

MINISTÉRIO DA SAÚDE

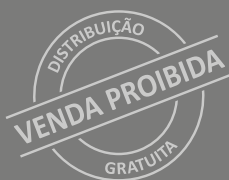
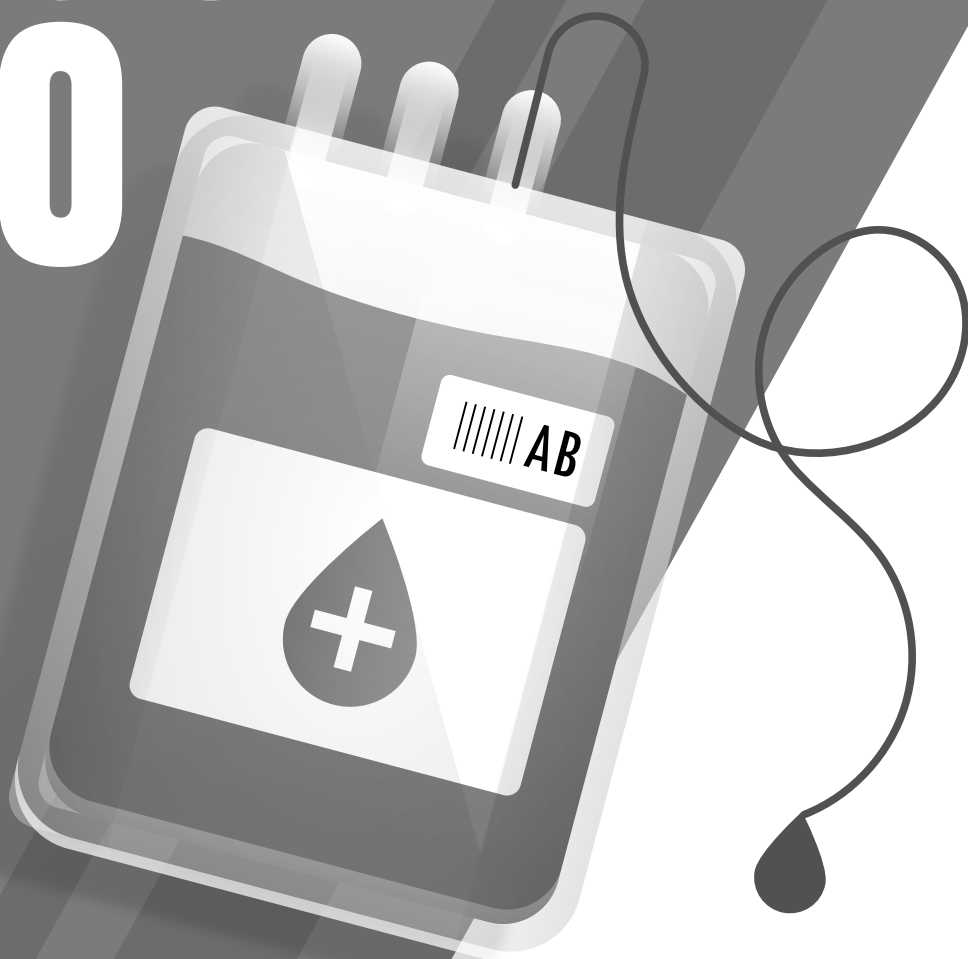
GUIA DO CADASTRO NACIONAL DE  
**SANGUE  
RARO**



Brasília – DF  
2022

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde  
Departamento de Atenção Especializada e Temática

# GUIA DO CADASTRO NACIONAL DE SANGUE RARO



Brasília – DF  
2022

2022 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: [bvsmms.saude.gov.br](http://bvsmms.saude.gov.br)

Tiragem: 1ª edição – 2022 – versão eletrônica

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde  
Departamento de Atenção Especializada e Temática  
Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados  
SRTVN, Quadra 701, via W5 Norte, lote D,  
Edifício PO 700, 3º andar  
CEP: 70719-040 – Brasília/DF  
Tel.: (61) 3315-6178  
Site: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)  
E-mail: [sangue@saude.gov.br](mailto:sangue@saude.gov.br)

*Coordenação:*

Fabiano Romanholo Ferreira – CGSH/Daet/Saes  
Rodolfo Duarte Firmino – CGSH/Daet/Saes

*Elaboração:*

Alini Camargo Tucunduva – Hemocentro/Unicamp  
Bruno Deltreggia Benites – Hemocentro/Unicamp  
Marcelo Addas-Carvalho – Hemocentro/Unicamp

*Revisão Técnica:*

Marcelo Addas-Carvalho – Hemocentro/Unicamp  
Priscila Murador – CGSH/Daet/Saes

Thalita Motta Gago – CGSH/Daet/Saes

*Capa e projeto gráfico:*

Fabiano Bastos

*Editora responsável:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria-Executiva  
Subsecretaria de Assuntos Administrativos  
Coordenação-Geral de Documentação e Informação  
Coordenação de Gestão Editorial  
SIA, Trecho 4, lotes 540/610  
CEP: 71200-040 – Brasília/DF  
Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7794  
E-mail: [editora.ms@saude.gov.br](mailto:editora.ms@saude.gov.br)

*Equipe editorial:*

Normalização: Delano de Aquino Silva e  
Luciana Cerqueira Brito  
Revisão: Tamires Felipe Alcântara e Tatiane Souza  
Diagramação: Marcos Melquíades

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Guia do cadastro nacional de sangue raro [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.  
76 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_cadastro\\_nacional\\_sangue\\_raro.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_cadastro_nacional_sangue_raro.pdf)  
ISBN 978-65-5993-207-8

1. Sangue humano. 2. Sistema de informação sobre sangue. 3. Transfusão de sangue. I. Título.

CDU 612.1

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2021/0153

*Título para indexação:*

Guide to the National Register of Rare Blood

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>GRUPOS SANGUÍNEOS</b>	<b>9</b>
<b>2.1</b>	<b>SISTEMA ABO (001)</b>	<b>12</b>
2.1.1	Antígenos	12
2.1.1.1	<i>Biossíntese</i>	13
2.1.1.2	<i>Frequência (%)</i>	14
2.1.2	Fenótipos variantes ABO	15
2.1.2.1	<i>Subgrupos A1 e A2</i>	15
2.1.3	Fenótipos variantes H	15
2.1.3.1	<i>Fenótipo Bombay (Oh)</i>	15
2.1.3.2	<i>Fenótipo Para-Bombay (A<sub>n</sub>, B<sub>n</sub>)</i>	15
2.1.4	Anticorpos	16
<b>2.2</b>	<b>SISTEMA MNS (002)</b>	<b>16</b>
2.2.1	Antígenos	16
2.2.1.1	<i>Frequência (%)</i>	17
2.2.2	Fenótipos MNS variantes	17
2.2.2.1	<i>Fenótipo MNS:-28 (Ena-)</i>	17
2.2.2.2	<i>Fenótipos MNS:-3,-4,-5 (S-s-U-) e MNS:-3,-4,5var (S-s-U<sup>var</sup>)</i>	17
2.2.2.3	<i>Fenótipo MNS nulo (M<sup>k</sup>M<sup>k</sup>)</i>	18
2.2.3	Anticorpos	18
2.2.3.1	<i>Anticorpos anti-MNS1 (-M) e anti-MNS2 (-N)</i>	18
2.2.3.2	<i>Anticorpos anti-MNS3 (-S), anti-MNS4 (-s) e anti-MNS5 (-U)</i>	18
<b>2.3</b>	<b>SISTEMA P1PK (003)</b>	<b>18</b>
2.3.1	Antígenos	18
2.3.1.1	<i>Frequência (%)</i>	19
2.3.2	Fenótipo P1PK nulo (p)	19
2.3.3	Anticorpos	19
2.3.3.1	<i>Anti-P1PK1 (-P1)</i>	19
2.3.3.2	<i>Anti-GLOB1 (-P) e anti-PP1Pk</i>	20
<b>2.4</b>	<b>SISTEMA RH (004)</b>	<b>20</b>
2.4.1	Antígenos	21
2.4.1.1	<i>Frequência dos haplótipos (%)</i>	21
2.4.2	Fenótipo Rh nulo	22
2.4.3	Fenótipos RhD variantes	22
2.4.3.1	<i>Fenótipo RhD negativo (RH:-1)</i>	22
2.4.3.2	<i>Fenótipo DEL</i>	23

2.4.3.3	<i>Fenótipo RhD fraco</i>	23
2.4.3.4	<i>Fenótipo RhD parcial</i>	23
2.4.4	Fenótipos variantes RhCE	23
2.4.4.1	<i>Fenótipo RhCE nulo (D - -)</i>	24
2.4.4.2	<i>Fenótipos RH:-19 (hr<sup>s-</sup>) e RH:-31 (hr<sup>B-</sup>)</i>	24
2.4.4.3	<i>Fenótipos RH:-18 (Hr-) e RH:-34 (Hr<sup>B-</sup>)</i>	25
2.4.5	Anticorpos	25
<b>2.5</b>	<b>SISTEMA LUTHERAN (005)</b>	<b>26</b>
2.5.1	Antígenos	26
2.5.1.1	<i>Frequência (%)</i>	26
2.5.2	Fenótipo Lutheran Nulo (LU:-1,-2)	26
2.5.3	Anticorpos	27
2.5.3.1	<i>Anti-LU1 (-Lu<sup>a</sup>)</i>	27
2.5.3.2	<i>Anti-LU2 (-Lu<sup>b</sup>)</i>	27
<b>2.6</b>	<b>SISTEMA KELL (006)</b>	<b>27</b>
2.6.1	Antígenos	27
2.6.1.1	<i>Frequência (%)</i>	27
2.6.2	Fenótipos Kell variantes	28
2.6.2.1	<i>Fenótipo Kell nulo (K<sub>o</sub>)</i>	28
2.6.2.2	<i>Fenótipo K<sub>mod</sub></i>	28
2.6.2.3	<i>Fenótipo KEL:3 (Kpa+)</i>	28
2.6.3	Síndrome McLeod	29
2.6.4	Anticorpos	29
<b>2.7</b>	<b>SISTEMA LEWIS (007)</b>	<b>29</b>
2.7.1	Antígenos	29
2.7.1.1	<i>Biossíntese</i>	30
2.7.1.2	<i>Frequência (%)</i>	30
2.7.2	Anticorpos	30
2.7.2.1	<i>Anti-LE1 (-Le<sup>a</sup>), anti-LE2 (-Le<sup>b</sup>) e anti-LE3 (-Le<sup>ab</sup>)</i>	31
<b>2.8</b>	<b>SISTEMA DUFFY (008)</b>	<b>31</b>
2.8.1	Antígenos	31
2.8.1.1	<i>Frequência (%)</i>	31
2.8.2	Fenótipos Duffy variantes	32
2.8.2.1	<i>Fenótipo FY:-1,-2 (Fy(a-b-))</i>	32
2.8.2.2	<i>Fenótipo FY2 variante (Fy<sup>b</sup> fraco)</i>	33
2.8.3	Anticorpos	33
<b>2.9</b>	<b>SISTEMA KIDD (009)</b>	<b>33</b>

2.9.1	Antígenos	33
2.9.1.1	<i>Frequência (%)</i>	33
2.9.2	Fenótipo Kidd Nulo (JK:-1,-2)	34
2.9.3	Anticorpos	34
<b>2.10</b>	<b>SISTEMA DIEGO (010)</b>	<b>34</b>
2.10.1	Antígenos	35
2.10.1.1	<i>Frequência (%)</i>	35
2.10.2	Anticorpos	35
<b>2.11</b>	<b>OUTROS SISTEMAS DE GRUPOS SANGUÍNEOS</b>	<b>35</b>
2.11.1	Sistema Yt (011)	35
2.11.1.1	<i>Antígenos</i>	36
2.11.1.2	<i>Frequência (%)</i>	36
2.11.1.3	<i>Anticorpos</i>	36
2.11.2	Sistema Dombrock (014)	36
2.11.2.1	<i>Antígenos</i>	36
2.11.2.2	<i>Frequência (%)</i>	37
2.11.2.3	<i>Anticorpos</i>	37
2.11.3	Sistema Colton (015)	37
2.11.3.1	<i>Antígenos</i>	37
2.11.3.1.1	<i>Frequência (%)</i>	38
2.11.3.2	<i>Fenótipo Colton nulo (CO:-1,-2)</i>	38
2.11.3.3	<i>Anticorpos</i>	38
2.11.4	Sistema Gerbich (020)	38
2.11.4.1	<i>Antígenos</i>	39
2.11.4.2	<i>Frequência (%)</i>	39
2.11.4.3	<i>Fenótipos Gerbich negativos</i>	39
2.11.4.4	<i>Anticorpos</i>	39
<b>3</b>	<b>IMPORTÂNCIA CLÍNICA DOS ANTICORPOS</b>	<b>40</b>
<b>3.1</b>	<b>CARACTERÍSTICAS DOS ANTICORPOS CLINICAMENTE SIGNIFICATIVOS</b>	<b>41</b>
3.1.1	Classe e subclasse de imunoglobulina	42
3.1.2	Amplitude térmica	42
3.1.3	Especificidade	43
<b>3.2</b>	<b>ENSAIOS FUNCIONAIS IN VITRO</b>	<b>47</b>
<b>3.3</b>	<b>CONDIÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE</b>	<b>48</b>
<b>3.4</b>	<b>EFEITOS ADVERSOS DOS ANTICORPOS CLINICAMENTE SIGNIFICATIVOS</b>	<b>49</b>

3.4.1	Reação hemolítica transfusional – RHT	49
3.4.1.1	<i>RHT intravascular</i>	49
3.4.1.2	<i>RHT extravascular</i>	49
3.4.2	Doença hemolítica do feto e recém-nascido – DHFRN	50
<b>4</b>	<b>SANGUE RARO E CADASTRO NACIONAL DE SANGUE RARO – CNSR – DO BRASIL</b>	<b>51</b>
<b>4.1</b>	<b>DEFINIÇÃO DO CONCEITO DE SANGUE RARO</b>	<b>52</b>
4.1.1	Estratégias de busca para identificação de fenótipos raros de grupos sanguíneos	52
4.1.2	Importância da interpretação dos resultados encontrados	53
<b>4.2</b>	<b>CADASTRO NACIONAL DE SANGUE RARO – CNSR – BRASIL</b>	<b>54</b>
4.2.1	Participação dos serviços de hemoterapia no CNSR	55
4.2.1.1	<i>Rede de Serviços de Hemoterapia – Rede de SH</i>	55
4.2.1.2	<i>Serviços de Hemoterapia de Referência Estadual – SH de Referência Estadual</i>	56
4.2.1.3	<i>Serviços de Hemoterapia de Referência Nacional – SH de Referência Nacional</i>	56
4.2.2	Fluxo de solicitação de sangue raro via CNSR	57
4.2.3	Relação de fenótipos raros registrados no CNSR 2019	59
<b>5</b>	<b>MÉTODOS PARA REDUÇÃO DO CONSUMO DE SANGUE E COMPONENTES</b>	<b>62</b>
<b>5.1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>63</b>
<b>5.2</b>	<b>OTIMIZAÇÃO DA MASSA ERITROCITÁRIA: IDENTIFICAÇÃO E MANEJO DA ANEMIA</b>	<b>64</b>
<b>5.3</b>	<b>MINIMIZAÇÃO DO IMPACTO DAS PERDAS SANGUÍNEAS: O USO DE ANTIFIBRINOLÍTICOS E AS TÉCNICAS DE AUTOTRANSFUSÃO</b>	<b>66</b>
<b>5.4</b>	<b>OTIMIZAÇÃO DA RESERVA FISIOLÓGICA DOS PACIENTES: O PAPEL DAS ESTRATÉGIAS TRANSFUSIONAIS RESTRITIVAS</b>	<b>69</b>
<b>5.5</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>70</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>71</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>74</b>



1

INTRODUÇÃO



A transfusão de concentrado de hemácias é uma terapêutica frequentemente utilizada para reestabelecer o *deficit* no transporte de oxigênio e a massa eritrocitária em casos de anemias agudas e crônicas. Embora a transfusão de hemocomponentes seja fundamental para assistência de pacientes clínicos e cirúrgicos, assim como outras intervenções terapêuticas, não é isenta de riscos.

O desenvolvimento de anticorpos antieritrocitários é uma das significativas complicações associadas à terapia transfusional. A aloimunização eritrocitária pode resultar com a diminuição da sobrevida de hemácias por meio de reações transfusionais hemolíticas agudas e tardias, bem como pela doença hemolítica perinatal, o que pode levar ao comprometimento da condição clínica e até mesmo da vida do paciente.

O risco associado à aloimunização torna-se ainda mais elevado quando pacientes apresentam, no soro, anticorpos contra antígenos de alta frequência populacional ou, ainda, a combinação de múltiplos anticorpos de diferentes especificidades. O atendimento à demanda transfusional desses pacientes é de grande desafio para os serviços de hemoterapia, visto que o suporte depende da disponibilidade de unidades de concentrados de hemácias de doadores com fenótipos raros de grupos sanguíneos.

Diante disso, o Ministério da Saúde do Brasil instituiu o Cadastro Nacional de Sangue Raro (CNSR), que conta com informações do quantitativo de doadores de sangue raro registrados nos hemocentros públicos do País, facilitando, assim, a busca de sangue compatível nessas situações especiais.

Nessa perspectiva, este Guia foi elaborado com o objetivo de disponibilizar e estimular o acesso ao conteúdo teórico informativo para orientação de profissionais de saúde da área de hemoterapia, visando à melhoria na qualificação da assistência na medicina transfusional frente à demanda por sangue raro.

Espera-se que os temas abordados neste Guia possam direcionar discussões críticas das equipes de trabalho com bases científicas, para garantir o atendimento seguro e de qualidade de pacientes aloimunizados portadores de sangue raro.



2

GRUPOS SANGUÍNEOS

Grupos sanguíneos são definidos por determinantes antigênicos presentes na superfície dos glóbulos vermelhos que são detectados sorologicamente por anticorpos complementares, produzidos “naturalmente” como resultado de estímulos ambientais ou por exposição a eritrócitos alogênicos durante transfusão de sangue e/ou gravidez. Os antígenos eritrocitários humanos são, em sua maioria, componentes integrais da membrana dos glóbulos vermelhos, determinados por cadeias de aminoácidos que constituem uma proteína, ou por determinantes de carboidratos de glicoproteínas e glicolipídios. São herdados geneticamente e podem exercer diferentes funções celulares, por exemplo: estrutural, enzimática, de transporte, de receptor, entre outras.

Desde a descoberta do primeiro grupo sanguíneo por Landsteiner, em 1901, uma grande variedade de estilos de terminologia vem sendo empregada para denotar os grupos sanguíneos humanos. Em 1980, a Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea (ISBT), com o objetivo de uniformizar internacionalmente a nomenclatura dos antígenos eritrocitários para uso na medicina transfusional e em ciências relacionadas, estabeleceu uma terminologia numérica, baseada na genética dos grupos sanguíneos.

Conforme os critérios padronizados pela ISBT, os antígenos de grupos sanguíneos podem ser classificados em sistemas, coleções e séries:

**Sistemas (001 a 038):** enquadram antígeno(s) controlado(s) por um único gene ou por dois ou mais genes homólogos intimamente ligados, com rara ou nenhuma recombinação gênica observável entre eles. Os antígenos atualmente reconhecidos para os sistemas de grupos sanguíneos são mostrados na Tabela 1.

**Coleções (série 200):** enquadram antígenos sorológicos, bioquímicos ou geneticamente relacionados que não apresentam os critérios exigidos para o status de sistema.

**Série 700 e 901:** enquadram antígenos de baixa frequência na população (incidência inferior a 1%) e de alta frequência na população (incidência superior a 90%), respectivamente, que não apresentam os critérios exigidos para o status de sistema ou de coleções.

