ge-

nótipos raros ou associações de anticorpos podem tornar difícil o manejo dos pacientes, e doadores genotipados podem ajudar a garantir o incremento plaquetário adequado após transfusão.

Nossas informações podem servir como base para um banco de dados de polimorfismos de antígenos plaquetários. Com a aplicação deste conhecimento, desde 2014, nosso banco de sangue oferece a melhor compatibilidade de plaquetas aos pacientes com refratariedade ou outros históricos de aloimunização.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Dutra VF: <http://orcid.org/0000-0001-7914-7432>

Bub CB: <http://orcid.org/0000-0001-5103-4970>

Costa TH: <http://orcid.org/0000-0003-4585-2066>

Santos LD: <http://orcid.org/0000-0002-7398-1546>

Bastos EP: <http://orcid.org/0000-0003-3707-5500>

Aravechia MG: <http://orcid.org/0000-0002-9970-4782>

Kutner JM: <http://orcid.org/0000-0003-3784-6731>

REFERÊNCIAS

- Fletcher CH, DomBourian MG, Millward PA. Platelet transfusion for patients with cancer. *Cancer Contr*. 2015;22(1):47-51. Review.
- Curtis BR, McFarland JG. Human platelet antigens - 2013. *Vox Sang*. 2014; 106(2):93-102. Review.
- Robinson J, Halliwell JA, McWilliam H, Lopez R, Marsh SG. IPD--the immuno polymorphism Database. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(Database issue): D1234-40.
- Robinson J, Mistry K, McWilliam H, Lopez R, Marsh SG. IPD--the immuno polymorphism database. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(Database issue): D863-9.
- Pereira J, Cretney C, Aster RH. Variation of class I HLA antigen expression among platelet density cohorts: a possible index of platelet age? *Blood*. 1988; 71(2):516-9.
- Pavenski K, Freedman J, Semple JW. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management. *Tissue Antigens*. 2012;79(4):237-45. Review.
- McCullough J. Overview of platelet transfusion. *Semin Hematol*. 2010;47(3): 235-42. Review.
- Meehan KR, Matias CO, Rathore SS, Sandler SG, Kallich J, LaBrecque J, et al. Platelet transfusions: utilization and associated costs in a tertiary care hospital. *Am J Hematol*. 2000;64(4):251-6.
- Toor AA, Choo SY, Little JA. Bleeding risk and platelet transfusion refractoriness in patients with acute myelogenous leukemia who undergo autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(3):315-20.
- Delafior-Weiss E, Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev*. 2000;14(2):180-96. Review.
- Bub CB, Torres MA, Moraes ME, Hamerschlag N, Kutner JM. Determination of an unrelated donor pool size for human leukocyte antigen-matched platelets in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(1):1-6.
- Excoffier L, Lischer HE. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour*. 2010;10(3):564-7.
- Castro V, Origa AF, Annichino-Bizzacchi JM, Soares M, Menezes RC, Gonçalves MS, et al. Frequencies of platelet-specific alloantigen systems 1-5 in three distinct ethnic groups in Brazil. *Eur J Immunogenet*. 1999;26(5):355-60.