**Tabela 1 – Antígenos eritrocitários de sistemas de grupos sanguíneos (001 a 038)**

Sistemas	Antígenos																								
	001	002	003	004	005	006	007	008	009	010	011	012	013	014	015	016	017	018	019	020	021	022	023	024	
001	ABO	A	B	A,B	A1	...																			
002	MNS	M	N	S	s	U	He	Mi <sup>a</sup>	M <sup>c</sup>	Vw	Mur	M <sup>g</sup>	Vr	M <sup>e</sup>	Mt <sup>a</sup>	St <sup>a</sup>	Ri <sup>a</sup>	Ci <sup>a</sup>	Ny <sup>a</sup>	Hut	Hil	M <sup>y</sup>	Far	s <sup>o</sup>	Mit
003	P1PK	P1	...	p <sup>k</sup>	NOR																				
004	RH	D	C	E	c	e	f	Ce	C <sup>w</sup>	C <sup>x</sup>	V	E <sup>w</sup>	G	...	...	...	...	Hr <sub>o</sub>	Hr	Hr <sup>s</sup>	VS	C <sup>G</sup>	CE	D <sup>w</sup>	...
005	LU	Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>	Lu3	Lu4	Lu5	Lu6	Lu7	Lu8	Lu9	...	Lu11	Lu12	Lu13	Lu14	...	Lu16	Lu17	Au <sup>a</sup>	Au <sup>b</sup>	Lu20	Lu21	LURC	LUIT	LUGA
006	KEL	K	k	Kp <sup>a</sup>	Kp <sup>b</sup>	Ku	Js <sup>a</sup>	...	...	Ul <sup>a</sup>	K11	K12	K13	K14	...	K16	K17	K18	K19	Km	Kp <sup>c</sup>	K22	K23	K24	
007	LE	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	Le <sup>ab</sup>	Le <sup>oH</sup>	ALe <sup>b</sup>	BL <sup>e</sup>																		
008	FY	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Fy3	...	Fy5	Fy6																		
009	JK	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Jk <sup>b</sup>																					
010	KI	Dj <sup>a</sup>	Dj <sup>b</sup>	Wr <sup>a</sup>	Wr <sup>b</sup>	Wd <sup>a</sup>	Rb <sup>a</sup>	WARR	ELO	Wu	Bp <sup>a</sup>	Mo <sup>a</sup>	Hg <sup>a</sup>	Vg <sup>a</sup>	Sw <sup>a</sup>	BOW	NFLD	Jn <sup>a</sup>	KREP	Tr <sup>a</sup>	Fr <sup>a</sup>	SW1	DISK		
011	YT	Yt <sup>a</sup>	Yt <sup>b</sup>	YTEG	YTLI	YTOT																			
012	XG	Xg <sup>a</sup>	CD99																						
013	SC	Sc1	Sc2	Sc3	Rd	STAR	SCER	SCAN																	
014	DO	Do <sup>a</sup>	Do <sup>b</sup>	Gy <sup>a</sup>	Hy	Jo <sup>a</sup>	DOYA	DOMR	DOLG	DOLC	DODE														
015	CO	Co <sup>a</sup>	Co <sup>b</sup>	Co3	Co4																				
016	LW	...	...	...	...	LW <sup>a</sup>	LW <sup>ab</sup>	LW <sup>b</sup>																	
017	CH/RG	Ch1	Ch2	Ch3	Ch4	Ch5	Ch6	WH			Rg1	Rg2													
018	H	H																							
019	XK	Kx																							
020	GE	...	Ge2	Ge3	Ge4	Wb	Ls <sup>a</sup>	An <sup>a</sup>	Dh <sup>a</sup>	GEIS	GPL	GEAT	GETI	ZENA	CROV	CRAM	CROZ	CRUE	CRAG	CROK	CORS				
021	CROM	Cr <sup>a</sup>	Tc <sup>a</sup>	Tc <sup>b</sup>	Tc <sup>c</sup>	Dr <sup>a</sup>	Es <sup>a</sup>	IFC	WES <sup>a</sup>	WES <sup>b</sup>	UMC	GUTI	SARF												
022	KN	Kn <sup>a</sup>	Kn <sup>b</sup>	McC <sup>a</sup>	SI1	Yk <sup>a</sup>	McC <sup>b</sup>	SI2	SI3	KCAM	KDAS														
023	IN	In <sup>a</sup>	In <sup>b</sup>	INFI	INJA	INRA	INSL																		
024	OK	Ok <sup>a</sup>	OKGV	OKVM																					
025	RAPH	MER2																							
026	JMH	JMH	JMHK	JMHL	JMHG	JMHM	JMHQ	JMHN																	
027	I	I																							
028	GLOB	P			PX2																				
029	GIL	GIL																							
030	RHAG	Duclos	Oj <sup>a</sup>	DSLK																					
031	FORS	FORS1																							
032	JR	Jr <sup>a</sup>																							
033	LAN	Lan																							
034	VEL	Vel																							
035	CD59	CD59.1																							
036	AUG	AUG1	At <sup>a</sup>	ATML	ATAM																				
037	KANNO	KANN01																							
038	SID	Sc <sup>a</sup>																							
		025	026	027	028	029	030	031	032	033	034	035	036	037	038	039	040	041	042	043	044	045	046	047	048
002	MNS	Dantu	Hop	Nob	En <sup>a</sup>	EnaKT	'N'	Or	DANE	TSEN	MINY	MUT	SAT	ERIK	Os <sup>a</sup>	ENEP	ENEH	HAG	ENAV	MARS	ENDA	ENEV	MNTD	SARA	KIPP
004	RH	...	e-like	cE	hr <sup>H</sup>	Rh29	Go <sup>a</sup>	hr <sup>B</sup>	Rh32	Rh33	hr <sup>B</sup>	Rh35	Be <sup>a</sup>	Evans	...	Rh39	Tar	Rh41	Rh42	Crawford	Nou	Riv	Sec	Dav	JAL
005	LU	LUAC	LUBI	LUYA	LUNU	LURA																			
006	KEL	VLAN	TOU	RAZ	VONG	KALT	KTIM	KYO	KANT	KASH	KELP	KETI	KHUL	KYOR	KEAL										
		049	050	051	052	053	054	055	057	058	059	060	061	062											
002	MNS	JENU																							
004	RH	STEM	FPIT	MAR	BARC	JAHK	DAK	LOCR	CEST	CELO	CEAG	PARG	CEVF	CEWA											

Fonte: <http://www.isbt-web.org/>.

Embora a terminologia ISBT forneça uma nomenclatura uniforme para grupos sanguíneos, que possa ser atualizada continuamente e seja também adequada para armazenamento de informações em bancos de dados de computadores, a maioria dos leitores ainda está mais familiarizada com a nomenclatura tradicional dos grupos sanguíneos, isso porque muitos cientistas que trabalham na área de imuno-hematologia ainda utilizam essa terminologia alternativa em suas publicações.

O Quadro 1 fornece exemplos de formatos recomendados para descrever antígeno, fenótipo e genótipo na nomenclatura ISBT em comparação com a nomenclatura tradicional.

**Quadro 1** – Exemplos de formatos recomendados de nomenclatura tradicional e ISBT

Exemplos	Nomenclatura Tradicional	Nomenclatura ISBT
Antígeno	Fy <sup>a</sup>	FY1
Fenótipo	Fy(a+b-)	FY:1,-2
Genótipo	Fy <sup>a</sup> Fy <sup>b</sup>	FY*01/ FY*01 ou FY*A/ FY*A

Fonte: Adaptado de Reid, The Blood Group Antigen Facts Book 3. ed., 2012.

## 2.1 SISTEMA ABO (001)

O sistema ABO foi o primeiro grupo sanguíneo a ser descoberto no início do século XX e até hoje continua sendo considerado o mais importante sistema de grupo sanguíneo na prática da medicina transfusional. Em 1901, Landsteiner e colaboradores, por meio de testes combinatórios entre soro e suspensão de hemácias humanas, identificaram que algumas misturas apresentavam aglutinação devido à presença de anticorpos complementares, enquanto outras não. Com base nesses experimentos, foi definida uma classificação sanguínea em quatro diferentes grupos, tradicionalmente denominados: A, B, AB e O.

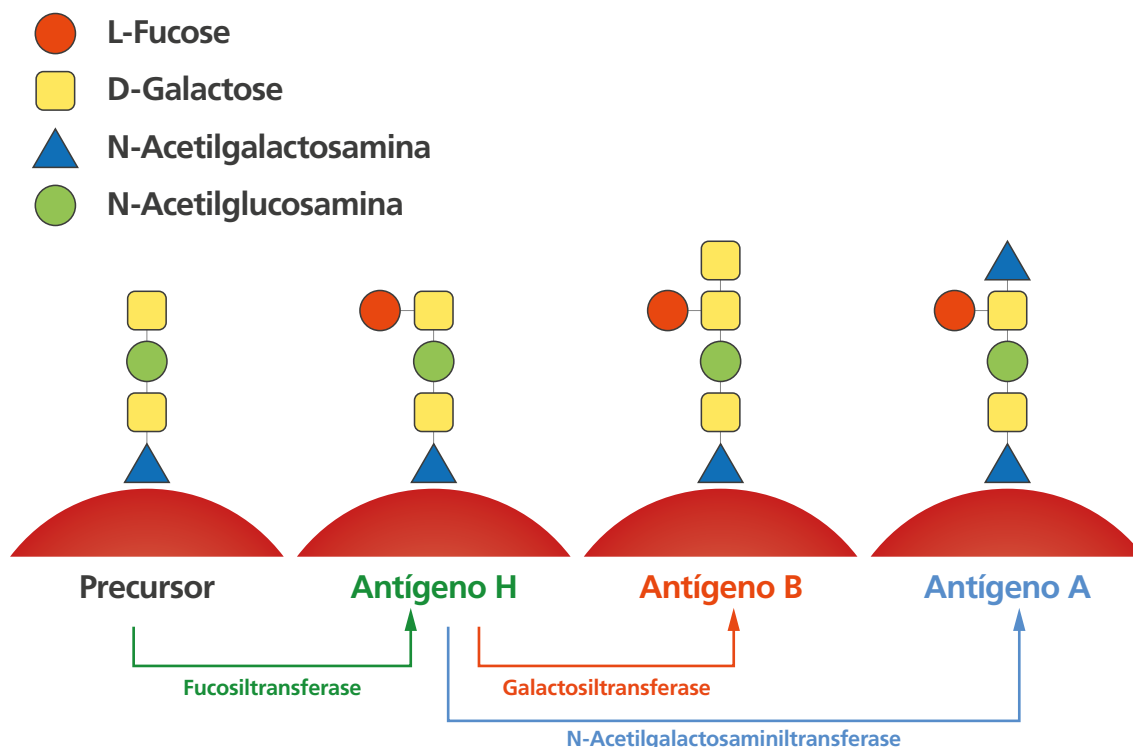
### 2.1.1 Antígenos

Os antígenos do sistema ABO e do sistema H (018) são carboidratos sintetizados a partir de uma mesma substância precursora, portanto são estruturalmente relacionados. A expressão dos antígenos ABO nos eritócitos depende da ação dos produtos primários dos genes *ABO* e *H (FUT1)*, que são enzimas, denominadas glicosiltransferases, capazes de adicionar açúcares específicos sobre a substância precursora básica da membrana eritrocitária.

### 2.1.1.1 Biossíntese

O produto do gene *FUT1* é uma enzima, denominada fucosiltransferase, que adiciona especificamente fucose à galactose terminal da substância precursora, formando o antígeno H. As enzimas A (N-acetilgalactosaminiltransferase) ou B (galactosiltransferase) convertem o antígeno H em antígeno A, por adição de N-acetilgalactosamina, ou em B, por adição de D-galactose, respectivamente. O grupo sanguíneo AB apresenta atividade das duas transferases (A e B), enquanto o grupo sanguíneo O não possui nenhuma das transferases A e/ou B funcionais, portanto tem somente o antígeno H expresso nos eritrócitos.

**Figura 1** – Biossíntese dos antígenos do sistema ABO de grupos sanguíneos



Fonte: Autoria própria.

Os antígenos ABO não estão restritos apenas aos eritrócitos, sendo expressos em outras células teciduais e hematopoiéticas, como linfócitos e plaquetas. Além disso, podem estar presentes em fluidos corporais, como saliva, leite, lágrimas e urina, dependendo da atividade do gene *Se* (*FUT2*), que controla a secreção dos antígenos solúveis.

### 2.1.1.2 Frequência (%)

A frequência dos fenótipos ABO varia de acordo com a etnia e a população geográfica estudada. O fenótipo O é frequentemente encontrado na maioria das populações e apresenta maior incidência na América do Norte e do Sul e em regiões da África e da Austrália. O fenótipo A tem maior prevalência entre indivíduos caucasoides, sendo encontrado predominantemente na Europa e entre aborígenes do sul da Austrália. Já o fenótipo B é mais frequentemente encontrado na região da Ásia Central. O fenótipo AB é o menos prevalente na maioria das populações, quando comparado aos demais fenótipos ABO, com maior incidência no sudeste asiático e no norte da Índia.

**Tabela 2** – Distribuição dos fenótipos ABO de acordo com a origem étnica populacional

Fenótipo ISBT	Fenótipo Tradicional	Frequência (%)		
		Caucasianos	Negros	Asiáticos
ABO:1,-2,3,4	A	43	27	27
ABO:-1,2,3,-4	B	9	20	25
ABO:1,2,3,4	AB	4	4	5
ABO:-1,-2,-3,-4	O	44	49	43

Fonte: Adaptado de Reid, The Blood Group Antigen Facts Book 3. ed., 2012.

Em 1996, foi realizada uma pesquisa com doadores voluntários de sangue dos principais hemocentros do Brasil, que permitiu identificar a distribuição dos fenótipos ABO no País e suas variações regionais. A partir desse estudo, foi verificado que as frequências fenotípicas para o sistema ABO no Brasil assemelham-se ao encontrado para a população europeia, com maior incidência populacional do fenótipo O, seguido de A, B e AB, sendo esse último o menos frequente.

**Tabela 3** – Frequência dos fenótipos ABO de acordo com as regiões geográficas do Brasil

Fenótipo ISBT	Fenótipo Tradicional	Brasil	Frequência (%) Regional				
			Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul
ABO:1,-2,3,4	A	34	30	34	35	37	35
ABO:-1,2,3,-4	B	11	10	12	12	12	9
ABO:1,2,3,4	AB	3	2	3	3	3,5	3
ABO:-1,-2,-3,-4	O	52	58	51	50	47,5	53

Fonte: Adaptado de Oliveira, Frequência dos grupos sanguíneos em doadores de sangue no Brasil. Boletim Soc. Bras. Hematol. Hemoterapia, 1996.

## 2.1.2 Fenótipos variantes ABO

Mutações no gene *ABO* resultam com a expressão alterada dos antígenos na superfície das hemácias. Tradicionalmente, os fenótipos ABO variantes são denominados subgrupos e normalmente são caracterizados pela expressão enfraquecida dos antígenos A e/ou B nos eritrócitos. A detecção sorológica dos subgrupos ABO pode ser realizada por meio de testes de adsorção e eluição, além de pesquisa dos antígenos A e B solúveis na saliva de indivíduos secretores.

### 2.1.2.1 Subgrupos A1 e A2

Os dois principais subgrupos de A são A1 e A2, que podem ser diferenciados sorologicamente pela reatividade das hemácias a serem testadas contra as lectinas anti-A1 (*Dolichos biflorus*) e anti-H (*Ulex europaeus*). Hemácias de indivíduos A2 não reagem com anti-A1 e, geralmente, aglutinam com anti-H. Indivíduos A2 podem apresentar anticorpos anti-A1, geralmente da classe IgM e sem importância clínica, a não ser que sejam reativos a 37°C.

## 2.1.3 Fenótipos variantes H

Mutações no gene *FUT1* resultam com a ausência ou com a alteração do antígeno H na superfície das hemácias e, como consequência, a biossíntese dos antígenos ABO sofre modificações. Os principais fenótipos H variantes são denominados de Bombay e Para-Bombay.

### 2.1.3.1 Fenótipo Bombay ( $O_H$ )

O raro fenótipo Bombay ( $O_H$ ) é decorrente de mutações nos genes *FUT1* e *FUT2*, que resultam com a completa ausência dos antígenos H e ABO nos eritrócitos e nas secreções corpóreas. Indivíduos com fenótipo Bombay apresentam anticorpos anti-H, anti-A e anti-B, reativos a 37°C, e hemolíticos clinicamente importantes. Na prática transfusional, indivíduos Bombay apresentam incompatibilidade com todas as hemácias ABO convencionais, devendo ser transfundidos, quando necessário, exclusivamente com hemácias raras fenótipo Bombay.

### 2.1.3.2 Fenótipo para-Bombay ( $A_H$ , $B_H$ )

O fenótipo Para-Bombay é decorrente de alterações no gene *FUT1*, que resultam em níveis mínimos de expressão do antígeno H; conseqüentemente, os antígenos A ou B são fracamente expressos na superfície das hemácias. Indivíduos Para-Bombay apresentam anticorpos anti-H (normalmente de baixo título) e anti-A ou anti-B, como esperado. Idealmente, na prática transfusional, indivíduos Para-Bombay devem receber concentrados de hemácias do tipo Bombay ou Para-Bombay. Porém,



devido à raridade desses fenótipos, em caso de extrema necessidade, concentrados de hemácias ABO normais (A para  $A_{rh}$ , e B para  $B_{rh}$ ) podem ser selecionados para a transfusão, e esta deverá ser acompanhada com extra-atenção.

#### 2.1.4 Anticorpos

Os anticorpos ABO são dirigidos contra os antígenos ausentes nas hemácias do próprio indivíduo, e são desenvolvidos naturalmente após estímulo antigênico provocado por substâncias presentes no meio ambiente, como nos alimentos e nas bactérias do trato digestivo, que apresentam estrutura química semelhante ao dos antígenos A e B. Os anticorpos ABO aparecem geralmente depois dos primeiros 6 meses de vida, com pico de produção dos 5 aos 10 anos de idade e com diminuição progressiva na velhice. São da classe IgM e IgG, ativos a 37°C, capazes de ativar o sistema complemento, provocando hemólise intravascular severa em casos de incompatibilidade transfusional. Também podem estar correlacionados com a doença hemolítica perinatal, mas geralmente de grau leve.

## 2.2 SISTEMA MNS (002)

O sistema MNS consiste atualmente de 49 antígenos, sendo considerado um dos sistemas de grupos sanguíneos mais complexos existente. Os antígenos MNS1 (M) e MNS2 (N) foram descobertos por Landsteiner e Levine em 1927, em experimento por busca de novos antígenos realizado com soros imunes de coelhos que haviam sido sensibilizados com eritrócitos humanos. Os antígenos MNS3 (S) e MNS4 (s) foram identificados posteriormente em 1947 e 1951, respectivamente. Por sua vez, o antígeno MNS5 (U), de alta prevalência populacional (>99%), foi descrito somente em 1953, por Wiener e colaboradores.

#### 2.2.1 Antígenos

Os antígenos do sistema MNS são codificados por três genes distintos denominados *GYPA*, *GYPB* e *GYPE*. São expressos na glicoforina A (GPA), na glicoforina B (GPB) ou em estruturas híbridas de GPA e GPB nos eritrócitos. A GPA expressa os antígenos MNS1 e MNS2, e está associada com a proteína banda 3, transportadora de ânions, que expressa os antígenos do sistema Diego (010). Já a GPB apresenta os antígenos MNS3, MNS4 e MNS5.

Os antígenos MNS estão completamente desenvolvidos ao nascimento e, uma vez que são expressos nas extremidades externas das glicoforinas, podem ser facilmente destruídos ou removidos por enzimas proteolíticas, como papaína, bromelina e pronase.

### 2.2.1.1 Frequência (%)

- ▶ Os antígenos MNS1 e MNS2 são frequentemente encontrados na maioria das populações, independentemente da origem étnica, com prevalência em torno de 78% e 66%, respectivamente.
- ▶ O antígeno MNS3 apresenta menor frequência entre indivíduos asiáticos (20%), quando comparado com negros (34%) e caucasoides (54%), enquanto o antígeno MNS4 é apresentado por aproximadamente 92% da população asiática, 93% dos negros e 86% dos caucasoides.
- ▶ O antígeno MNS5 tem alta prevalência populacional, sendo encontrado em 100% da população caucasóide e entre 99% dos indivíduos da raça negra.

### 2.2.2 Fenótipos MNS variantes

Os fenótipos MNS variantes são decorrentes de mutações nos genes *GYP A* e/ou *GYP B*, que resultam com a ausência ou com a alteração da glicoforina A e/ou da glicoforina B na membrana eritrocitária.

#### 2.2.2.1 Fenótipo MNS:-28 (Ena-)

O raro fenótipo MNS:-28 é caracterizado pela ausência do antígeno de alta prevalência MNS28 (En<sup>a</sup>), decorrente de mutações no gene *GYP A*, que impedem a expressão convencional da glicoforina A na membrana eritrocitária. A deficiência de GPA também resulta com a ausência dos antígenos DI3 (Wr<sup>a</sup>) e DI4 (Wr<sup>b</sup>) do sistema Diego. Indivíduos MNS:-28 podem desenvolver aloanticorpos direcionados à glicoforina A, em especial anti-MNS28 (-En<sup>a</sup>), clinicamente importante, implicado com casos graves de reações hemolíticas transfusionais e doença hemolítica perinatal.

#### 2.2.2.2 Fenótipos MNS:-3,-4,-5 (S-s-U-) e MNS:-3,-4,5var (S-s-U<sup>var</sup>)

O raro fenótipo MNS:-3,-4,-5 é caracterizado pela ausência da glicoforina B da membrana eritrocitária, decorrente da deleção do gene *GYP B*. Por sua vez, o fenótipo MNS:-3,-4,5var ocorre devido a alterações no gene *GYP B*, que resultam com a produção de uma GPB variante que não apresenta os antígenos MNS3 e MNS4, mas expressa fracamente o antígeno MNS5, conhecido tradicionalmente como U variante (U<sup>var</sup>). Se sensibilizados por hemácias MNS convencionais, podem desenvolver anticorpos direcionados à glicoforina B, em especial anti-MNS5 (-U), clinicamente importante, implicado com casos de reações transfusionais hemolíticas do tipo grave.

### 2.2.2.3 Fenótipo MNS nulo ( $M^kM^k$ )

O raro fenótipo MNS nulo é caracterizado pela ausência das glicoforinas A e B na superfície das hemácias, devido à deleção dos genes *GYP A* e *GYP B*. Como resultado, os antígenos MNS e Diego (DI3 e DI4) não são expressos na membrana eritrocitária. Indivíduos MNS nulo podem apresentar uma gama de anticorpos direcionados às glicoforinas A e B, em especial anti-MNS28, clinicamente importante. Em casos de necessidade transfusional de pacientes com fenótipo MNS nulo, recomenda-se a busca familiar por sangue fenótipo compatível.