14. Merzoni J, Fagundes IS, Lunardi LW, Lindenau JD, Gil BC, Jobim M, et al. Human platelet antigen genotyping of platelet donors in southern Brazil. *Int J Immunogenet.* 2015;42(5):329-35.
15. Allele Frequency in Worldwide Populations. Does any of this interest you? [Internet]. Liverpool (UK): Allele Frequency Net Database; c2016 [cited 2018 May 29]. Available from: www.allelefrequencys.net
16. Sánchez-Velasco P, Karadsheh NS, García-Martín A, Ruíz de Alegría C, Leyva-Cobián F. Molecular analysis of HLA allelic frequencies and haplotypes in Jordanians and comparison with other related populations. *Hum Immunol.* 2001;62(9):901-9.
17. Cao K, Hollenbach J, Shi X, Shi W, Chopek M, Fernández-Viña MA. Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Hum Immunol.* 2001;62(9):1009-30.
18. Halagan M, Oliveira DC, Maiers M, Fabreti-Oliveira RA, Moraes ME, Visentainer JE, et al. The distribution of HLA haplotypes in the ethnic groups that make up the Brazilian Bone Marrow Volunteer Donor Registry (REDOME). *Immunogenetics.* 2018;70(8):511-22.
19. Rodrigues C, Macedo LC, Bruder AV, Quintero F, de Alencar JB, Sell AM, et al. Allele and haplotype frequencies of HLA-A, B, C, DRB1 and DQB1 genes in polytransfused patients in ethnically diverse populations from Brazil. *Int J Immunogenet.* 2015;42(5):322-8.
20. Maiers M, Gragert L, Klitz W. High-resolution HLA alleles and haplotypes in the United States population. *Hum Immunol.* 2007;68(9):779-88. Erratum in: *Hum Immunol.* 2008;69(2):141.
21. Middleton D, Williams F, Hamill MA, Meenagh A. Frequency of HLA-B alleles in a Caucasoid population determined by a two-stage PCR-SSOP typing strategy. *Hum Immunol.* 2000;61(12):1285-97.
22. Carvalho MG, Tsuneto LT, Moita Neto JM, Sousa LC, Sales Filho HL, Macêdo MB, et al. HLA-A, HLA-B and HLA-DRB1 haplotype frequencies in Piauí's volunteer bone marrow donors enrolled at the Brazilian registry. *Hum Immunol.* 2013;74(12):1598-602.
23. O'Rafferty C, Rooney G, Hagan R, Woolfson M, O'Donghaile D, Fitzgerald J. HLA Matchmaker is effective for selecting appropriate platelet units for alloimmunised thrombocytopaenic patients who are refractory to random donor platelets. *Transfus Med.* 2017;27 Suppl 5:369-74.
24. Asmarinah DR, Dharma R, Ritchie NK, Rahayu S, Putricahya E, Santoso S. Human platelet-specific antigen frequencies in Indonesian population. *Transfus Med.* 2013;23(4):250-3.
25. Hauck-Dlimi B, Hammon K, Eckstein R, Ott S, Zimmermann R, Dengler T, et al. Human platelet antigen genotypes in Turkish and Caucasian blood donors in Germany. *Tissue Antigens.* 2012;80(3):214-8.
26. Bhatti FA, Uddin M, Ahmed A, Bugert P. Human platelet antigen polymorphisms (HPA-1, -2, -3, -4, -5 and -15) in major ethnic groups of Pakistan. *Transfus Med.* 2010;20(2):78-87.
27. Kuniyoshi AM, Chiba AK, Vieira Filho JP, Castro BS, Bordin JO. HPA-9 and HPA-3 allelic frequencies in Brazilian blood donors and Amazon Indians. *Transfus Med.* 2010;20(5):354-5.
28. Silvestre AP, Zacarias JM, Guelsin GA, Visentainer JE, Sell AM. Genetic polymorphisms of human platelet antigens in Euro-African and Japanese descendants from Parana, Southern Brazil. *Platelets.* 2017;28(6):607-10.
29. Pimenta JR, Zuccherato LW, Debes AA, Maselli L, Soares RP, Moura-Neto RS, et al. Color and genomic ancestry in Brazilians: a study with forensic microsatellites. *Hum Hered.* 2006;62(4):190-5.
30. Thude H, Bischoff W, Sterneck M, Marget M, Nashan B, Koch M. Polymorphisms of the human platelet antigen-1, -2, -3, -5, and -15 systems and acute cellular liver transplant rejection. *Hum Immunol.* 2017;78(9):534-9.
31. Wang J, Xia W, Deng J, Xu X, Shao Y, Ding H, et al. Analysis of platelet-reactive alloantibodies and evaluation of cross-match-compatible platelets for the management of patients with transfusion refractoriness. *Transfus Med.* 2018;28(1):40-6.