## 2.2.3 Anticorpos

### 2.2.3.1 Anticorpos anti-MNS1 (-M) e anti-MNS2 (-N)

Geralmente são da classe IgM, caracterizados como aglutininas de “ocorrência natural”. Apresentam comportamento sorológico com melhor afinidade por hemácias suspensas em salina, com temperatura ótima de reação menor que 22°C. Demonstram efeito de dose, com reação mais forte contra hemácias homozigotas para o antígeno correspondente ao anticorpo. Normalmente, não estão implicados com reação transfusional hemolítica ou com doença hemolítica perinatal.

### 2.2.3.2 Anticorpos anti-MNS3 (-S), anti-MNS4 (-s) e anti-MNS5 (-U)

São geralmente da classe IgG, imunes, produzidos em resposta à sensibilização eritrocitária após transfusão sanguínea e/ou gestação. São mais bem detectados nos testes que envolvem o uso da antiglobulina humana, com temperatura ótima de reação a 37°C. Podem estar correlacionados com reações hemolíticas transfusionais de moderada à grave e com doença hemolítica perinatal, portanto apresentam importância clínica.

## 2.3 SISTEMA P1PK (003)

O sistema P1PK consiste atualmente de três antígenos, os quais são denominados: P1PK1 (P1), P1PK3 (P<sup>k</sup>) e P1PK4 (NOR). O antígeno P1PK1 foi evidenciado em 1927 por Landsteiner e Levine, em experimento por busca de novos antígenos, realizado com soros imunes de coelhos que haviam sido sensibilizados com eritrócitos humanos. Os antígenos P1PK3 e P1PK4 foram descritos posteriormente nos anos de 1951 e 1982, respectivamente.

### 2.3.1 Antígenos

Os antígenos do sistema P1PK e do Globoside (O28) são estruturalmente relacionados, sintetizados a partir de uma mesma substância precursora e estão

expressos em glicolípídeos na membrana eritrocitária. O gene *A4GALT* é responsável pela codificação dos antígenos P1PK, enquanto os antígenos do sistema Globoside são codificados pelo gene *B3GALNT1*.

Os antígenos P1PK são fracamente expressos ao nascimento e apresentam níveis adultos de expressão perto dos sete anos. São resistentes ao tratamento das hemácias com enzimas proteolíticas como ficina, papaína e tripsina.

### 2.3.1.1 Frequência (%)

Diferentes combinações dos antígenos dos sistemas P1PK e do GLOB dão origem aos cinco fenótipos tradicionais distintos: P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>1</sub><sup>k</sup>, P<sub>2</sub><sup>k</sup> e p. A prevalência do fenótipo P1 varia entre diferentes grupos étnicos, com menor incidência entre indivíduos asiáticos (20%), e maior entre caucasoides (80%) e negros (90%). Por sua vez, o fenótipo P2 é mais frequente entre asiáticos (80%) e menos frequente entre caucasoides (20%) e negros (10%). Em contrapartida, os fenótipos P<sub>1</sub><sup>k</sup>, P<sub>2</sub><sup>k</sup> e p são raramente encontrados na população (<0,001%).

**Tabela 4** – Distribuição dos fenótipos P1PK e relação de antígenos e anticorpos associados

Fenótipo ISBT	Fenótipo Tradicional	Frequência	Antígenos Presentes nos Eritrócitos	Possíveis Anticorpos no Soro
P1PK:1,3 GLOB:1	P <sub>1</sub>	20% a 90%	P1PK1 (P1), P1PK3 (P <sup>k</sup> ), GLOB (P)	–
P1PK:-1,3 GLOB:1	P <sub>2</sub>	10% a 80%	P1PK3 (P <sup>k</sup> ), GLOB (P)	anti-P1K1 (-P1)
P1PK:-1,-3 GLOB:-1	p	Raro	–	anti-PP1Pk
P1PK:1,3 GLOB:-1	P <sub>1</sub> <sup>k</sup>	Raro	P1PK1 (P1), P1PK3 (P <sup>k</sup> )	anti-GLOB1 (-P)
P1PK:-1,3 GLOB:-1	P <sub>2</sub> <sup>k</sup>	Raro	P1PK3 (P <sup>k</sup> )	anti-GLOB1 (-P), anti-P1K1 (-P1)

Fonte: Adaptado de Hellberg, P1PK: The blood group system that changed its name and expanded. *Immunohematology*, 2013.

### 2.3.2 Fenótipo P1PK nulo (p)

O raro fenótipo P1PK nulo ocorre devido a mutações no gene *A4GALT*, que impedem a expressão dos antígenos P1PK e GLOB na membrana eritrocitária. Indivíduos com fenótipo P1PK nulo podem desenvolver aloanticorpos direcionados aos antígenos dos sistemas P1PK e GLOB, denominados genericamente de anticorpos anti-PP1Pk. A importância clínica do anti-PP1Pk está correlacionada com seu grande potencial para causar reações transfusionais hemolíticas do tipo grave e abortos espontâneos recorrentes em gestantes.

### 2.3.3 Anticorpos

#### 2.3.3.1 Anti-P1PK1 (-P1)

Geralmente são da classe IgM, caracterizados como aglutininas de “ocorrência natural”. Apresentam comportamento sorológico com melhor afinidade por

hemácias suspensas em salina, com temperatura ótima de reação menor que 22°C. Normalmente, não estão implicados com reação transfusional hemolítica ou com doença hemolítica perinatal.

### 2.3.3.2 *Anti-GLOB1 (-P) e anti-PP1Pk*

Geralmente são da classe IgG e imunes, produzidos após transfusão sanguínea e/ou gestação. São mais bem detectados nos testes que envolvem o uso da antiglobulina humana, com temperatura ótima de reação a 37°C, e apresentam reatividade exacerbada com hemácias tratadas com enzimas proteolíticas. São clinicamente significativos, associados com reação hemolítica transfusional do tipo grave e com a ocorrência de abortos espontâneos recorrentes em mulheres com fenótipos nulos P1PK.

## 2.4 SISTEMA RH (004)

O sistema Rh é o mais complexo dos sistemas de grupos sanguíneos e o segundo mais importante na medicina transfusional, depois do sistema ABO. Foi descoberto em 1939 por Levine e Stetson, ao investigarem uma reação pós-transfusional hemolítica de uma mulher que, após o parto, havia sido transfundida com o sangue do marido ABO compatível. O soro dessa mulher aglutinava as hemácias do marido e de cerca de 80% dos doadores também ABO compatíveis. Em 1940, Landsteiner e Wiener identificaram um novo anticorpo no soro de coelhos, que haviam sido sensibilizados com hemácias de macacos-rhesus. Esse anticorpo foi denominado como anti-Rh e, ao ser testado com hemácias humanas, foi capaz de aglutinar 85% das hemácias testadas. Acreditou-se inicialmente que, nos dois casos, os anticorpos identificavam o mesmo antígeno (fator Rh) da hemácia humana e do macaco. Entretanto, posteriormente, foi observado que não se tratava do mesmo antígeno.

Devido às diversas publicações prévias na área de medicina transfusional, a nomenclatura Rh foi mantida para o sistema de grupos sanguíneos humanos e, somente a partir de 1963, definiu-se que o anticorpo anti-Rh identificado no soro do coelho passaria a ser chamado de anti-LW (Landsteiner e Wiener), enquanto o anticorpo anti-Rh humano foi renomeado tradicionalmente como anti-D. Desde então, os glóbulos vermelhos passaram a ser popularmente classificados em “Rh positivo” ou “Rh negativo”, dependendo da presença ou da ausência do antígeno D, respectivamente.

### 2.4.1 Antígenos

Atualmente, o sistema Rh é composto por 55 antígenos, sendo os cinco principais denominados em RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c) e RH5 (e).

Os antígenos são expressos no complexo Rh, que é formado pelas proteínas RhD e RhCE, que estão inseridas na membrana eritrocitária, por meio da associação com a glicoproteína RhAG (glicoproteína RH50).

As proteínas RhD e RhCE são codificadas pelos genes *RHD* e *RHCE*, respectivamente, enquanto a glicoproteína RhAG é codificada pelo gene *RHAG*.

Os principais antígenos Rh formam oito complexos gênicos, chamados de haplótipos, os quais apresentam frequências distintas entre as diferentes populações étnicas.

A complexidade sorológica e fenotípica, associada aos haplótipos do sistema Rh, resultou com a elaboração de três nomenclaturas diferentes:

- ▶ **Fisher-Race (terminologia CDE):** utilizada para interpretar a maioria das reações sorológicas e para comunicação dos resultados.
- ▶ **Wiener (Rh-Hr):** refere-se à presença de múltiplos alelos em um único locus, nomenclatura utilizada para designação dos fenótipos.
- ▶ **Rosenfield (sistema numérico):** consiste na numeração de cada antígeno de acordo com a ordem de descoberta ou inclusão no sistema Rh. Utilizada para designar fenótipos indicando a presença ou a ausência de cada antígeno.

#### 2.4.1.1 Frequência dos haplótipos (%)

**Tabela 5** – Nomenclaturas do sistema Rh e a distribuição dos haplótipos de acordo com a origem étnica populacional

Nomenclaturas do Sistema Rh			Frequência (%)		
CDE (Fisher-Race)	Rh-Hr (Wiener)	Numérica (Rosenfield)	Caucasianos	Negros	Asiáticos
DcE	R <sub>1</sub>	RH:1,2,-3,-4,5	42	17	70
dce	r	RH:-1,-2,-3,4,5	37	26	3
DcE	R <sub>2</sub>	RH:1,-2,3,4,-5	14	11	21
Dce	R <sub>0</sub>	RH:1,-2,-3,4,5	4	44	3
dcE	r <sup>11</sup>	RH:-1,-2,3,4,-5	1	0	0
dCe	r <sup>1</sup>	RH:-1,2,-3,-4,5	2	2	2
DCE	R <sub>z</sub>	RH:1,2,3,-4,-5	0	0	1
dCE	r <sup>y</sup>	RH:1,2,3,-4,-5	0	0	0

Fonte: Adaptado de Reid, The Blood Group Antigen Facts Book 3. ed., 2012.

### 2.4.2 Fenótipo Rh nulo

O raro fenótipo Rh nulo é caracterizado pela ausência completa de expressão dos antígenos Rh na membrana eritrocitária. Geneticamente, o fenótipo Rh nulo pode ser resultado de dois mecanismos moleculares distintos, denominados em tipo amorfo e regulador.

Esse fenótipo Rh nulo do tipo amorfo ocorre devido à deleção do gene *RHD* e às mutações no gene *RHCE*, que impedem a expressão do complexo Rh. Já o do tipo regulador decorre de mutações no gene *RHAG*, que impedem a expressão normal da glicoproteína RhAG, fundamental para a formação do complexo Rh na membrana eritrocitária.

Os indivíduos Rh nulo apresentam anemia crônica de grau variável associada com esferocitose e fragilidade osmótica, com aumento à permeabilidade de cátions. Se sensibilizados por hemácias Rh convencionais, podem desenvolver uma gama de anticorpos direcionados ao complexo Rh, em especial o anti-RH29, complementar ao antígeno de alta frequência RH29 (tradicionalmente conhecido como total Rh).

Sorologicamente, o anti-RH29 reage contra todas as hemácias, exceto com hemácias raras Rh nulas. Os anticorpos anti-RH29 são clinicamente importantes, implicados com reação hemolítica transfusional do tipo grave e doença hemolítica perinatal. Portanto, quando necessário, pacientes portadores de sangue Rh nulo devem, exclusivamente, serem transfundidos com hemácias que apresentam esse mesmo fenótipo raro.

### 2.4.3 Fenótipos RhD variantes

Mutações no gene *RHD* resultam com ausência ou alteração de expressão da proteína RhD na membrana das hemácias. A diferenciação sorológica entre fenótipos RhD variantes é de difícil resolução e muitas vezes inconclusiva, portanto o emprego de técnicas moleculares torna-se imprescindível para confirmação ou exclusão da presença de variantes. A correta classificação pode evitar o desperdício de unidades de concentrado de hemácias RhD negativas e/ou aloimunizações RhD positivas.

#### 2.4.3.1 Fenótipo RhD negativo (*RH:-1*)

Em caucasoides, o fenótipo RhD negativo é caracterizado pela ausência da proteína RhD, resultado da deleção do gene *RHD*; enquanto entre 67% dos indivíduos da raça negra, a alteração genética responsável pela não expressão da proteína RhD nas hemácias, resulta de um gene *RHD* inativo, denominado pseudogene *RHD* (*RHDψ*). Devido à alta imunogenicidade do antígeno RH1, estima-se que 80% dos indivíduos com fenótipo RhD negativo, quando expostos à proteína RhD, produzem

anticorpos anti-RH1, clinicamente importantes, implicados com reação hemolítica transfusional e doença hemolítica perinatal do tipo grave.

#### 2.4.3.2 Fenótipo DEL

Em asiáticos, aproximadamente 30% de indivíduos aparentemente RhD negativos apresentam mutações no gene *RHD*, que resultam com uma significativa redução da proteína RhD na membrana eritrocitária, denominado fenótipo DEL. O antígeno RH1 de indivíduos com fenótipo DEL pode ser detectado sorologicamente, somente por meio de testes de adsorção e eluição. A importância clínica da variante DEL relaciona-se com seu potencial para causar aloimunizações, em casos em que hemácias de doadores de sangue DEL positivos são inadvertidamente fenotipadas como RH:-1 e transfundidas em receptores que não expressam a proteína RhD.

#### 2.4.3.3 Fenótipo RhD fraco

É caracterizado pela fraca expressão da proteína RhD na membrana eritrocitária, decorrente de alterações no gene *RHD*. Sorologicamente, o fenótipo RhD fraco pode ser identificado por testes que envolvem o uso da antiglobulina humana (AGH). Quando se trata de doadores de sangue, a importância clínica do fenótipo RhD fraco, assim como a do fenótipo DEL, relaciona-se com o seu potencial para desencadear resposta imune. Em contrapartida, quando se trata de pacientes e gestantes, a importância do RhD fraco relaciona-se à susceptibilidade à aloimunização, visto que alguns tipos de RhD fraco podem produzir anticorpos anti-RH1 quando expostos à proteína RhD convencional.

#### 2.4.3.4 Fenótipo RhD parcial

É caracterizado pela expressão alterada da proteína RhD na membrana eritrocitária, decorrente de mutações pontuais no gene *RHD* ou de rearranjos gênicos entre *RHD* e *RHCE*, que resultam com a ausência de um ou mais epítomos da proteína RhD. Rotineiramente, indivíduos RhD parciais podem ser fenotipados como RhD positivos, dependendo do antissoro comercial utilizado. Porém indivíduos RhD parciais, se expostos à proteína RhD convencional, podem desenvolver aloanticorpos anti-RH1 direcionados aos epítomos RhD que não expressam.

### 2.4.4 Fenótipos variantes RhCE

Mutações no gene *RHCE* resultam com a ausência ou com a alteração de expressão da proteína RhCE na membrana eritrocitária. Como consequência, indivíduos homocigotos ou hemizigotos, para alelos que codificam antígenos RhCE parciais, podem produzir aloanticorpos direcionados à proteína RhCE convencional, que sorologicamente reagem contra todas as hemácias, com exceção das que apresentam fenótipo Rh nulo, RhCE nulo e/ou que expressam a mesma variante RhCE.



Em contraste à disponibilidade de doadores de sangue RhD negativo para atender transfusão de pacientes RhD variantes, os doadores de sangue RhCE nulos são extremamente raros, o que dificulta a busca de unidades de hemácias compatíveis para receptores portadores de sangue RhCE variantes. Conseqüentemente, alguns fenótipos específicos RhCE variantes receberam nomes para facilitar a comunicação e a busca de sangue compatível nessas situações especiais.

#### 2.4.4.1 Fenótipo RhCE nulo (D - -)

O fenótipo D - - é caracterizado pela ausência da proteína RhCE na membrana eritrocitária, devido a mutações no gene *RHCE* ou a rearranjos gênicos entre *RHD* e *RHCE*. Conseqüentemente, indivíduos D - - apresentam o fenótipo raro RH:1,-2,-3,-4,-5, marcado pela expressão acentuada do antígeno RH1 (devido à presença do gene *RHD* em homozigose) e pela ausência dos demais antígenos RhCE.

Se sensibilizados por hemácias Rh convencionais, podem desenvolver uma gama de anticorpos direcionados à proteína RhCE, em especial o anti-RH17, complementar ao antígeno público RH17 (Hr<sub>0</sub>). Sorologicamente, o anti-RH17 reage contra todas as hemácias que apresentam fenótipos Rh comuns, são considerados anticorpos perigosos, implicados com reações hemolíticas transfusionais e doença hemolítica perinatal grave. Na prática transfusional, indivíduos RhCE nulos devem ser exclusivamente transfundidos com hemácias raras de mesmo fenótipo, ou ainda com hemácias Rh nulas.

#### 2.4.4.2 Fenótipos RH:-19 (hr<sup>s</sup>-) e RH:-31 (hr<sup>B</sup>-)

Os antígenos RH19 (hr<sup>s</sup>) e RH31 (hr<sup>B</sup>) são codificados pelo gene *RHCE* e são estruturalmente compostos por epítomos comuns aos do antígeno RH5 (e). Portanto estão presentes nos glóbulos vermelhos de indivíduos que expressam o antígeno RH5, e estão ausentes nas hemácias de indivíduos com haplótipos homozigotos "CE" ou "cE", como RZRZ (DCE/DCE), R2R2 (DcE/DcE) e r"r" (dcE/dcE).

Em raros casos, os fenótipos RH:-19 e RH:-31 podem originar de mutações no gene *RHCE*, que resultam com a expressão variante do antígeno RH5; conseqüentemente, levam à perda do antígeno RH19 e/ou do RH31 da membrana eritrocitária, dependendo do sítio de alteração no gene *RHCE*. Sorologicamente, as hemácias desses indivíduos são fenotipadas como RH:5 (e+), porém, se esses pacientes forem expostos ao antígeno RH5 convencional, podem desenvolver aloanticorpos anti-RH19 (-hr<sup>s</sup>) e/ou anti-RH31 (-hr<sup>B</sup>), que apresentam comportamento sorológico de anti-RH5 (-e).

A importância clínica dos anticorpos anti-RH19 e -RH31 ainda não está bem estabelecida na literatura, porém existem relatos que os associam como a causa de

reações transfusionais hemolíticas do tipo grave. Na prática transfusional, idealmente recomenda-se a transfusão de hemácias RhCE com a mesma variante apresentada pelo receptor; porém, devido à dificuldade de busca por doadores com fenótipos variantes, como alternativa, hemácias com haplótipos homozigotos “CE” ou “cE” podem ser selecionadas. No entanto, nesses casos, a transfusão pode estimular a produção de anticorpos contra antígenos de alta frequência do sistema Rh e de anti-RH3 (-E).

#### 2.4.4.3 Fenótipos RH:-18 (Hr-) e RH:-34 (Hr<sup>B</sup>-)

Os antígenos RH18 (Hr) e RH34 (Hr<sup>B</sup>) são antígenos de alta frequência do sistema Rh, expressos por mais de 99,9% da população. São compostos por epítomos comuns ao da proteína RhCE e são estruturalmente relacionados aos antígenos RH19 e RH31, respectivamente.

Indivíduos RhCE variantes, homozigotos para mutação no gene *RHCE*, que resulta com a ausência do antígeno RH19 ou do RH31, são caracterizados também por não expressarem os antígenos RH18 ou RH34 na membrana das hemácias, nessa ordem. Nesses casos, quando expostos à proteína RhCE convencional, esses indivíduos podem apresentar uma associação de anticorpos, que são direcionados aos antígenos Rh de alta frequência e ao antígeno RH5 convencional. Sorologicamente, esses anticorpos reagem contra todas as hemácias fenótipo Rh comum, com reação mais intensa contra hemácias que expressam o antígeno RH5.

Os anticorpos anti-RH 18 (-Hr) e anti-RH34(-Hr<sup>B</sup>) são clinicamente importantes, implicados com reação hemolítica transfusional e doença hemolítica perinatal. Portanto, na prática transfusional, indivíduos RH:-18 e RH:-34 devem ser exclusivamente transfundidos com hemácias raras Rh nulas, RhCE nulas ou, ainda, com hemácias que expressem essas mesmas variantes RhCE em homozigose.

#### 2.4.5 Anticorpos

Os anticorpos Rh são produzidos em resposta à aloimunização eritrocitária após transfusão sanguínea e/ou gestação. São principalmente da classe IgG, com temperatura ótima de reação a 37°C. Eles são mais bem detectados em testes que envolvem o uso da antiglobulina humana e apresentam reatividade exacerbada após tratamento das hemácias com enzimas proteolíticas, como papaína, tripsina e  $\alpha$ -quimiotripsina. São clinicamente importantes, diretamente relacionados com doença hemolítica perinatal e reações hemolíticas transfusionais graves. Alguns anticorpos Rh da classe IgM de ocorrência natural também podem ocorrer transitoriamente, como anti-RH3 (-E) e anti-RH8 (-C<sup>w</sup>).

## 2.5 SISTEMA LUTHERAN (005)

O sistema Lutheran consiste atualmente de 26 antígenos, sendo os dois principais LU1 (Lu<sup>a</sup>) e LU2 (Lu<sup>b</sup>). Foi descoberto em 1945 por Callender e colaboradores, que identificaram a presença de uma nova especificidade de anticorpo no soro de uma paciente após transfusão de sangue, que ficou conhecido como anti-LU1 (-Lu<sup>a</sup>). Dez anos depois, foi descrito seu par antitético, o anticorpo anti-LU2 (-Lu<sup>b</sup>), complementar ao antígeno LU2 de alta frequência populacional (≥99,8%).

### 2.5.1 Antígenos

Os antígenos Lutheran são codificados pelo gene *LU* e estão localizados em duas glicoproteínas da membrana eritrocitária, pertencentes à superfamília de imunoglobulinas e moléculas de adesão. Não estão restritos somente aos glóbulos vermelhos, sendo encontrados em outros tecidos, como cérebro, pulmão, pâncreas e placenta. Estão fracamente desenvolvidos ao nascimento e atingem níveis adultos de expressão somente por volta dos 15 anos de idade. São destruídos pelo tratamento das hémacias com enzimas proteolíticas, como tripsina,  $\alpha$ -quimiotripsina e pronase.

#### 2.5.1.1 Frequência (%)

**Tabela 6** – Distribuição dos fenótipos Lutheran para maioria das populações étnicas

Fenótipo ISBT	Fenótipo Tradicional	Frequência (%) Maioria das Populações
LU:1,-2	Lu(a+b-)	0,2
LU:-1,2	Lu(a-b+)	92,4
LU:1,2	Lu(a+b+)	7,4
LU:-1,-2	Lu(a-b-)	Raro

Fonte: Adaptado de Reid, The Blood Group Antigen Facts Book 3. ed., 2012.

### 2.5.2 Fenótipo Lutheran Nulo (LU:-1,-2)

O fenótipo LU:-1,-2 é extremamente raro e ocorre devido a mutações no gene *LU*, que impedem a expressão dos antígenos Lutheran na membrana eritrocitária. Indivíduos com fenótipo Lutheran nulo podem produzir anticorpos direcionados às glicoproteínas Lutheran, em especial o anti-LU3, complementar ao antígeno LU3 (Lu<sup>3</sup>) de alta frequência populacional. Sorologicamente, o anti-LU3 reage fortemente com todas as hemácias que apresentam os antígenos LU1 e/ou LU2. A importância clínica do anticorpo LU3 ainda não está clara devido à sua raridade na população. Em casos de necessidade transfusional de pacientes com fenótipo Lutheran nulo, recomenda-se a busca familiar por sangue fenótipo compatível.

### 2.5.3 Anticorpos

#### 2.5.3.1 *Anti-LU1 (-Lu<sup>a</sup>)*

São, geralmente, da classe IgM, caracterizados como aglutininas de “ocorrência natural” com temperatura ótima de reação menor que 22°C. Normalmente, não estão implicados com reação transfusional hemolítica ou com doença hemolítica perinatal.

#### 2.5.3.2 *Anti-LU2 (-Lu<sup>b</sup>)*

Principalmente da classe IgG, são produzidos em resposta à imunização eritrocitária após transfusão sanguínea e/ou gestação. São mais bem detectados nos testes que envolvem o uso da antiglobulina humana e apresentam temperatura ótima de reação a 37°C. São clinicamente importantes, implicados com reações transfusionais hemolíticas do tipo moderada. Normalmente, não estão implicados com doença hemolítica perinatal.

## 2.6 SISTEMA KELL (006)

O sistema Kell consiste atualmente de 36 antígenos, sendo considerado o terceiro sistema de grupos sanguíneos mais complexos existentes. Foi evidenciado em 1946 por Coombs, Mourant e Race, que identificaram uma nova especificidade de anticorpo no soro de uma paciente (sra. Kelleher), implicado com a doença hemolítica do seu filho recém-nascido. Esse anticorpo foi denominado anti-KEL1 (-K). Em 1949, Levine identificou o anticorpo antitético, anti-KEL2 (-k), complementar ao antígeno KEL2 (k) de alta frequência, expresso por mais de 99,8% da população.

### 2.6.1 Antígenos

Os antígenos Kell são codificados pelo gene *KEL* e são expressos em uma glicoproteína, membro das famílias de endopeptidases de zinco, presente nos eritrócitos, órgãos linfóides, coração, pâncreas e cérebro. A expressão dos antígenos Kell na membrana eritrocitária é dependente da interação da glicoproteína Kell com a proteína XK, que é codificada pelo gene *XK*.

Estão bem desenvolvidos ao nascimento e são resistentes ao tratamento das hemácias por enzimas proteolíticas, como papaína, ficina e tripsina, e sensíveis ao tratamento com DTT (dithiothreitol) e AET (brometo de 2-aminoethylisothioronium).

#### 2.6.1.1 *Frequência (%)*

Os principais antígenos do sistema Kell, KEL1 (K), KEL2 (k), KEL3 (Kp<sup>a</sup>), KEL4 (Kp<sup>b</sup>), KEL6 (Js<sup>a</sup>) e KEL7 (Js<sup>b</sup>) são classificados em antígenos de baixa e de alta frequência, e estão distribuídos de acordo com a origem étnica populacional.

**Tabela 7** – Distribuição dos fenótipos Kell de acordo com a origem étnica populacional

Fenótipo ISBT	Fenótipo Tradicional	Frequência (%)	
		Caucasianos	Negros
KEL:-1,2	K-k+	91	98
KEL:1,-2	K+k-	0,2	Raro
KEL:1,2	K+k+	8,8	2
KEL:3,-4	Kp(a+b-)	Raro	Nenhum
KEL:-3,4	Kp(a-b+)	97,7	100
KEL:3,4	Kp(a+b+)	2,3	Raro
KEL:6,-7	Js(a+b-)	Nenhum	1
KEL:-6,7	Js(a-b+)	100	80
KEL:6,7	Js(a+b+)	Raro	19

Fonte: Adaptado de Reid, The Blood Group Antigen Facts Book 3. ed., 2012.

## 2.6.2 Fenótipos Kell variantes

Os fenótipos Kell variantes são decorrentes de mutações no gene *KEL*, que resultam com a ausência ou com a alteração da expressão da glicoproteína Kell na membrana eritrocitária.

### 2.6.2.1 Fenótipo Kell nulo ( $K_0$ )

A ausência de expressão dos antígenos Kell na membrana eritrocitária determina o raro fenótipo  $K_0$ . Indivíduos Kell nulo podem desenvolver aloanticorpos contra antígenos Kell, em especial contra o KEL5 (Ku) de alta prevalência, expresso por mais de 99,9% da população. A importância clínica do anti-KEL5 (-Ku) está correlacionada com seu grande potencial para causar reações transfusionais hemolíticas do tipo grave e doença hemolítica perinatal.

### 2.6.2.2 Fenótipo $K_{mod}$

O fenótipo  $K_{mod}$  é caracterizado por significativa redução da glicoproteína Kell na membrana eritrocitária decorrente de mutações no gene *KEL*. Para detecção sorológica dos antígenos Kell fracamente expressos, torna-se necessária a aplicação de ensaios complementares de fenotipagem, como o uso de diferentes soros monoclonais e testes de adsorção e eluição.

### 2.6.2.3 Fenótipo KEL:3 ( $K_{pa+}$ )

A expressão do antígeno KEL3 é decorrente de uma mutação pontual no gene *KEL*. Indivíduos que herdaram o alelo *KEL\*3* em posição *cis* no cromossomo apresentam

uma alteração genética que impede a expressão normal da glicoproteína Kell; consequentemente, os demais antígenos do sistema Kell são fracamente expressos na membrana eritrocitária.

Nesses casos, fenótipos Kell falso-negativos podem ser deduzidos inadvertidamente com o uso de técnicas sorológicas convencionais, que são, na maioria das vezes, ineficientes para determinar antígenos fracamente expressos. Portanto, a investigação por meio de técnicas complementares sorológicas e por biologia molecular torna-se imprescindível para a correta definição do perfil antigênico na presença de KEL3.

### 2.6.3 Síndrome McLeod

A síndrome McLeod é caracterizada pela fraca expressão dos antígenos Kell e pela ausência dos antígenos de alta frequência KEL20 (Km) e XK1 (Kx), expressos por mais de 99,9% da população. Resulta de mutações no gene *XK* (presente no cromossomo X, portanto herança ligada ao sexo) que impedem a expressão da proteína XK na membrana eritrocitária.

Indivíduos com a síndrome McLeod apresentam anemia crônica de grau variável associada com acantocitose, anormalidade do sistema neuromuscular e cardiomiopatia. Podem desenvolver anticorpos anti-XK1 (-Kx) e anti-KEL20 (-Km), clinicamente importantes, implicados com reação transfusional hemolítica e doença hemolítica perinatal.

### 2.6.4 Anticorpos

Os anticorpos Kell são geralmente da classe IgG e imunes, produzidos após transfusão sanguínea e/ou gestação. São mais bem detectados nos testes que envolvem o uso da antiglobulina humana, com temperatura ótima de reação a 37°C. São clinicamente significativos, diretamente relacionados com doença hemolítica perinatal e reações hemolíticas transfusionais.

## 2.7 SISTEMA LEWIS (007)

O sistema Lewis foi descoberto em 1946, por Mourant, e atualmente é composto por seis antígenos, sendo os dois principais LE1 (Le<sup>a</sup>) e LE2 (Le<sup>b</sup>). Diferentemente dos outros sistemas, os antígenos Lewis são substâncias solúveis que são posteriormente adsorvidas à membrana dos eritrócitos.

### 2.7.1 Antígenos

Os determinantes Lewis são carboidratos sintetizados a partir da atividade dos genes Lewis (*FUT3*) e do gene secretor (*FUT2*) de substâncias ABH. A expressão

dos antígenos Lewis nos eritrócitos é decorrente da adsorção dos glicolipídeos Lewis presentes no plasma.

Os antígenos Lewis não estão desenvolvidos ao nascimento, e apresentam expressão plena somente ao redor dos 6 anos de idade. São encontrados em células teciduais, como pâncreas, estômago e intestino, além de plaquetas e linfócitos. São resistentes ao tratamento das hemácias com enzimas proteolíticas, como ficina, tripsina, papaína e  $\alpha$ -quimiotripsina.

### 2.7.1.1 Biossíntese

A síntese do antígeno LE1 independe da presença do gene *FUT2*, de modo que indivíduos não secretores de antígenos ABH podem conter antígenos LE1 nos fluidos que serão posteriormente adsorvidos à membrana dos eritrócitos, produzindo o fenótipo LE:1,-2. Em indivíduos secretores de substâncias ABH, a síntese do antígeno LE2 a partir de LE1 é resultado da interação dos genes *FUT2* e *FUT3*, e caracteriza o fenótipo LE:-1,2. O fenótipo LE:-1,-2 é decorrente de uma transferase não funcional ou parcialmente ativa que impede a expressão completa do antígenos Lewis nos eritrócitos.

### 2.7.1.2 Frequência (%)

**Tabela 8** – Distribuição dos fenótipos Lewis de acordo com a origem étnica populacional

Fenótipo ISBT	Fenótipo Tradicional	Frequência (%)		
		Caucasianos	Negros	Asiáticos
LE:1,-2	Le(a+b-)	22	23	0,2
LE:-1,2	Le(a-b+)	72	55	73
LE:1,2	Le(a+b+)	Raro	Raro	16,8
LE:-1,-2	Le(a-b-)	6	22	10

Fonte: Adaptado de Reid, The Blood Group Antigen Facts Book 3. ed., 2012.

### 2.7.2 Anticorpos

Os anticorpos Lewis ocorrem quase exclusivamente no soro de indivíduos LE:-1,-2. Indivíduos portadores do fenótipo LE:-1,2 não produzem anti-LE1 (-Le<sup>a</sup>), pelo fato de a estrutura do antígeno LE1 estar contida dentro do epítipo de LE2 e por apresentarem a substância LE1 no plasma e na saliva. O anti-LE2 (-Le<sup>b</sup>), por sua vez, pode ser produzido por indivíduos que apresentam o fenótipo LE:1,-2. O anti-LE3 (-Le<sup>ab</sup>) reconhece um antígeno (oligossacarídeo) presente nas células de cordão e nos eritrócitos adultos que expressam LE1 e/ou LE2. Nos testes sorológicos, o anti-LE3 comporta-se como uma combinação inseparável de anti-LE1 + anti-LE2.

### 2.7.2.1 Anti-LE1 (-Le<sup>a</sup>), anti-LE2 (-Le<sup>b</sup>) e anti-LE3 (-Le<sup>ab</sup>)

Geralmente, são da classe IgM, caracterizados como aglutininas de “ocorrência natural”. Apresentam comportamento sorológico com melhor afinidade por hemácias suspensas em salina, com temperatura ótima de reação menor que 22°C. Normalmente, não estão implicados com reação transfusional hemolítica ou com doença hemolítica perinatal.

## 2.8 SISTEMA DUFFY (008)

O sistema Duffy é composto atualmente por cinco antígenos. Foi descrito em 1950 por Cutbush e colaboradores, que identificaram uma nova especificidade de anticorpo que estava implicado com a reação transfusional hemolítica de um paciente hemofílico chamado Duffy. Esse anticorpo foi denominado de anti-FY1 (-Fy<sup>a</sup>). No ano seguinte, a expressão do antígeno antitético FY2 (Fy<sup>b</sup>) na superfície dos eritrócitos foi evidenciada.

### 2.8.1 Antígenos

Os antígenos do sistema Duffy são codificados pelo gene *FY* e são expressos em uma glicoproteína quimiorreceptora, que está presente tanto nos eritrócitos quanto em outros tecidos, como rins, pulmão e cérebro. A glicoproteína Duffy nos glóbulos vermelhos atua como receptora do merozóita *Plasmodium vivax*, agente responsável por uma das diferentes formas de malária no homem.

Os antígenos Duffy estão bem desenvolvidos ao nascimento e apresentam comportamento variável ao tratamento das hemácias com enzimas proteolíticas. Os antígenos FY1 (Fy<sup>a</sup>), FY2 (Fy<sup>b</sup>) e FY6 (Fy<sup>6</sup>) são sensíveis às enzimas, sendo destruídos por papaína, ficina e  $\alpha$ -quimiotripsina; já os FY3 (Fy<sup>3</sup>) e FY5 (Fy<sup>5</sup>) são resistentes. Particularmente, o antígeno FY5 tem sua expressão dependente do complexo Rh, portanto hemácias de indivíduos Rh nulo não apresentam FY5.

#### 2.8.1.1 Frequência (%)

Os antígenos FY1 e FY2 são responsáveis pelos fenótipos Duffy comuns encontrados em diferentes populações, distribuídos de acordo com a origem étnica. Por sua vez, os antígenos FY3, FY5 e FY6 são antígenos de alta frequência expressos por mais de 99% da população.



**Tabela 9** – Distribuição dos fenótipos Duffy de acordo com a origem étnica populacional

Fenótipo ISBT	Fenótipo Tradicional	Frequência (%)		
		Caucasianos	Negros	Asiáticos
FY:1,-2	Fy(a+b-)	17	9	80,4
FY:-1,2	Fy(a-b+)	34	22	1,4
FY:1,2	Fy(a+b+)	49	1	18,2
FY:-1,-2	Fy(a-b-)	Raro	68	< 0,01

Fonte: Adaptado de Reid, The Blood Group Antigen Facts Book 3. ed., 2012.

## 2.8.2 Fenótipos Duffy variantes

O gene *FY* apresenta dois alelos codominantes: *FY*\*A e *FY*\*B. Diferentes alterações genéticas nas regiões codificantes do gene *FY* resultam na expressão variante da glicoproteína Duffy ou em sua ausência na membrana eritrocitária.

A definição do genótipo Duffy por técnicas de biologia molecular tem extrema importância, visto que as diferenças genéticas dos perfis antigênicos apresentam particularidades, que guiam as condutas na prática da medicina transfusional.

### 2.8.2.1 Fenótipo FY:-1,-2 (*Fy(a-b-)*)

O fenótipo FY:-1,-2 é determinado por dois principais mecanismos genéticos distintos, que são marcadamente encontrados de acordo com a origem étnica populacional.

- ▶ Em negros, o fenótipo FY:-1,-2 é caracterizado pela presença em homozigose do alelo *FY*\*B alterado. Uma mutação pontual na região promotora do gene *FY*\*B impede a função do fator de transcrição eritroide GATA-1 e, como resultado, o antígeno FY2 não é expresso nas hemácias. Esses indivíduos não desenvolvem anticorpos anti-FY2 (-FY<sup>b</sup>) se sensibilizados por hemácias que apresentam o antígeno correspondente, visto que a expressão de FY2 em outros tecidos não eritroides ocorre normalmente.
- ▶ Em outras origens étnicas, a incidência do fenótipo FY:-1,-2 é extremamente rara. Nesses casos, o fenótipo FY:-1,-2 é caracterizado por uma mutação no gene *FY* que impede a expressão da glicoproteína Duffy nas hemácias e nos tecidos não eritroides. Esses indivíduos, se sensibilizados por hemácias Duffy normais, podem produzir diferentes aloanticorpos dirigidos à glicoproteína; entre eles, destacam-se os anticorpos clinicamente importantes direcionados aos antígenos públicos do sistema Duffy, como anti-FY3.

### 2.8.2.2 Fenótipo FY2 variante (*Fy<sup>b</sup> fraco*)

Em caucasoides, o alelo *FY\*B* pode apresentar mutações de ponto, que resultam com a expressão enfraquecida do antígeno FY2 na membrana eritrocitária, tradicionalmente conhecido como “*Fy<sup>b</sup> fraco*”. Para a identificação sorológica do antígeno FY2 com expressão enfraquecida, é necessário o emprego de testes complementares, como, por exemplo, a técnica de adsorção e eluição.

### 2.8.3 Anticorpos

Os anticorpos Duffy são geralmente da classe IgG, produzidos em resposta à aloimunização eritrocitária após transfusão sanguínea e/ou gestação. São mais bem detectados nos testes que envolvem o uso da antiglobulina humana, com temperatura ótima de reação a 37°C. São clinicamente significativos, implicados com reações transfusionais hemolíticas imediatas e tardias, e com casos de doenças hemolíticas perinatal de intensidade moderada à grave.

## 2.9 SISTEMA KIDD (009)

O sistema Kidd consiste atualmente de três antígenos JK1 (*Jk<sup>a</sup>*), JK2 (*Jk<sup>b</sup>*) e JK3 (*Jk<sup>3</sup>*). Foi descoberto em 1951, por Allen, que identificou uma nova especificidade de anticorpo, no soro de uma mulher (sra. Kidd), que estava implicado com a causa de anemia hemolítica do seu filho recém-nascido. Esse anticorpo ficou conhecido como anti-JK1 (*-Jk<sup>a</sup>*). Dois anos depois, o anticorpo antitético anti-JK2 (*-Jk<sup>b</sup>*) foi revelado no soro de uma paciente que desenvolveu reação hemolítica transfusional.

### 2.9.1 Antígenos

Os antígenos Kidd são codificados pelo gene *JK* e estão expressos em uma glicoproteína, responsável pelo transporte de ureia, presente nos eritrócitos e na medula renal. Estão bem desenvolvidos ao nascimento e são resistentes ao tratamento das hemácias por enzimas proteolíticas. As enzimas papaína, tripsina e  $\alpha$ -quimiotripsina intensificam o reconhecimento dos antígenos Kidd pelos anticorpos correspondentes.

#### 2.9.1.1 Frequência (%)

Os antígenos Kidd estão distribuídos de acordo com a origem étnica populacional. Os dois antígenos JK1 e JK2 são responsáveis pelos três fenótipos comuns encontrados em diferentes populações, enquanto o antígeno JK3 é caracterizado por ser um público, com incidência na população maior que 99%.

**Tabela 10** – Distribuição dos fenótipos Kidd de acordo com a origem étnica populacional

Fenótipo ISBT	Fenótipo Tradicional	Frequência (%)		
		Caucasianos	Negros	Asiáticos
JK:1,-2	Jk(a+b-)	26,3	51,1	23,2
JK:-1,2	Jk(a-b+)	23,4	8,1	26,8
JK:1,2	Jk(a+b+)	50,3	40,8	49,1
JK:-1,-2	Jk(a-b-)	Raro	Raro	0,9

Fonte: Adaptado de Reid, The Blood Group Antigen Facts Book 3. ed., 2012.

### 2.9.2 Fenótipo Kidd Nulo (JK:-1,-2)

O raro fenótipo Kidd nulo apresenta baixa incidência observada somente entre asiáticos e polinésios (0,9%) e ocorre devido a mutações no gene *JK*, que impedem a expressão da glicoproteína Kidd na membrana eritrocitária. As hemácias de indivíduos com fenótipo Kidd nulo apresentam a particularidade de resistência à lise por tratamento com ureia a 2M. Se sensibilizados, indivíduos JK:-1,-2 podem produzir anticorpos, direcionados à glicoproteína Kidd, em especial o anti-JK3, complementar ao antígeno de alta frequência JK3. Nos testes sorológicos, o anti-JK3 reage com todas as células que apresentam os antígenos JK1 e/ou JK2. São clinicamente importantes, implicados com reação hemolítica transfusional do tipo grave.

### 2.9.3 Anticorpos

Os anticorpos Kidd são principalmente da classe IgG, capazes de ativar o sistema complemento e induzir hemólise. São mais bem detectados nos testes que envolvem o uso da antiglobulina humana, com temperatura ótima de reação a 37°C, e apresentam reatividade exacerbada com hemácias tratadas com enzimas proteolíticas. O título dos anticorpos Kidd diminui rapidamente in vivo, o que dificulta a detecção desses nos testes sorológicos pré-transfusionais. São clinicamente importantes, com resposta anamnésica rápida e intensa, sendo responsáveis por casos de reações transfusionais hemolíticas geralmente do tipo grave e doença hemolítica perinatal.

## 2.10 SISTEMA DIEGO (010)

O sistema Diego consiste atualmente de 22 antígenos. Foi descoberto em 1955, por Layrisse e colaboradores, que, ao investigarem um caso de doença hemolítica perinatal em uma família Venezuelana, evidenciaram uma nova especificidade de anticorpo, denominado anti-DI1 (-Di<sup>a</sup>). O seu par antitético, anticorpo contra o antígeno DI2 (Di<sup>b</sup>), foi descrito 11 anos mais tarde.

### 2.10.1 Antígenos

Os antígenos Diego são codificados pelo gene *SLC4A1* e estão localizados na glicoproteína banda 3, que está presente na membrana eritrocitária associada com a glicoforina A (GPA). A banda 3 tem como principal função direcionar o fluxo de ânions, desempenhando papel fundamental na manutenção da integridade celular.

Os antígenos Diego estão bem desenvolvidos ao nascimento e são resistentes ao tratamento das hemácias com enzimas proteolíticas, como papaína, quimiotripsina, pronase, sialidase e tripsina.

#### 2.10.1.1 Frequência (%)

O antígeno DI1 ocorre quase exclusivamente entre chineses, japoneses e indígenas sul-americanos. Por sua vez, o antígeno DI2 tem alta frequência populacional (> 99%), independentemente da origem étnica e geográfica.

**Tabela 11** – Distribuição dos fenótipos Diego de acordo com a origem étnica populacional

Fenótipo ISBT	Fenótipo Tradicional	Frequência (%)			
		Caucasianos	Negros	Asiáticos	Indígenas América do Sul
DI:1,-2	Di(a+b-)	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,1
DI:-1,2	Di(a-b+)	> 99,9	> 99,9	90	64
DI:1,2	Di(a+b+)	< 0,1	< 0,1	10	36

Fonte: Adaptado de Reid, The Blood Group Antigen Facts Book 3. ed., 2012.

### 2.10.2 Anticorpos

Os anticorpos Diego são principalmente da classe IgG, produzidos em resposta à aloimunização eritrocitária após transfusão sanguínea e/ou gestação. São mais bem detectados nos testes que envolvem o uso da antiglobulina humana, com temperatura ótima de reação a 37°C. São clinicamente importantes, envolvidos com reações transfusionais hemolíticas e doença hemolítica perinatal.

## 2.11 OUTROS SISTEMAS DE GRUPOS SANGUÍNEOS

### 2.11.1 Sistema Yt (011)

O sistema Yt é composto atualmente por cinco antígenos eritrocitários. Foi descoberto em 1956, por Eaton, que identificou uma nova especificidade de anticorpo direcionado a um antígeno público, YT1 (Yt<sup>a</sup>), expresso por 99,7% da população. O antígeno antitético, YT2 (Yt<sup>b</sup>), que apresenta frequência populacional em torno de 8,1%, foi descrito posteriormente no ano de 1964.

### 2.11.1.1 Antígenos

Os antígenos Yt são codificados pelo gene *YT* e estão localizados em uma glicoproteína, que faz parte da família das acetilcolinesterases, expressa nos glóbulos vermelhos e em células do tecido nervoso. São destruídos com o tratamento de hemácias com enzimas proteolíticas, como  $\alpha$ -quimiotripsina, ficina e papaína, mas resistem ao tratamento com tripsina.

### 2.11.1.2 Frequência (%)

**Tabela 12** – Distribuição dos fenótipos Yt para a maioria das populações étnicas

Fenótipo ISBT	Fenótipo Tradicional	Frequência (%) Maioria das Populações
YT:1,-2	Yt(a+b-)	91,9
YT:1,2	Yt(a+b+)	7,8
YT:-1,2	Yt(a-b+)	0,3

Fonte: Adaptado de Reid, *The Blood Group Antigen Facts Book* 3.ed., 2012.

### 2.11.1.3 Anticorpos

Os anticorpos Yt são principalmente da classe IgG, imunes, detectados em testes que envolvem o uso da antiglobulina humana. Estão envolvidos com casos de reações transfusionais hemolíticas do tipo imediatas e tardias. Normalmente, não estão implicados com doença hemolítica do feto e do recém-nascido, pois os antígenos Yt atingem níveis de expressão detectáveis somente após o nascimento.

## 2.11.2 Sistema Dombrock (014)

O sistema Dombrock consiste atualmente de dez antígenos. Foi descoberto em 1965, por Swanson, que identificou uma nova especificidade de anticorpo no soro de uma paciente (sra. Dombrock), que aglutinava em torno de 64% das hemácias testadas. Esse antígeno reconhecido foi denominado DO1 (Do<sup>a</sup>). Oito anos mais tarde, o antígeno antitético DO2 (Do<sup>b</sup>) foi identificado.

### 2.11.2.1 Antígenos

Os antígenos Dombrock são codificados pelo gene *DO* e estão localizados em uma glicoproteína que faz parte da família das ADP-ribosiltransferases, que está presente tanto nos eritrócitos quanto em células de outros tecidos, como ovários, intestino e fígado.

As enzimas proteolíticas, como tripsina, pronase e  $\alpha$ -quimiotripsina, destroem ou enfraquecem a expressão dos antígenos Dombrock na membrana eritrocitária, enquanto a papaína e a ficina intensificam o reconhecimento desses antígenos pelos anticorpos correspondentes.

### 2.11.2.2 Frequência (%)

Os antígenos DO1 e DO2 apresentam frequência populacional em torno de 66% e 82%, respectivamente. Por sua vez, os antígenos DO3 (Gy<sup>a</sup>), DO4 (Hy) e DO5 (Jo<sup>a</sup>) têm alta frequência populacional (> 99,9%).

**Tabela 13** – Distribuição dos fenótipos Dombrock de acordo com a origem étnica populacional

Fenótipo ISBT	Fenótipo Tradicional	Frequência (%)		
		Caucasianos	Negros	Asiáticos
DO:1,-2	Do(a+b-)	18	11	1
DO:1,2	Do(a-b+)	49	44	17,5
DO:-1,2	Do(a+b+)	33	45	81,5
DO:-3	Gy(a-)	Raro	Raro	Nenhum
DO:-4	Hy-	Nenhum	Raro	Nenhum
DO:-5	Jo(a-)	Nenhum	Raro	Nenhum

Fonte: Adaptado de Reid, The Blood Group Antigen Facts Book 3. ed., 2012.

### 2.11.2.3 Anticorpos

Anticorpos Dombrock são geralmente da classe IgG, imunes e detectados em testes que utilizam antiglobulina humana. São dificilmente detectados na rotina, devido ao rápido decréscimo de título. Estão implicados com reações transfusionais hemolíticas do tipo grave e tardia. Normalmente, não estão implicados com doença hemolítica perinatal.

### 2.11.3 Sistema Colton (015)

O sistema Colton consiste atualmente de quatro antígenos. Foi descoberto em 1967, por Heisto, que identificou uma nova especificidade de anticorpo direcionado a um antígeno público, CO1 (Co<sup>a</sup>), expresso por 99,5% da população. O antígeno antitético, CO2 (Co<sup>b</sup>), que apresenta frequência populacional em torno de 10%, foi descoberto três anos depois.

#### 2.11.3.1 Antígenos

Os antígenos Colton são codificados pelo gene CO e estão localizados na aquaporina-1 (AQP1), glicoproteína transmembrana que realiza o transporte de moléculas de água. Estão bem desenvolvidos ao nascimento e são resistentes ao tratamento das hemácias com enzimas proteolíticas, como papaína, pronase, ficina e α-quimiotripsina.

### 2.11.3.1 Frequência (%)

**Tabela 14** – Distribuição dos fenótipos Colton para a maioria das populações étnicas

Fenótipo ISBT	Fenótipo Tradicional	Frequência (%) Maioria das Populações
CO:1,-2	Co(a+b-)	90
CO:-1,2	Co(a-b+)	0,5
CO:1,2	Co(a+b+)	9,5
CO:-1,-2	Co(a-b-)	< 0,01

Fonte: Adaptado de Reid, The Blood Group Antigen Facts Book 3. ed., 2012.

### 2.11.3.2 Fenótipo Colton nulo (CO:-1,-2)

O raro fenótipo CO:-1,-2 ocorre devido a mutações no gene CO, que impedem a expressão dos antígenos Colton na membrana eritrocitária. Indivíduos com fenótipo Colton nulo podem desenvolver anticorpos direcionados à glicoproteína Colton, em especial o anti-CO3, complementar ao antígeno de alta frequência CO3 (Co3), expresso por mais de 99,9% da população. Sorologicamente, o anti-CO3 reage com todas as hemácias que apresentam os antígenos CO1 e/ou CO2. São clinicamente importantes, relacionados com reação hemolítica transfusional e doença hemolítica perinatal.

### 2.11.3.3 Anticorpos

Os anticorpos Colton são principalmente da classe IgG, imunes, produzidos após transfusão sanguínea e/ou gestação. São mais bem detectados nos testes que envolvem o uso da antiglobulina humana, com temperatura ótima de reação a 37°C. São clinicamente significativos, envolvidos com casos graves de reações transfusionais hemolíticas e doença hemolítica perinatal.

### 2.11.4 Sistema Gerbich (O20)

O sistema Gerbich consiste atualmente de 11 antígenos. Foi descoberto em 1960, por Rosenfield, ao identificar a presença de anticorpos no soro de três mulheres, que aparentemente apresentavam especificidade para um mesmo antígeno de alta incidência, inicialmente denominado Gerbich (Ge). Posteriormente, a complexidade do sistema Gerbich foi revelada, quando se verificou que os primeiros anticorpos Gerbich identificados reconheciam, na verdade, três diferentes antígenos de alta frequência populacional.

### 2.11.4.1 Antígenos

Os antígenos Gerbich são codificados pelo gene *GYPC* e estão localizados na glicoforina C (GPC) e na glicoforina D (GPD), expressas nos eritrócitos e em células do fígado, dos rins e do cérebro. Estão bem desenvolvidos ao nascimento e apresentam comportamento variável ao tratamento das hemácias com enzimas proteolíticas.

### 2.11.4.2 Frequência (%)

Os três principais antígenos do sistema Gerbich são GE2 (Ge2), GE3 (Ge3) e GE4 (Ge4), antígenos de alta frequência que estão presentes nas hemácias de mais de 99,9% da população.

**Tabela 15** – Distribuição dos fenótipos Gerbich para a maioria das populações étnicas

Fenótipo ISBT	Fenótipo Tradicional	Frequência (%) Maioria das Populações
GE:2,3,4	Ge:2,3,4 (Ge+)	> 99,9
GE:-2,3,4	Ge:-2,3,4 (Tipo Yus)	Raro
GE:-2,-3,4	Ge:-2,-3,4 (Tipo Gerbich)	Raro
GE:-2,-3,-4	Ge:-2,-3,-4 (Tipo Leach)	Raro

Fonte: Adaptado de Reid, The Blood Group Antigen Facts Book 3. ed., 2012.

### 2.11.4.3 Fenótipos Gerbich negativos

Os fenótipos raros Gerbich negativos ocorrem devido a mutações no gene *GYPC*, que resultam com a ausência de um ou mais antígeno Gerbich de alta incidência: GE:-2,3,4 (Tipo Yus); GE:-2-3,4 (Tipo Gerbich); GE:-2,-3,-4 (Tipo Leach). Para diferenciar os fenótipos Gerbich negativos, é utilizado soro monoclonal anti-GE4 (-Ge4), que apresenta forte intensidade de aglutinação (4+) com hemácias tipo Gerbich tratadas com tripsina e não reage com hemácias tipo Leach. Já as hemácias tipo Yus sem tratamento prévio com enzimas reagem fracamente com anti-GE4 (2+) e, após tratamento com tripsina, não apresentam reação.

### 2.11.4.4 Anticorpos

Os anticorpos Gerbich são principalmente da classe IgG, imunes e reativos a 37°C, mas anticorpos da classe IgM de ocorrência natural também podem se manifestar. Os anticorpos Gerbich são clinicamente importantes, relacionados com reações transfusionais hemolíticas e doença hemolítica perinatal do tipo grave.





3

IMPORTÂNCIA CLÍNICA  
DOS ANTICORPOS

No âmbito da medicina transfusional, a definição de “anticorpo clinicamente significativo” está baseada no potencial do anticorpo em causar morbidade em decorrência da destruição de proporção significativa de glóbulos vermelhos após transfusão; enquanto, na assistência pré-natal, a importância clínica do anticorpo está correlacionada com sua capacidade em atravessar a barreira placentária e gerar a doença hemolítica do feto e do recém-nascido.

Os anticorpos antieritrocitários podem levar à menor sobrevivência das hemácias circulantes por: (I) ativação do sistema complemento, resultando em hemólise intravascular e/ou extravascular; (II) interação com os receptores de imunoglobulina (Fc) dos macrófagos do baço e/ou do fígado.

A eficácia do processo de hemólise mediada por anticorpo está correlacionada a diferentes fatores. Entre os principais fatores envolvidos, destacam-se as características intrínsecas dos anticorpos antieritrocitários e o perfil imune do indivíduo, o qual apresenta papel fundamental no estabelecimento da resposta imune e na eficiência do sistema macrofagocítico com a destruição eritrocitária.

### **3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ANTICORPOS CLINICAMENTE SIGNIFICATIVOS**

O grande desafio para os laboratórios em imuno-hematologia é ter protocolos iniciais seguros e eficientes para detecção e identificação de anticorpos clinicamente importantes. Adicionalmente à investigação laboratorial, a avaliação do histórico clínico do paciente, como o diagnóstico, o uso de medicamentos, o histórico transfusional, gestacional e os achados sorológicos anteriores, também apresenta informações relevantes, que podem até mesmo servir de guia para a avaliação imuno-hematológica especializada. O conhecimento a respeito da origem étnica do paciente também tem importância significativa, visto que alguns fenótipos raros de grupos sanguíneos são encontrados quase exclusivamente em determinadas populações.

Diante de uma pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) positiva, existem diferentes caminhos que podem ser seguidos, e cada laboratório deve ter uma política descrevendo seus procedimentos. É importante que seja adotada uma abordagem sistemática na atribuição de especificidades e na exclusão da possibilidade da presença de anticorpos adicionais. As situações mais prováveis que causam problemas no processo de identificação são: a combinação complexa de anticorpos de diferentes especificidades ou a presença de anticorpo contra um antígeno de alta incidência com ou sem anticorpos subjacentes.

Os anticorpos eritrocitários são detectados em testes sorológicos, e a avaliação de determinadas características pode indicar o significado clínico do anticorpo identificado, como: a classe de imunoglobulina e a capacidade de ativar o sistema complemento, a amplitude térmica e a especificidade.

A força de reação detectada na triagem de anticorpos não tem necessariamente influência na significância. Esse fato é demonstrado por exemplos de anticorpos fracamente reativos e de baixo título, como anti-JK1 (-Jk<sup>a</sup>), que foram implicados como a causa de reações transfusionais hemolíticas tardias do tipo grave.

### 3.1.1 Classe e subclasse de imunoglobulina

As classes de imunoglobulinas diferem pela capacidade de ativar o sistema complemento e de se ligar aos receptores Fc dos fagócitos, portanto atuam de maneira distinta sobre a redução da sobrevivência das hemácias.

- ▶ Os anticorpos da classe IgM não apresentam sítio de ligação para receptores Fc nos fagócitos. Promovem a destruição dos glóbulos vermelhos por meio da ativação completa do sistema complemento até a formação do complexo de ataque à membrana (CAM), resultando com a lise intravascular de eritrócitos.
- ▶ Os anticorpos das classes IgG e IgA podem ativar o sistema complemento e, adicionalmente, interagir com receptores Fc dos macrófagos.
- ▶ As subclasses dos anticorpos IgG apresentam diferenças estruturais e funcionais, que resultam com a variação na habilidade de sua ação hemolítica. As subclasses IgG3 e IgG1 são eficientes na ativação do sistema complemento e na interação com receptores Fc nos fagócitos. Por sua vez, a IgG2 raramente ativa o complemento e varia em sua eficiência de interação com macrófagos; e a IgG4 não ativa o sistema complemento e não possui quantidade significativa de receptores nos macrófagos.

### 3.1.2 Amplitude térmica

Anticorpos classificados como aglutininas frias, geralmente da classe IgM, que apresentam temperatura ótima de reação de 4°C a 22°C. Raramente apresentam importância clínica, isso porque aglutininas frias são ineficazes com a ativação do sistema complemento que requer temperatura mínima de ativação a 25°C e, idealmente, a 37°C. Já os anticorpos denominados “quentes”, normalmente da classe IgG, identificados pelo teste indireto da antiglobulina humana (TIA) e com temperatura ótima de reação a 37°C, são considerados potencialmente perigosos devido à habilidade de ativação do complemento e à interação com fagócitos, o que resulta com a lise e/ou a fagocitose das hemácias circulantes.

Sendo assim, com base na avaliação da amplitude térmica, consideram-se anticorpos de importância clínica aqueles que reagem *in vitro* a 37°C, e são capazes, portanto, de causar destruição significativa de eritrócitos *in vivo*.

### 3.1.3 Especificidade

A maioria das orientações existentes para os testes pré-transfusionais está de acordo com a especificidade dos anticorpos e é baseada em observações e evidências de significado clínico, publicadas previamente na literatura e em relatórios de hemovigilância.

As orientações, assim como na Tabela 1, geralmente indicam se, para determinada especificidade, é necessário obter sangue antígeno-negativo para transfusão, quando o anticorpo é, portanto, considerado “perigoso”; se a transfusão de concentrado de hemácias antígeno-negativo é necessária somente quando o anticorpo apresentar amplitude térmica a 37°C, ou seja, no caso de anticorpos que podem ser “potencialmente perigosos”, recomendando-se, portanto, a prova de compatibilidade pelo teste indireto da antiglobulina a 37°C; ou ainda, quando se trata de anticorpos considerados “inofensivos”, o concentrado de hemácia sorologicamente menos incompatível pode ser selecionado para transfusão.

Existem fortes indicações de que algumas especificidades de anticorpos estão intimamente relacionadas como a causa de reações transfusionais hemolíticas, por exemplo, a maioria dos anticorpos do sistema Rh. Entretanto, para outras especificidades, as evidências ainda não estão bem claras.

Sempre haverá exceções – anticorpos que não “obedecem às regras”. Existem exemplos de anticorpos altamente perigosos, frequentemente associados às reações hemolíticas do tipo grave, que, em alguns casos, após pacientes receberem transfusão de sangue incompatível, demonstraram apenas sinais laboratoriais de hemólise em vez de sintomas clínicos evidentes, mesmo em casos de incompatibilidade ABO. Por outro lado, eventos atípicos de algumas especificidades, geralmente considerados sem importância – por exemplo, anti-LE2 (-Le<sup>b</sup>) – foram relatados em raros casos, como a causa de evidências clínicas de reações transfusionais.

Portanto não é totalmente seguro supor que os anticorpos frequentemente documentados como sem importância clínica serão sempre inofensivos, nem que exemplos de anticorpos geralmente considerados perigosos desencadearão reações hemolíticas graves em todos os pacientes. Além disso, para muitos anticorpos contra antígenos de alta incidência considerados raros, existe nenhuma ou pouca evidência para determinar seu significado clínico; porém a ausência de evidências não significa que a transfusão de sangue incompatível ocorrerá sem intercorrências.

Não é possível fornecer uma política restrita sobre a necessidade ou não de sangue antígeno-negativo para transfusão baseada puramente na especificidade do anticorpo. É fundamental uma abordagem pragmática para o desenvolvimento de protocolos pré-transfusionais que concentrem os recursos em testes com maior probabilidade de garantir a segurança do paciente. Uma vez determinada a especificidade, um julgamento deve ser feito sobre as prováveis consequências para o paciente em contexto clínico.

**Quadro 2** – Recomendação para seleção de concentrado de hemácias para transfusão, de acordo com a especificidade dos anticorpos de grupos sanguíneos

Anticorpos – Especialidade	Recomendação Transfusional
<b>ABO (001)</b>	
Anti-A,-B,-A,B	CH – antígeno negativo
Anti-A1	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>MNS (002)</b>	
Anti-MNS1(-M) ativo a 37°C, -MNS3 (-S), -MNS4 (-S), -MNS5 (-U)	CH – antígeno negativo
Anti-MNS1(-M) não ativo a 37°C, -MNS2 (-N) e anticorpos contra antígenos de baixa frequência (como anti-Mi <sup>3</sup> )	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>P1PK (003)</b>	
Anti-P1PK1 (-P1)	CH – compatível por TIA a 37°C
Anti-PP1Pk	CH – antígeno negativo
<b>Rh (004)</b>	
Anticorpos Rh (exceto o listado abaixo)	CH – antígeno negativo
Anti-RH8 (-C <sup>vi</sup> ) (Quando detectado anteriormente, mas não detectado na amostra atual)	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>Lutheran (005)</b>	
Anti-LU1 (-LU <sup>a</sup> ) (Quando detectado anteriormente, mas não detectado na amostra atual)	CH – compatível por TIA a 37°C
Anti-LU2 (-Lu <sup>b</sup> ), -LU3 (-Lu <sup>3</sup> )	CH – antígeno negativo
<b>Kell (006)</b>	
Anticorpos Kell (exceto os listados abaixo)	CH – antígeno negativo
Anti-KEL3 (-Kp <sup>a</sup> ), -KEL10 (-U <sup>3</sup> ), KEL17 (-K17) (Quando detectado anteriormente, mas não detectado na amostra atual)	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>Lewis (007)</b>	
Anti-LE1 (-Le <sup>a</sup> ), -LE2 (-Le <sup>b</sup> ), -LE3 (-Le <sup>ab</sup> )	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>Duffy (008)</b>	
Anticorpos Duffy	CH – antígeno negativo

continua

continuação

Anticorpos – Especialidade	Recomendação Transfusional
<b>Kidd (009)</b>	
Anticorpos Kidd	CH – antígeno negativo
<b>Diego (010)</b>	
Anticorpos Diego	CH – antígeno negativo
<b>Yt (011)</b>	
Anti-YT1 (-Yt <sup>a</sup> )	CH – antígeno negativo
Anti-YT2 (-Yt <sup>b</sup> )	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>Xg (012)</b>	
Anti-XG1 (-Xg <sup>a</sup> )	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>Scianna (013)</b>	
Anti-SC1	CH – antígeno negativo
Anti-SC2, -SC4 (-Rd)	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>Dombrock (014)</b>	
Anticorpos Dombrock	CH – antígeno negativo
<b>Colton (015)</b>	
Anti-CO1 (-Co <sup>a</sup> ), -CO3 (-Co <sup>3</sup> )	CH – antígeno negativo
Anti-CO2 (-Co <sup>b</sup> )	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>Landsteiner-Wiener (016)</b>	
Anti-LW5 (-LW <sup>a</sup> ), -LW6 (-LW <sup>ab</sup> )	CH – sorologicamente menos incompatível
Anti-LW7 (-LW <sup>b</sup> )	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>Chido/Rodgers (017)</b>	
Anticorpos Chido/Rodgers	CH – sorologicamente menos incompatível
<b>H (018)</b>	
Anti-H (em indivíduos - O <sub>h</sub> Bombay)	CH – antígeno negativo
Anti-H (em indivíduos Para-Bombay secretores)	CH – compatível por TIA a 37°C (grupo ABO idêntico)
Anti-H (em indivíduos com fenótipos ABO comuns)	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>Kx (019)</b>	
Anti-XK1 (-Kx)	CH – antígeno negativo
<b>Gerbich (020)</b>	
Anti-GE2 (-Ge2), -GE3 (-Ge3), -GE4 (-Ge4)	CH – antígeno negativo
<b>Cromer (021)</b>	
Anticorpos Cromer	CH – antígeno negativo
<b>Knops (022)</b>	
Anticorpos Knops	CH – sorologicamente menos incompatível

continua

continuação

<b>Anticorpos – Especialidade</b>	<b>Recomendação Transfusional</b>
<b>Indian (023)</b>	
Anti-IN1 (-In <sup>a</sup> )	CH – compatível por TIA a 37°C
Anti-IN2 (-In <sup>b</sup> )	CH – antígeno negativo
<b>Ok (024)</b>	
Anti-OK1 (-Ok <sup>a</sup> ), -OK2 (-OKGV), -OK3 (-OKVM)	CH – antígeno negativo
<b>Raph (025)</b>	
Anti-RAPH1 (-MER2)	CH – sorologicamente menos incompatível
<b>John Milton Hagen (026)</b>	
Anti-JMH1 (-JMH)	CH – sorologicamente menos incompatível
<b>I (027)</b>	
Anti-I1 (-I)	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>Globoside (028)</b>	
Anti-GLOB1 (-P), -PP1Pk	CH – antígeno negativo
<b>Gill (029)</b>	
Anti-GIL1 (-GIL)	CH – antígeno negativo
<b>Rh-associated glycoprotein (030)</b>	
Anti-RHAG1 (-Duclos), -RHAG3 (-DSLK)	CH – antígeno negativo ou CH – Rh nulo
Anti-RHAG2 (-OI <sup>a</sup> )	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>JR (032)</b>	
Anti-JR1 (-Jr <sup>a</sup> )	CH – antígeno negativo
<b>Lan (033)</b>	
Anti-LAN1 (-Lan)	CH – antígeno negativo
<b>Vel (034)</b>	
Anti-VEL1 (-Vel)	CH – antígeno negativo
<b>CD59 (035)</b>	
Anti-CD59.1	CH – antígeno negativo
<b>Augustine (036)</b>	
Anti-AUG1, -AUG2 (-At <sup>a</sup> )	CH – antígeno negativo
<b>Coleção Cost</b>	
Anticorpos Cost	CH – sorologicamente menos incompatível
<b>Coleção Er</b>	
Anti-ER1 (-Er <sup>a</sup> )	CH – sorologicamente menos incompatível
Anti-ER2 (-Er <sup>b</sup> )	CH – compatível por TIA a 37°C
<b>Série 901</b>	

continua

conclusão

Anticorpos – Especialidade	Recomendação Transfusional
Anti-AnWj, -MAM	CH – antígeno negativo
Anti-Emm, -PEL, -ABTI	CH – sorologicamente menos incompatível
Anti-Sd <sup>a</sup>	CH – compatível por TIA a 37°C

Fonte: Autoria própria.

### 3.2 ENSAIOS FUNCIONAIS IN VITRO

O mecanismo imunológico de destruição extravascular de eritrócitos sensibilizados ocorre por meio da fagocitose e/ou da lise pelas células fagocíticas mononucleares do baço ou pelas células Kupffer do fígado. O processo imune de hemólise é desencadeado pela ligação dos eritrócitos sensibilizados aos receptores específicos de IgG (Fc) e da fração C3 do complemento (CR1 e CR3) das células fagocíticas.

Bioensaios celulares in vitro foram desenvolvidos para simular essas interações, de modo que avaliam a capacidade hemolítica de anticorpos antieritrocitários. Entre os principais ensaios empregados para prever a importância clínica dos anticorpos estão o ensaio de monocamada de monócitos (MMA), que avalia, por meio da leitura microscópica, a aderência e/ou a fagocitose de hemácias sensibilizadas a monócitos; o teste de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), que analisa a lise de eritrócitos marcados com cromo 51 (<sup>51</sup>Cr) por linfócitos e/ou monócitos, por meio de detecção de radiação; e o ensaio de quimioluminescência (CLT), que avalia a resposta metabólica de monócitos durante a fagocitose de hemácias sensibilizadas, através de luminescência produzida pelo luminol na presença de radicais livres de oxigênio.

Embora valiosos, esses testes são demorados e complexos de serem executados. Conseqüentemente, os bioensaios estão restritos às situações em que são detectados anticorpos raros a respeito dos quais não existem informações disponíveis de significado clínico e/ou quando nenhuma doação compatível pode ser encontrada; ou, ainda, quando um paciente apresenta um histórico de episódio hemolítico grave inexplicável após transfusão.



### 3.3 CONDIÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE

A fisiopatologia da aloimunização eritrocitária é um processo complexo que envolve diferentes fatores. Sabe-se que nem todos os pacientes, quando expostos a antígenos não próprios, desenvolvem aloanticorpos, mas apenas alguns reagem desse modo. Apesar de a etiologia dos anticorpos antieritrocitários não estar totalmente compreendida, acredita-se que, adicionada à disparidade entre antígenos eritrocitários de doadores e receptores de sangue, a predisposição genética do indivíduo, assim como fatores exógenos/ambientais, também é determinante para o processo de aloimunização.

Nesse contexto, a condição clínica do paciente torna-se uma parte vital da tomada de decisões sobre o significado clínico potencial de um anticorpo. A resposta pode ser diferente, dependendo do diagnóstico, da função da medula óssea do indivíduo, assim como da urgência com que o sangue é necessário. Geralmente, pacientes imunocomprometidos não responderão a uma transfusão da mesma maneira que aqueles que não apresentam desregulação imune evidente. Indivíduos em estado crônico de inflamação, como pacientes com doença falciforme, normalmente apresentam uma resposta imune mais exacerbada quando comparados a outros grupos de pacientes, sendo considerados mais susceptíveis à aloimunização.

Além disso, para pacientes com eritropoiese normal, em condições que requerem suporte transfusional de curto prazo, por exemplo, no caso de trauma ou cirurgia, a produção de potenciais aloanticorpos, embora não seja ideal, não afeta os cuidados da mesma maneira que acontece com aqueles que necessitam de suporte transfusional em longo prazo; por exemplo, pacientes com anemia falciforme, com formas graves de talassemia ou com neoplasias hematológicas.

Portanto, embora a investigação laboratorial possa qualificar um anticorpo em termos de especificidade e de características *in vitro*, ela sozinha não é suficiente para determinar a importância clínica do anticorpo. Outros fatores que precisam ser considerados são:

- ▶ O diagnóstico clínico e a função da medula óssea do paciente.
- ▶ As alternativas terapêuticas à transfusão.
- ▶ Com que urgência é necessário sangue.
- ▶ Se o paciente está imunologicamente comprometido e provavelmente não responderá.

Em conclusão, o potencial hemolítico de um anticorpo é determinado pela correlação entre as informações sorológicas obtidas no estudo imuno-hematológico, com as evidências de significado clínico descritas na literatura e com base na

condição clínica do paciente. Para cada caso, a avaliação minuciosa de todos esses parâmetros deve ser discutida para que se possa garantir, assim, o atendimento seguro e de qualidade ao paciente aloimunizado.

## **3.4 EFEITOS ADVERSOS DOS ANTICORPOS CLINICAMENTE SIGNIFICATIVOS**

### **3.4.1 Reação hemolítica transfusional – RHT**

A reação hemolítica transfusional caracteriza-se pela destruição de hemácias transfundidas como consequência de incompatibilidade imunológica entre doador e receptor. Resulta da reação antígeno-anticorpo, quando um paciente previamente aloimunizado é transfundido com hemácias de um doador que apresenta o antígeno correspondente ao anticorpo, ou, mais raramente, quando um paciente recebe transfusão de plasma ou aférese de plaquetas de um doador que apresenta anticorpo direcionado ao antígeno das hemácias do receptor.

#### *3.4.1.1 RHT intravascular*

As RHTs intravasculares são desencadeadas principalmente por anticorpos da classe IgM capazes de fixar e ativar o sistema complemento por completo até a formação do complexo de ataque à membrana dos eritrócitos, resultando com a lise de hemácias na circulação e na consequente liberação de hemoglobina no plasma. A hemólise é rápida, com a maioria das células sendo destruídas em torno de minutos. As manifestações clínicas usuais são calafrios, choque, hipotensão, hemoglobinemia e hemoglobinúria, podendo ocorrer complicações adicionais, como coagulação intravascular disseminada e insuficiência renal. A taxa de mortalidade associada às RHTs intravasculares é considerada em torno de 10%. Os anticorpos mais comumente implicados são os do sistema ABO; e, os menos frequentes, os anticorpos PP1Pk, -Vel e Kidd.

#### *3.4.1.2 RHT extravascular*

Nas RHTs extravasculares, as hemácias são revestidas por anticorpos da classe IgG e por frações C3 do sistema complemento; e, após reconhecimento pelos receptores dos macrófagos do baço e do fígado, sofrem fagocitose e/ou lise. As RHTs extravasculares são classificadas em agudas, quando ocorrem dentro de 24 horas após a transfusão, ou em tardias, quando ocorrem em um período variável, de 1 a 28 dias.

As RHTs tardias acontecem, geralmente, em receptores previamente sensibilizados por transfusões ou gestação, que apresentam títulos de anticorpos indetectáveis nos testes pré-transfusionais. Conseqüentemente, a transfusão de hemácias que expressam o antígeno desencadeia uma resposta secundária ou anamnésica que, após um período de dias, resulta com a destruição dos eritrócitos transfundidos. Essas reações podem ser detectadas por meio do teste da antiglobulina direta (TAD) positivo e da conseqüente identificação do anticorpo no eluato. Além disso, sintomas clínicos, como febre, diminuição da hemoglobina, icterícia e hemoglobinúria, podem ocorrer. Os anticorpos mais frequentemente envolvidos nas RHTs extravasculares são os dos sistemas Rh, Kidd, Duffy e Kell, embora outros anticorpos de grupos sanguíneos estejam ocasionalmente implicados.

### 3.4.2 Doença hemolítica do feto e recém-nascido – DHFRN

A doença hemolítica do feto e do recém-nascido é caracterizada pela diminuição da sobrevivência de hemácias do feto e do recém-nascido decorrente da ação de anticorpos de origem materna. Os anticorpos da classe IgG são capazes de atravessar a barreira placentária e, ao reconhecerem antígenos eritrocitários fetais de herança paterna, desencadeiam a destruição prematura das hemácias.

A lise dos eritrócitos fetais e neonatais por macrófagos esplênicos resulta com a hiperbilirrubinemia e a reticulocitose. Na sua forma mais leve, normalmente a icterícia neonatal é o único sinal clínico observado da DHFRN, e pode ser tratada com fototerapia. Em relação à DHFRN aguda, o agravamento da anemia e da icterícia pode provocar o quadro clínico de hidropsia fetal e *kernicterus*, que podem levar a danos cerebrais permanentes ou até mesmo à morte. Os anticorpos mais comumente associados à DHFRN grave são anti-RH1 (-D), anti-RH4 (-c) e anti-KEL1 (-K).



4

SANGUE RARO E  
CADASTRO NACIONAL DE  
SANGUE RARO – CNSR –  
DO BRASIL

## 4.1 DEFINIÇÃO DO CONCEITO DE SANGUE RARO

De acordo com a Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea (ISBT), um tipo sanguíneo é considerado raro quando a frequência do fenótipo na população é inferior a um para cada mil indivíduos (<1:1000). Como a distribuição dos grupos sanguíneos varia entre os diferentes grupos étnicos, um fenótipo considerado raro para uma determinada população pode não ser visto como raro por outras populações. Por exemplo, o fenótipo DI:-2 é incomum para a maioria das populações, mas é mais facilmente encontrado entre indivíduos de origem indígena da América do Sul.

Os fenótipos eritrocitários raros são resultados de diferentes efeitos fundadores, como mutações espontâneas, casamentos consanguíneos, subdivisão de populações em grandes isolados e seleção genética por patógenos (por exemplo: hemácias FY:-1,-2 resistentes à malária por *P. vivax*).

Um fenótipo de grupo sanguíneo pode ser considerado raro pela:

- ▶ Ausência de um antígeno de alta frequência, também conhecido como “alta de prevalência” ou “antígeno público”, que apresenta incidência >90% na população, sendo que a maioria tem prevalência maior que 99% (exemplos: MNS:-5; DI:-2; JK:-3).

E/OU

- ▶ Ausência de expressão de múltiplos antígenos de um mesmo sistema (exemplo: haplótipo rryr (RH:-1,2,3,-4,-5)) ou de sistemas distintos de grupos sanguíneos (exemplos: R1R1; KEL:-1,2; FY:-1,2; JK:-1,2 e MNS:-3,4).

### 4.1.1 Estratégias de busca para identificação de fenótipos raros de grupos sanguíneos

Existem diferentes estratégias de busca por sangue raro, mas, na maioria das vezes, a identificação de fenótipos raros de grupos sanguíneos ocorre durante a avaliação imuno-hematológica pré-transfusional de pacientes que apresentam anticorpos contra antígenos de alta incidência ou associação de anticorpos de diferentes especificidades. Em algumas situações, como cirurgias eletivas, dependendo do quadro clínico do paciente, o próprio indivíduo pode ser considerado candidato à doação, tanto para doação autóloga, pré-procedimento ou após completa recuperação, como para a doação alogênica.

Em casos nos quais somente é possível considerar doações do tipo alogênicas para a transfusão de um paciente portador de sangue raro, a busca familiar passa a ser a principal estratégia recomendada para encontrar o fenótipo raro de interesse.

Quando se trata de anticorpo contra antígeno público, a probabilidade de irmãos apresentarem o fenótipo negativo para o antígeno correspondente é de no mínimo 25%, mas, em casos de combinação de anticorpos de diferentes especificidades, a chance de se encontrar um fenótipo estendido compatível passa a ser menor. Ainda assim, a busca familiar normalmente apresenta mais sucesso do que a procura aleatória na população de doadores.

A identificação eventual de doadores raros pode ocorrer por busca ativa, por meio dos testes de fenotipagem eritrocitária que são executados rotineiramente nos serviços de hemoterapia. Diferentes metodologias padronizadas podem ser empregadas para essa estratégia de busca, desde técnicas sorológicas em tubo, microplacas, gel-centrifugação, ou até mesmo o emprego de testes de biologia molecular em grande escala, a depender dos recursos disponíveis em cada laboratório. É recomendado que os testes de fenotipagem eritrocitária sejam realizados nas amostras de doadores fidelizados de grupo sanguíneo O e A, que apresentam maior prevalência na população brasileira, e que seja definido um plano de trabalho focado para a busca por fenótipos que apresentem o maior número de antígenos mais imunogênicos negativos.

O conhecimento a respeito da composição étnica da população de doadores também pode auxiliar na busca por fenótipos raros. Como a distribuição dos grupos sanguíneos varia entre as diferentes populações étnico-raciais, uma busca direcionada pelo fenótipo de interesse em amostras de doadores de grupo étnico selecionado pode ser realizada; por exemplo, a procura de sangue FY:-1,-2 entre indivíduos da raça negra (incidência em torno de 37% a 68%).

#### 4.1.2 Importância da interpretação dos resultados encontrados

A qualificação técnica tem papel-chave no processo de identificação de fenótipos raros de grupos sanguíneos. Os resultados encontrados pelos serviços de hemoterapia devem ser registrados cuidadosamente e avaliados frente a bases literárias. Fenótipos falso-negativos podem resultar de limitações de metodologias sorológicas empregadas, como a utilização de antissoros incapazes de identificar antígenos variantes ou fracamente expressos. Portanto, frente a um fenótipo eritrocitário raro, caracterizado pela ausência de um ou de vários antígenos, o emprego de técnicas complementares torna-se imprescindível para a confirmação dos resultados encontrados.

A implantação de ferramentas de biologia molecular tem sido fundamental para a inserção de novas metodologias na rotina laboratorial de imuno-hematologia, que suprem as deficiências das técnicas de hemaglutinação na determinação dos antígenos eritrocitários. A integração dos testes sorológicos e de genotipagem

eritrocitária, na prática, possibilita a correta interpretação dos resultados encontrados e a fundamentada definição do fenótipo raro.

O estudo contínuo sobre a variabilidade genética dos grupos sanguíneos e sobre os achados sorológicos possibilita uma investigação imuno-hematológica embasada, que viabiliza a seleção de sangue adequado para o atendimento transfusional seguro e de qualidade aos pacientes aloimunizados.

## **4.2 CADASTRO NACIONAL DE SANGUE RARO – CNSR – BRASIL**

A população brasileira apresenta origem étnica heterogênea, resultante de intenso processo de miscigenação, caracterizado pelo alto grau de mistura entre indivíduos de descendência europeia, africana e indígena. Adicionalmente, a vasta extensão territorial do Brasil (8.511.000 km<sup>2</sup>) permitiu que a imigração dos diferentes grupos étnico-raciais ocorresse de forma desigual entre as regiões do País, o que contribuiu para a variação étnica regional também observada. Devido à grande variabilidade genética da população brasileira, encontrar sangue compatível para atender à demanda de pacientes que necessitam de sangue raro tem sido um desafio significativo no Brasil.

A importância da implantação de um banco de dados de doadores raros no Brasil tornou-se evidente em 2013, quando o Ministério da Saúde, com o apoio dos Serviços de Hemoterapia de Referência Estadual, elaborou um plano de contingência para promover cobertura hemoterápica para pacientes brasileiros e estrangeiros portadores de sangue raro, durante a Copa das Confederações de Futebol (2013) e do Mundo (2014) realizadas no Brasil.

Em 2016, a Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde (CGSH/MS) instituiu formalmente o Cadastro Nacional de Sangue Raro (CNSR), um banco de dados centralizado que conta com informações sobre doadores com fenótipos eritrocitários raros cadastrados nos hemocentros públicos do Brasil.

O CNSR tem como principal objetivo permitir a busca rápida e precisa de sangue raro para garantir o atendimento transfusional seguro e sem retardo de pacientes aloimunizados. O grupo de trabalho do CNSR atende à demanda de sangue raro por quesitos técnicos e, em parceria com os Serviços de Hemoterapia de Referência Estaduais e Nacionais, discute estratégias para garantir assistência hemoterápica segura e de qualidade ao público-alvo.

O aumento da demanda por sangue raro é previsto por diferentes países, inclusive pelo Brasil. Esse fato é proveniente de diferentes eventos, como o aumento dos

movimentos migratórios de diferentes populações étnicas pelo mundo e a baixa inserção desses grupos no processo de doação de sangue, o que representa uma chance em potencial para a formação de anticorpos raros, decorrente da incompatibilidade sanguínea doador/receptor. Além disso, a melhoria na qualificação da assistência médica e a disponibilização de educação para saúde deficitária proporcionam melhor resolução de avaliações imuno-hematológicas de casos complexos, com conseqüente aumento de solicitações de unidades de hemácias raras compatíveis para transfusões.

#### 4.2.1 Participação dos serviços de hemoterapia no CNSR

O fluxo para abastecimento da demanda de sangue raro é direcionado pelas atividades exercidas, em diferentes níveis de complexidade, pelos serviços de hemoterapia que compõem a Rede de Serviços de Hemoterapia (Figura 1).

A investigação dos fenótipos eritrocitários raros deve ser realizada de forma cuidadosa, por uma equipe técnica qualificada, para que os registros dos resultados obtidos sejam fidedignos ao genótipo/fenótipo do doador analisado. Sendo assim, a capacitação técnica, em todos os níveis de abrangência, é o ponto crítico para o atendimento seguro e de qualidade da demanda por sangue raro via CNSR.

É de extrema importância, para manutenção das atividades do CNSR, o comprometimento de todos os participantes em realizar os registros dos doadores raros quando identificados; e, não menos importante, atualizar periodicamente os cadastros informados no CNSR. Cabe, ainda, ressaltar a relevância do desenvolvimento de estratégias educativas para captação e fidelização de doadores de sangue raro, conscientizando a respeito da importância da condição do doador.

##### 4.2.1.1 Rede de Serviços de Hemoterapia – Rede de SH

É responsável pela realização das seguintes atividades, conforme recurso disponível e demanda do serviço:

- ▶ Teste de fenotipagem para os antígenos dos sistemas Rh (RH1 ao RH5) e Kell (KEL1) nas amostras de sangue de doadores fidelizados, recomendado pelo art. 123 da Seção VI – “Dos Exames de Qualificação no Sangue do Doador”, da Portaria de Consolidação n.º 5, de 28 de setembro de 2017, do Ministério da Saúde, que aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos no Brasil.
- ▶ Seleção e envio periódico de amostras de doadores do grupo sanguíneo O e A, que apresentam haplótipos Rh com maior número de antígenos negativos (comuns: R1R1, R2R2, R0r, rr e raros: RZRZ, r'r', r''r'', r'r'r'), aos Serviços de Hemoterapia de Referência Estadual.



- ▶ Envio de amostras de pacientes para os Serviços de Hemoterapia de Referência Estadual para suporte técnico-laboratorial na identificação e/ou na confirmação de especificidade(s) de anticorpo(s).

#### *4.2.1.2 Serviços de Hemoterapia de Referência Estadual – SH de Referência Estadual*

São responsáveis pelas atividades estabelecidas para os serviços de hemoterapia e, adicionalmente, conforme recurso disponível e demanda do serviço:

- ▶ Confirmação da fenotipagem Rh + Kell e realização dos testes de fenotipagem estendida para os sistemas Duffy (FY1 e FY2), Kidd (JK1 e JK2), MNS (MNS3 e MNS4) e Diego (D11).
- ▶ Suporte técnico-laboratorial para identificação de especificidade de anticorpos em casos de amostras de pacientes que apresentaram pesquisa de anticorpos irregulares positiva.
- ▶ Seleção e envio de amostras com fenótipos raros de grupos sanguíneos para confirmação pelos Serviços de Hemoterapia de Referência Nacional.
- ▶ Registro e atualização do cadastro de doadores de sangue raro no CNSR.

#### *4.2.1.3 Serviços de Hemoterapia de Referência Nacional – SH de Referência Nacional*

São responsáveis pelas atividades estabelecidas para os Serviços de Hemoterapia de Referência Estadual e, adicionalmente, conforme recurso disponível e demanda do serviço:

- ▶ Confirmação de fenotipagem eritrocitária das amostras de doadores de sangue raro.
- ▶ Busca ativa por fenótipos raros (estudo familiar e seleção étnica).
- ▶ Genotipagem eritrocitária.
- ▶ Investigação de discrepâncias de resultados de fenotipagem eritrocitária e genotipagem.
- ▶ Suporte técnico-científico para investigação de casos de alta complexidade em imuno-hematologia.

**Figura 2** – Fluxo de trabalho da Rede de Serviços de Hemoterapia para atendimento da demanda de sangue raro



Fonte: CGSH/Daet/Saes/Ministério da Saúde.

#### 4.2.2 Fluxo de solicitação de sangue raro via CNSR

O serviço de hemoterapia, ao identificar a necessidade de transfusão de um paciente portador de sangue raro, deve solicitar suporte técnico-laboratorial ao Serviço de Hemoterapia de Referência Estadual de seu estado para confirmação diagnóstica e discussão sobre possíveis alternativas terapêuticas à transfusão. Após acordada a confirmação da demanda justificada de sangue raro, cabe ao Serviço de Hemoterapia de Referência Estadual solicitar formalmente a consulta ao CNSR.

Para solicitação formal de consulta ao CNSR, o Serviço de Hemoterapia de Referência Estadual, em conjunto com o serviço de hemoterapia solicitante, deve fornecer informações clínicas e laboratoriais relevantes para o processo de atendimento à demanda por sangue raro, como:

► **Dados sobre o paciente que necessita da transfusão:**

- nome completo, data de nascimento, diagnóstico e dados laboratoriais, como valor de hemoglobina e hematócrito;
- resultados da avaliação imuno-hematológica (incluindo: grupo sanguíneo ABO/Rh, fenotipagem/genotipagem eritrocitária, identificação de anticorpos, especificidade e amplitude térmica).

▶ **Dados dos responsáveis pela solicitação:**

- contato (e-mail, telefone, fax) do serviço de hemoterapia solicitante (serviço de saúde e/ou agência transfusional onde o paciente se encontra internado ou onde está sendo assistido) e do Serviço de Hemoterapia de Referência Estadual envolvido com o caso;
- identificação do médico responsável pela solicitação (Serviço de Hemoterapia de Referência Estadual ou serviço de hemoterapia solicitante).

▶ **Dados sobre o hemocomponente solicitado:**

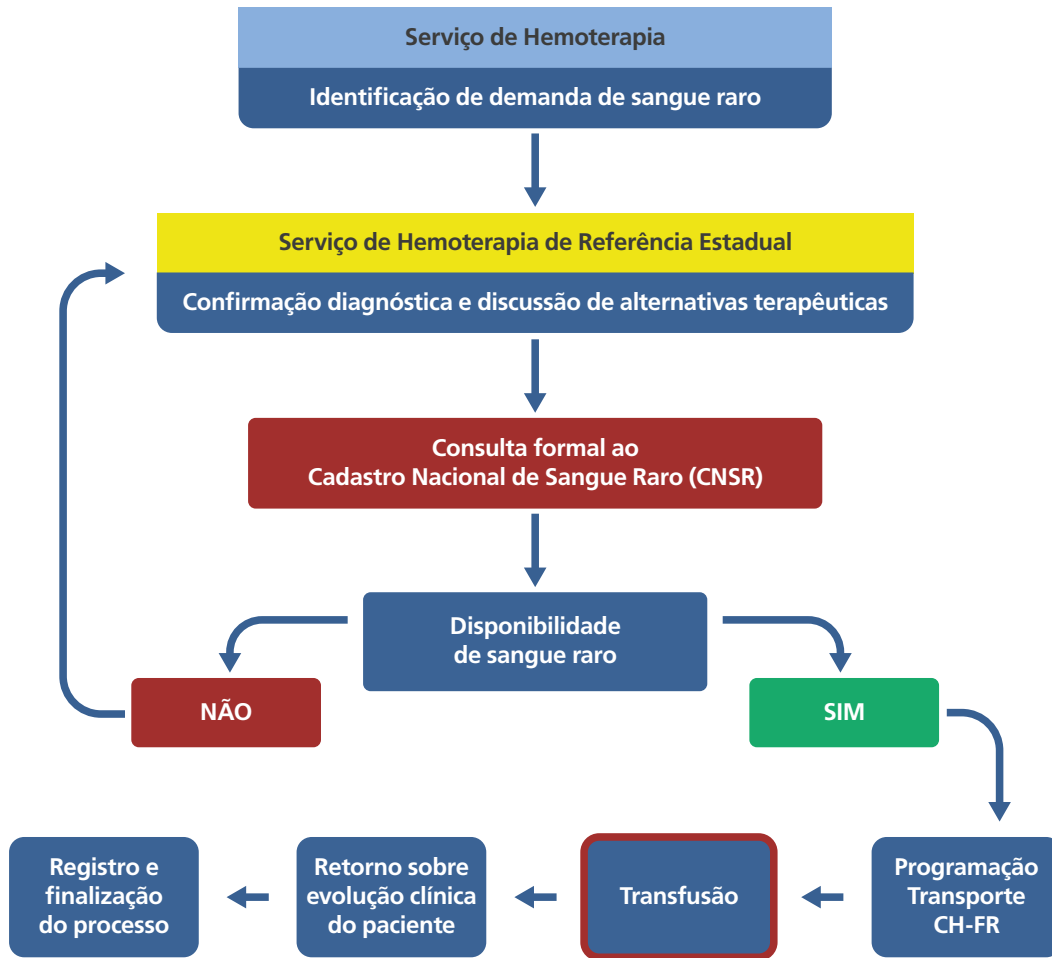
- previsão da transfusão (urgência ou eletiva), quantidade solicitada e o perfil fenotípico necessário (informar os antígenos negativos) do concentrado de hemácia (CH).

Caso o CNSR não apresente doadores cadastrados para o determinado fenótipo raro requisitado, o Serviço de Hemoterapia de Referência Estadual é informado e, junto ao serviço de hemoterapia solicitante, realiza a discussão sobre as possibilidades de manejo clínico do paciente. O Serviço de Hemoterapia de Referência Estadual também poderá solicitar o suporte do Serviço de Hemoterapia de Referência Nacional para discussão clínica sobre as alternativas terapêuticas à transfusão.

Confirmada a localização de doador(es) registrado(s) no CNSR que apresenta(m) o fenótipo requerido, os serviços de hemoterapia, nos quais o(s) doador(es) encontra(m)-se cadastrado(s), são contatados para verificar se existe em estoque o concentrado de hemácia com fenótipo raro (CH-FR) solicitado ou se é necessário o agendamento de doação. Após liberação do CH-FR pelo serviço de hemoterapia fornecedor, é realizado o agendamento de transporte do CH-FR à unidade de hemoterapia na qual o paciente se encontra.

Finalizada a transfusão, o serviço de hemoterapia deve informar a todos os envolvidos no processo sobre a evolução da transfusão, como rendimento, estratégias complementares utilizadas, reações transfusionais e o quadro clínico no qual o paciente se encontra. O processo é encerrado com a avaliação da CGSH-MS sobre o fluxo de trabalho no atendimento da demanda de sangue raro, possibilitando, assim, a incorporação de ações de melhorias, se necessárias, baseadas nos registros.

**Figura 3** – Fluxo para solicitação de sangue raro via CNSR



Fonte: CGSH/Daet/Saes/Ministério da Saúde.

#### 4.2.3 Relação de fenótipos raros registrados no CNSR 2019

Atualmente, o CNSR conta com o quantitativo de 8.880 registros de doadores de sangue raro, cadastrados nos hemocentros públicos do Brasil. A Região Sudeste do País apresenta alta representatividade no CNSR, com mais de 99% do total de registros dos doadores, enquanto as demais regiões do Brasil estão minimamente representadas.

Do total dos 8.880 cadastros no CNSR, 88% (7.821) dos doadores são considerados portadores de sangue raro devido à ausência combinada de múltiplos antígenos comuns de diferentes sistemas de grupos sanguíneos.

Os demais, 1.059 (12%) doadores cadastrados que apresentam fenótipos eritrocitários raros devido à associação de antígenos comuns negativos de um mesmo sistema ou devido à ausência de antígeno público, estão indicados na Tabela 16 de acordo com a região de registro.

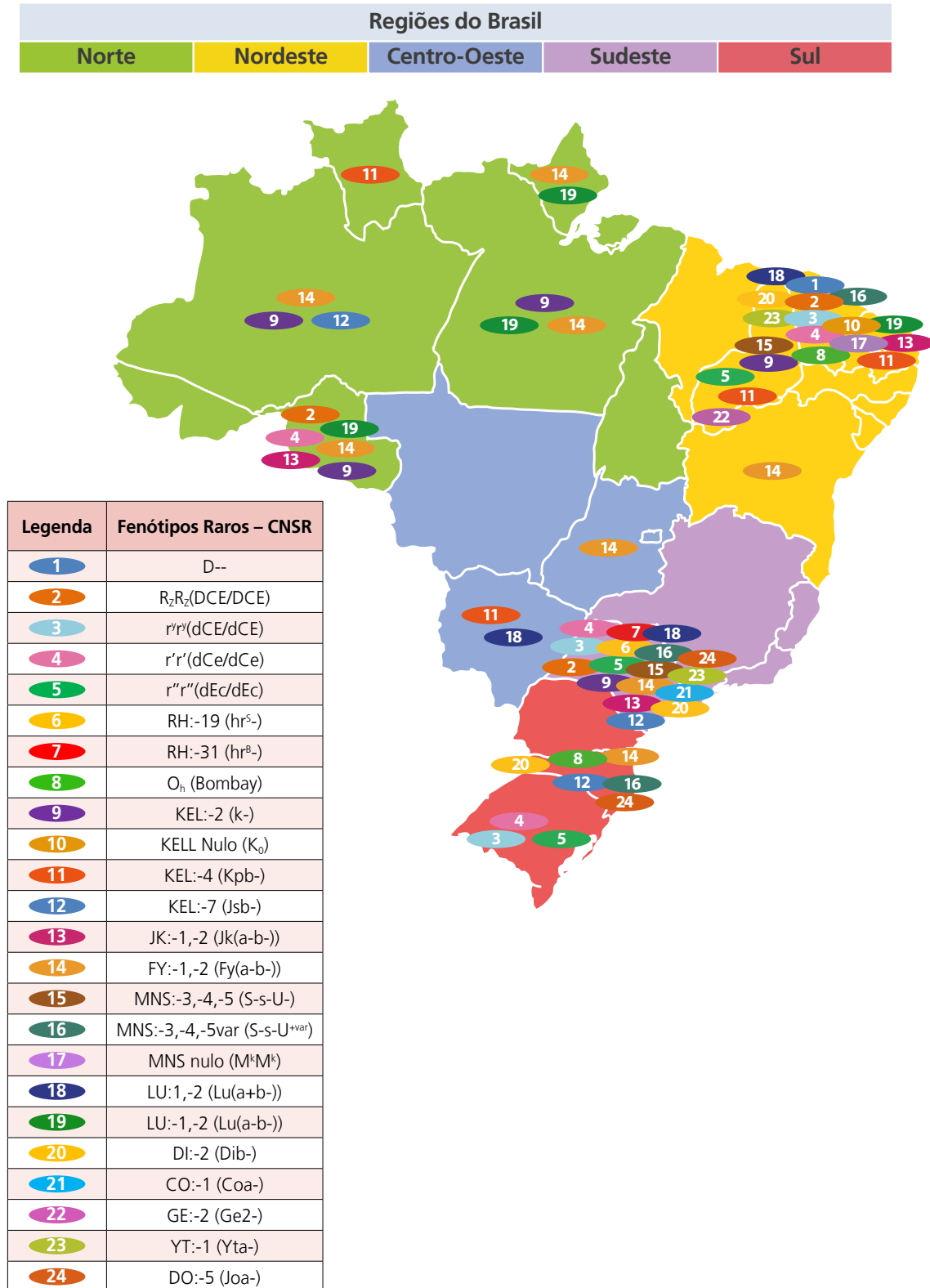
**Tabela 16** – Relação dos principais fenótipos eritrocitários raros cadastrados no CNSR

Legenda	Fenótipo	Cadastro Nacional de Sangue Raro – Brasil					Total
		Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul	
	D--	-	1	-	-	-	1
	R <sub>2</sub> R <sub>2</sub> (DCE/DCE)	1	7	-	1	-	9
	r <sup>r</sup> r'(dCE/dCE)	-	3	-	2	1	6
	r <sup>r</sup> r'(dCe/dCe)	1	2	-	18	9	30
	r <sup>r</sup> r''(dEc/dEc)	-	2	-	12	2	16
	RH:-19 (hr <sup>s</sup> -)	-	-	-	43	-	43
	RH:-31 (hr <sup>B</sup> -)	-	-	-	96	-	96
	O <sub>h</sub> (Bombay)	-	2	-	-	1	3
	KEL:-2 (k-)	19	57	-	67	-	143
	KELL Nulo (K <sub>0</sub> )	-	1	-	-	-	1
	KEL:-4 (Kpb-)	16	13	3	-	-	32
	KEL:-7 (Jsb-)	2	-	-	3	1	6
	JK:-1,-2 (Jk(a-b-))	1	2	-	1	-	4
	FY:-1,-2 (Fy(a-b-))	10	25	2	489	1	527
	MNS:-3,-4,-5 (S-s-U-)	-	4	-	19	-	23
	MNS:-3,-4,-5var (S-s-U <sup>+var</sup> )	-	8	-	12	1	21
	MNS nulo (M <sup>k</sup> M <sup>k</sup> )	-	1	-	-	-	1
	LU:1,-2 (Lu(a+b-))	-	12	1	4	-	17
	LU:-1,-2 (Lu(a-b-))	18	38	-	-	-	56
	DI:-2 (Dib-)	-	2	-	7	1	10
	CO:-1 (Coa-)	-	-	-	2	-	2
	GE:-2 (Ge2-)	-	5	-	-	-	5
	YT:-1 (Yta-)	-	1	-	3	-	4
	DO:-5 (Joa-)	-	-	-	2	1	3
	<b>Total de fenótipos raros</b>	<b>68</b>	<b>186</b>	<b>6</b>	<b>781</b>		<b>1.059</b>

Fonte: CGSH/Daet/Saes/Ministério da Saúde.

A Figura 4 representa a distribuição, pelas regiões do Brasil, dos principais fenótipos raros cadastrados no CNSR listados na Tabela 16.

**Figura 4** – Distribuição dos fenótipos raros de grupos sanguíneos cadastrados no CNSR-Brasil



Fonte: CGSH/Daet/Saes/Ministério da Saúde.



5

MÉTODOS PARA REDUÇÃO  
DO CONSUMO DE SANGUE E  
COMPONENTES

## 5.1 INTRODUÇÃO

As transfusões sanguíneas constituem parte fundamental do manejo de pacientes em diversas situações, tanto agudas quanto crônicas, com capacidade de alterar morbimortalidade e qualidade de vida, como no caso de traumas, grandes cirurgias e doenças hematológicas. Entretanto, apesar dos grandes avanços na área da segurança transfusional, essa terapêutica ainda carrega risco de reações adversas e efeitos imunomodulatórios indesejáveis; portanto a consideração do balanço entre riscos e benefícios deve ser realizada de forma individual para cada paciente, levando em consideração seu curso clínico completo e a possibilidade de alternativas terapêuticas.

Essa avaliação pormenorizada ganha ainda mais importância no caso de pacientes cuja disponibilidade de sangue compatível pode ser particularmente difícil, como no caso de indivíduos portadores de fenótipos raros ou com detecção de anticorpos antieritrocitários múltiplos ou relativos a antígenos de alta prevalência populacional.

Nessa perspectiva, e considerando a pressão sobre os estoques de hemocomponentes considerados raros, os preceitos de gestão do sangue do paciente (PBM – do inglês, *Patient Blood Management*) devem ser sempre considerados, colocando o paciente no foco das decisões, de forma personalizada e baseada em evidência científica robusta, e usando de alternativas que minimizem a necessidade de sangue alogênico sempre que possível.

A natureza ampla e multidisciplinar das medidas PBM pode afetar positivamente o prognóstico dos pacientes por meio de medidas específicas que são classicamente separadas em três pilares: i) otimização da massa eritrocitária; ii) minimização da ocorrência de perdas sanguíneas; e iii) otimização da reserva fisiológica dos pacientes. Todas essas medidas se baseiam no conhecimento da resposta fisiológica aos diversos graus de anemia, assim como na evidência de desfechos positivos com o uso de alternativas à transfusão já observados em estudos clínicos específicos, e que serão discutidas a seguir.



**Quadro 3** – Os três pilares do programa *Patient Blood Management* e suas medidas para gestão personalizada do sangue do paciente

<b>Pilar 1</b> <b>Otimização da eritropoiese</b>	<b>Pilar 2</b> <b>Minimização do impacto das perdas sanguíneas</b>	<b>Pilar 3</b> <b>Otimização do uso das reservas fisiológicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Identificação dos pacientes com anemia.</li> <li>– Avaliação diagnóstica.</li> <li>– Manejo das deficiências nutricionais e outras causas reversíveis de anemia.</li> <li>– Considerar doação autóloga pré-operatória.</li> <li>– Atenção para uso de drogas com potencial de piora da anemia.</li> <li>– Agendamento de cirurgias eletivas apenas após otimização da massa eritrocitária.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Identificar situações de maior risco de sangramento (história pessoal e familiar).</li> <li>– Rever medicações em uso (ex.: anticoagulantes).</li> <li>– Uso de agentes farmacológicos hemostáticos/antifibrinolíticos.</li> <li>– Técnicas cirúrgicas e hemostáticas meticulosas.</li> <li>– Hemodiluição normovolêmica.</li> <li>– Recuperação intraoperatória (<i>cell salvage</i>).</li> <li>– Minimizar perda sanguínea na coleta de exames.</li> <li>– Profilaxia de hemorragia digestiva alta.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Otimizar reserva fisiológica do paciente (oxigenação, ventilação pulmonar e débito cardíaco).</li> <li>– Formulação de um plano terapêutico multiprofissional e multiespecialidades.</li> <li>– Alvos transfusionais restritivos baseados em evidência científica.</li> </ul>

Fonte: Autoria própria.

## 5.2 OTIMIZAÇÃO DA MASSA ERITROCITÁRIA: IDENTIFICAÇÃO E MANEJO DA ANEMIA

A anemia pode ser considerada um problema de saúde pública global, com estimativas de acometimento de até 25% da população mundial, e a deficiência de ferro pode ser apontada como mecanismo etiológico em até 50% desses casos. Em pacientes cirúrgicos, a prevalência de anemia pode variar de 20% a 30% para cirurgias não cardíacas (MUSALLAM *et al.*, 2011), até mais de 50% no caso de cirurgias cardíacas (HUNG *et al.*, 2011).

Sabe-se que a existência de anemia no período perioperatório está diretamente relacionada à necessidade de transfusão de concentrados de hemácias durante e após o procedimento cirúrgico, o que por si só aumenta a morbimortalidade no período pós-operatório (BARON *et al.*, 2014). As evidências atuais disponíveis na literatura orientam que pacientes que serão submetidos a cirurgias eletivas tenham idealmente uma determinação dos níveis de hemoglobina com pelo menos 28 dias de antecedência ao procedimento. Os pacientes com anemia documentada devem então ser investigados e tratados em relação às deficiências nutricionais (principalmente deficiência de ferro), à insuficiência renal crônica ou às doenças inflamatórias concomitantes, visto que a normalização dos níveis de hemoglobina no pré-operatório associa-se a melhores desfechos nesses pacientes (GOODNOUGH *et al.*, 2011).

O diagnóstico da anemia por deficiência de ferro dá-se pela constatação de níveis baixos de ferritina (geralmente <30 ng/mL), ou níveis moderados (<100 ng/mL) associados à saturação da transferrina baixa (<20%). É importante salientar que, em indivíduos com condições inflamatórias associadas, os níveis de ferritina podem aparecer aumentados e, nesses casos, pode ser interessante o tratamento empírico com constatação posterior do aumento dos níveis de hemoglobina confirmando o diagnóstico. Deve-se atentar, também, para a possibilidade de deficiência de cianocobalamina (vitamina B12), principalmente em idosos, em indivíduos pós-cirurgia bariátrica e vegetarianos, que podem se beneficiar de reposição.

Há diversas formulações disponíveis no mercado para tratamento da deficiência de ferro, e a escolha entre diferentes compostos deve basear-se na disponibilidade deles aos pacientes, mas principalmente em fatores como tolerabilidade, gravidade da anemia e causa subjacente. As principais comparações entre as formulações por via oral ou parenteral podem ser observadas na Tabela 1, e as principais indicações de reposição pela via intravenosa estão explicitadas no Quadro 4.

Importante salientar que essas medidas, em particular o tratamento da deficiência de ferro, não devem ser limitadas ao paciente em pré-operatório, mas devem ser sempre consideradas como opção terapêutica também no pós-operatório de cirurgias com grandes perdas sanguíneas e no paciente não cirúrgico com ferropenia.

**Quadro 4** – Principais características e diferenças entre as formulações de ferro para uso oral ou parenteral

	Oral	Parenteral
Principais formulações (disponíveis no Brasil)	Sulfato ferroso Ferripolimaltose Ferro quelato glicinato	Sacarato de hidróxido férrico Carboximaltose férrica Derisomaltose férrica
Esquema terapêutico	De 100 mg a 200 mg de ferro elementar/dia, em comprimidos, gotas ou xarope. Duas tomadas ao dia, preferencialmente com estômago vazio, por aproximadamente dois a três meses ou até a normalização dos níveis de hemoglobina, seguidos de manutenção por dois a quatro meses com metade da dose para reposição dos estoques.	Sacarato de hidróxido férrico: 5 mL a 10 mL EV (100 mg a 200 mg de ferro elementar), uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina. Carboximaltose férrica: 1.000 mg a 2.000 mg (dose total), máximo de 1.000 mg/semana, infusão em 30 minutos. Derisomaltose férrica: 1.000 a 2.000 mg, infusão em 30 min, possível infusão única até 20 mg ferro/kg de peso corporal.
Vantagens	Baixo custo, maior disponibilidade, uso domiciliar.	Posologia, normalização mais rápida dos níveis de hemoglobina e estoques.
Desvantagens	Efeitos indesejáveis no sistema gastrointestinal, posologia, maior tempo de tratamento.	Custo, menor disponibilidade, necessidade de deslocamentos até o centro de infusão.

Fonte: Autoria própria.

**Quadro 5** – Indicações gerais do uso de formulações intravenosas de ferro

Intolerância às formulações orais
Anemia por deficiência de ferro grave (Hb <8 g/dL)
Má absorção (doença celíaca, pós-cirurgia bariátrica, anemia ferropriva com resistência genética ao ferro etc.)
Doenças inflamatórias intestinais
Anemia da insuficiência renal crônica
Anemia associada à inflamação
Anemia perioperatória
Tratamento com agentes estimuladores da eritropoiese

Fonte: Autoria própria.

Em situações específicas, deve-se também considerar a possibilidade do uso de agentes estimuladores da eritropoiese, como as formulações de eritropoietina recombinante. O uso de eritropoietina é parte importante do tratamento da anemia associada à doença renal crônica, devendo ser associada à reposição de ferro, permitindo menor necessidade de transfusões de hemácias e com impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

Em outras situações, entretanto, também é possível considerar o uso de eritropoietina, tendo sido demonstrado um potencial benefício na recuperação da massa eritrocitária após grandes perdas sanguíneas e em alguns pacientes selecionados com doenças hematológicas com falhas na eritropoiese. Nosso grupo recentemente avaliou o uso em pacientes portadores de doenças falciformes, demonstrando impacto positivo nos níveis de hemoglobina após poucos meses de uso e, no caso dos pacientes sob regime de transfusão crônica, refletiu em menores volumes transfundidos ao longo do tempo (FERREIRA *et al.*, 2019). Esse resultado é particularmente interessante se forem consideradas as altas taxas de aloimunização e a dificuldade de suprimento de sangue fenotipicamente compatível para esse grupo específico de pacientes.

## 5.3 MINIMIZAÇÃO DO IMPACTO DAS PERDAS SANGUÍNEAS: O USO DE ANTIFIBRINOLÍTICOS E AS TÉCNICAS DE AUTOTRANSFUSÃO

O uso de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, assim como a assistência anestésica adequada com cuidado à manutenção da temperatura corporal e ao equilíbrio hidroeletrólítico, pode ajudar consideravelmente na prevenção de

perdas sanguíneas acentuadas no caso de pacientes cirúrgicos (LEE; HAN, 2015). Essas medidas fogem do campo de atuação e controle específico do serviço de hemoterapia, entretanto outras medidas podem ser orientadas pelo banco de sangue na tentativa de colaborar para melhor hemostasia intraoperatória.

Entre elas, além do suporte adequado de hemocomponentes quando necessário, está o incentivo ao uso de drogas com efeito antifibrinolítico, como o ácido tranexâmico e o ácido aminocaproico. Diversos estudos já demonstraram sua eficácia na diminuição de sangramentos agudos, como no caso do uso do ácido tranexâmico em pacientes vítimas de politrauma, reduzindo o risco de morte quando administrado já no atendimento inicial de emergência (SHAKUR *et al.*, 2010), de forma custo-efetiva mesmo em situações e localidades com baixos recursos (GUERREIRO *et al.*, 2011).

Revisão sistemática realizada recentemente pela colaboração Cochrane avaliou dados disponíveis em 252 ensaios clínicos randomizados, somando mais de 25 mil pacientes. Os autores concluíram que o emprego de antifibrinolíticos foi capaz de reduzir substancialmente a ocorrência de sangramento e o uso de transfusões alogênicas, tanto durante quanto após o procedimento cirúrgico, com perfil de tolerabilidade e de efeitos adversos bastante satisfatórios, para diversos tipos de cirurgia cardíaca, ortopédica, ginecológica, entre outras (HENRY *et al.*, 2011).

As contraindicações ao uso dessas drogas seriam história de doença coronariana prévia ou outros eventos tromboembólicos. Os protocolos geralmente preconizam a infusão inicial de 1 g de ácido tranexâmico no momento da indução anestésica, com doses adicionais dependendo do tipo de cirurgia ou ocorrência de sangramentos, e as doses devem ser ajustadas no caso de insuficiência renal.

O emprego de técnicas de transfusão autóloga pode ser também de grande utilidade no caso de pacientes que se enquadrem em requisitos para coleta de bolsas antes de cirurgias eletivas (autotransfusão pré-depósito), ou quando há acesso a procedimentos de hemodiluição normovolêmica ou dispositivos de recuperação intraoperatória (*cell salvage*).

A utilização da autotransfusão pré-depósito tomou força no final da década de 1980 e início de 1990, com a emergência da transmissão transfusional dos vírus HIV e HCV. De fato, há estudos demonstrando a eficácia dessa técnica em diminuir o uso de transfusão alogênica em determinadas situações. Entretanto, com a evidência de que alvos transfusionais mais restritivos são seguros para a maioria dos pacientes, além da redução da probabilidade de sangramento devido a outras medidas instituídas pelos próprios programas PBM (como o uso de drogas antifibrinolíticas e novas técnicas de hemostasia cirúrgica), as indicações de autotransfusão pré-depósito diminuíram significativamente. Um importante fator a ser considerado é o tempo para recuperação da massa eritrocitária após coleta da bolsa autóloga (aproximadamente

76 dias, se houver reposição de ferro), que é maior do que o intervalo máximo possível entre a coleta das bolsas e a cirurgia (limitado pela própria validade dos CHs de, no máximo, 42 dias). Há uma preocupação evidente, nessa situação, quanto à maior incidência de anemia no pré e no pós-operatório, que aumenta as chances gerais de o paciente vir a necessitar de transfusão, seja autóloga ou alogênica.

Diante dessas considerações, a real eficácia dessa modalidade de transfusão autóloga depende primariamente da possibilidade de se evitar a transfusão alogênica baseada no risco de sangramento específico do procedimento ao qual o paciente será submetido, assim como de suas condições clínicas, balanceado aos riscos de eventos adversos associados à própria doação autóloga. Essencialmente, é uma técnica que deve ser considerada para pacientes portadores de aloanticorpos antieritrocitários e que, pelas características do procedimento, possam necessitar de volumes consideráveis de sangue raro, cuja obtenção pode ser difícil para a maioria dos centros de hemoterapia.

Para a maior parte dos pacientes cirúrgicos com alta possibilidade de sangramento, pode ser mais interessante considerar o uso das técnicas de recuperação intraoperatória ou de hemodiluição normovolêmica. O termo recuperação intraoperatória (ou *cell salvage*) descreve uma série de sistemas e dispositivos capazes de recuperar sangue drenado do campo operatório a ponto de poder ser reinfundido ao paciente após lavagens por centrifugação e filtros para remoção de restos celulares ou outros componentes indesejáveis. A eficácia dos dispositivos de recuperação intraoperatória na redução da necessidade de transfusões alogênicas fica mais evidente nos casos de cirurgias com previsão de grandes sangramentos, como cirurgias cardíacas e vasculares, alguns procedimentos ortopédicos e o transplante hepático (WATERS, 2004).

Apesar de a técnica promover a segurança de que o sangue autólogo poderá ser transfundido prontamente, conforme as necessidades do paciente, a prática não é isenta de riscos, como contaminação bacteriana e embolia gasosa, além do alto custo para sua realização, envolvendo a necessidade de máquina e kits específicos, além de profissional devidamente treinado para essa operação. Assim como no caso da autotransfusão pré-depósito, sua real eficácia vem sendo questionada frente às comparações com outras medidas instituídas pelos projetos PBM.

A hemodiluição normovolêmica consiste na retirada controlada de volumes sanguíneos do próprio paciente imediatamente antes da cirurgia (já na sala cirúrgica), com reposição de soluções cristaloides, enquanto o sangue retirado é armazenado em bolsas para ser reinfundido ao final da cirurgia. O racional para o uso da hemodiluição normovolêmica é diminuir proporcionalmente a massa eritrocitária perdida enquanto ocorre o sangramento cirúrgico, com possibilidade

de transfusão posterior de sangue total, portanto com hematócrito alto e satisfatórias concentrações de plaquetas e fatores de coagulação. O volume do fluido de reposição permite aumento do débito cardíaco que consegue compensar a queda na hemoglobina.

Metanálise recente realizada por Zhou e colaboradores identificou 63 estudos avaliando um total de 3.819 pacientes submetidos à técnica. Os autores identificaram redução significativa no risco de necessitar de transfusão alogênica, assim como do volume de CHs alogênicos transfundidos durante o período perioperatória, no grupo de pacientes submetidos à técnica (ZHOU *et al.*, 2015).

Deve haver avaliação criteriosa dos pacientes a serem submetidos ao procedimento, considerando suas contraindicações, principalmente: anemia, insuficiência respiratória ou renal agudas, doença cardíaca isquêmica. De qualquer forma, apesar de ainda haver controvérsia quanto à segurança e à eficácia do procedimento para a maioria dos pacientes, de fato trata-se de um procedimento de baixo custo que tem o potencial de diminuir a necessidade de transfusão alogênica.

## **5.4 OTIMIZAÇÃO DA RESERVA FISIOLÓGICA DOS PACIENTES: O PAPEL DAS ESTRATÉGIAS TRANSFUSIONAIS RESTRITIVAS**

Estudos clínicos prospectivos randomizados têm demonstrado que o uso de gatilhos mais restritivos para transfusão de concentrados de hemácias (CHs) não se associaram com desfechos desfavoráveis quando comparados com estratégias transfusionais mais liberais na maioria dos grupos de pacientes estudados.

Por exemplo, em pacientes admitidos em unidade de emergência por hemorragia digestiva alta, a incidência de morte e novos episódios de sangramento foi significativamente menor nos pacientes selecionados para uma estratégia transfusional mais restritiva (alvo de hemoglobina entre 7 g/dL a 9 g/dL, ao contrário de estratégias mais liberais em torno de 9 g/dL a 11g/dL). Esses pacientes apresentaram também menor tempo de hospitalização e número consideravelmente menor de bolsas transfundidas (WANG *et al.*, 2013). Estratégia de transfusão mais restritiva também não aumentou as taxas de morbimortalidade em pacientes idosos, com risco cardiovascular, submetidos à cirurgia de quadril (CARSON *et al.*, 2011). Pelo contrário, estudo publicado em 2013 demonstrou maior mortalidade perioperatória e menor sobrevida em cinco anos em grupo de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca que receberam pelo menos dois concentrados de hemácias, sendo a transfusão sanguínea um fator de risco independente para esse aumento de mortalidade (SHAW *et al.*, 2014).

Nesse sentido, os serviços de hemoterapia e hospitais em geral devem incentivar programas educacionais de disseminação de recomendações atualizadas aos médicos prescritores. Além do incentivo à adoção de estratégias transfusionais restritivas, um foco importante é a transição da cultura de prescrição padrão de duas unidades de hemácias, frequentemente observada nos hospitais, para a prática de transfusões de uma única unidade por vez e reavaliação próxima do paciente quanto à necessidade de transfusões subsequentes. Essa simples medida tem demonstrado eficácia na redução do uso total de hemocomponentes, sem alterar negativamente o desfecho dos pacientes (BERGER *et al.*, 2012).

## 5.5 CONCLUSÃO

Transfusões sanguíneas constituem terapêutica fundamental em determinadas situações clínicas e cirúrgicas, mas devem ser encaradas como apenas mais uma opção no manejo desses pacientes, e não necessariamente a melhor delas no caso de disponibilidade de alternativas terapêuticas. Mais do que isso, os preceitos de gestão do sangue do paciente buscam identificar medidas preventivas que se antecipem ao momento em que a transfusão se tornará indispensável. Essas medidas são particularmente interessantes no contexto de pacientes cuja disponibilidade de sangue compatível será restrita, como no caso de fenótipos raros ou pacientes aloimunizados.



REFERÊNCIAS



BARON, D. M. *et al.* Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 113, n. 3, p. 416-423, 2014.

BERGER, M. D. *et al.* Significant reduction of red blood cell transfusion requirements by changing from a double-unit to a single-unit transfusion policy in patients receiving intensive chemotherapy or stem cell transplantation. **Haematologica**, Italy, v. 97, n. 1, p. 116-122, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de consolidação n.º 5, de 28 de setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema único de Saúde. Anexo IV. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0005\\_03\\_10\\_2017.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0005_03_10_2017.html). Acesso em: 1 mar. 2020.

CARSON, J. L. *et al.* Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 365, n. 26, p. 2453-2462, 2011.

FERREIRA, F. A. *et al.* Recombinant erythropoietin as alternative to red cell transfusion in sickle cell disease. **Vox Sanguinis**, Basel, v. 114, n. 2, p. 178-181, 2019.

GOODNOUGH, L. T. *et al.* Detection, evaluation, and management of preoperative anemia in the elective orthopedic surgical patient: NATA guidelines. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 106, n. 1, p. 13-22, 2011.

GUERREIRO, C. *et al.* CRASH 2 trial collaborators. Cost-effectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial. **PLoS One**, San Francisco, CA, v. 6, n. 5, p. e18987, 2011.

HELLBERG, A. *et al.* P1PK: The blood group system that changed its name and expanded. **Immunohematology**, Washington, DC, v. 29, n. 1, p. 25-33, 2013.

HENRY, D. A. *et al.* Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 3, p.:CD001886, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD001886.pub4. PMID: 21412876; PMCID: PMC4234031. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4234031/>. Acesso em: 26 jul. 2021.

HUNG, M. *et al.* The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients. **Anaesthesia**, Oxford, v. 66, n. 9, p. 812-818, 2011.

LEE, J. H.; HAN, S. B. Patient Blood Management in Hip Replacement Arthroplasty. **Hip & Pelvis**, [s. l.], v. 27, n. 4, p. 201-208, 2015. DOI: 10.5371/hp.2015.27.4.201. Disponível em: <https://hipandpelvis.or.kr/DOIx.php?id=10.5371/hp.2015.27.4.201>. Acesso em: 1 set. 2021.

- MUSALLAM, K. M. *et al.* Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. **Lancet**, London, v. 378, n. 9800, p. 1396-1407, 2011.
- OLIVEIRA, M. C. V. *et al.* Frequência dos grupos sanguíneos em doadores de sangue no Brasil. **Boletim da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 18, 1996. Suplemento.
- REID, M. E.; LOMAS-FRANCIS, C.; OLSSON, M. L. **The blood group antigen**: Facts Book. 3<sup>rd</sup> ed. San Diego: Elsevier, 2012.
- SHAKUR, H. *et al.* Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. **Lancet**, London, v. 376, n. 9734, p. 23-32, 2010.
- SHAW, R. E. *et al.* Blood transfusion in cardiac surgery does increase the risk of 5-year mortality: results from a contemporary series of 1714 propensity-matched patients. **Transfusion**, [s. l.], v. 54, n. 4, p. 1106-1113, 2014. DOI: 10.1111/trf.12364. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.12364>. Acesso em: 1 set. 2021.
- WANG, J. *et al.* Restrictive vs liberal transfusion for upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 19, n. 40, p. 6919-6927, 2013.
- WATERS, J. H. Indications and contraindications of cell salvage. **Transfusion**, Arlington, VA, v. 44, p. 40S-44S, 2004. Suppl. 12.
- ZHOU, X. *et al.* Preoperative Acute Normovolemic Hemodilution for Minimizing Allogeneic Blood Transfusion: A Meta-Analysis. **Anesthesia & Analgesia**, Cleveland, v. 121, n. 6, p. 1443-1455, 2015.



BIBLIOGRAFIA

AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS. **Getting started in Patient Blood Management**. Bethesda, Maryland: AABB, 2011.

ASHWORTH, A.; KLEIN, A. A. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 105, n. 4, p. 401-416, 2010.

BRECHER, M. E.; GOODNOUGH, L. T. The rise and fall of preoperative autologous blood donation (editorial). *Transfusion* 2001;41:1459-62. *Transfusion*; 42(12):1618-22, 2002.

CASTILHO, L. Rare donor program in Brazil. **Immunohematology**, [Washington, D.C.], v. 32, n. 1, p. 11-12, 2016.

COVAS, D. T. *et al.* **Hemoterapia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2007.

DANIELS, G. *et al.* The clinical significance of blood group antibodies. **Transfusion Medicine**, Oxford, v. 12, n. 5, p. 287-295, 2002.

DANIELS, G. Human blood groups. 3rd ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2013.

FLICKINGER, C. REGGI and the American Rare Donor Program. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, Basel, v. 41, n. 5, p. 342-345, 2014.

GARRATTY, G. What is a clinically significant antibody? **ISBT Science Series**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 54-57, 2012.

GIRELLI, D. *et al.* Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. **International Journal of Hematology**, Tokyo, v. 107, n. 1, p. 16-30, 2018.

JAIRATH, V. *et al.* Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. **Lancet**, London, v. 386, n. 9989, p. 137-144, 2015.

KLEIN, H. G.; ANSTEE, D. J. **Mollison's blood transfusion in clinical medicine**. 12<sup>th</sup> ed. Chichester; West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2014.

MENY, G. M.; FLICKINGER, C.; MARCUCCI, C. The American Rare Donor Program. **Journal of Critical Care**, Philadelphia, PA, v. 28, n. 1, p. 110.e9-110.e18, 2013.

NANCE, S. T. How to find, recruit and maintain rare blood donors. **Current Opinion in Hematology**, Philadelphia, PA, v. 16, n. 6, p. 503-508, 2009.

NANCE, S. T. The utilization of rare blood donors. **ISBT Science Series**, Oxford, v. 2, n. 2, p. 59-63, 2007.

POOLE, J.; DANIELS, G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. **Transfusion Medicine Reviews**, Orlando, v. 21, n. 1, p. 58-71, 2007.

REESINK, H. *et al.* Donors with a rare pheno (geno) type. **Vox Sanguinis**, Basel, v. 95, n. 3, p. 236-253, 2008.

REID, M. E.; OYEN, R.; MARSH, W. L. Summary of the clinical significance of blood group alloantibodies. **Seminars in Hematology**, Philadelphia, v. 37, n. 2, p. 197-216, 2000.

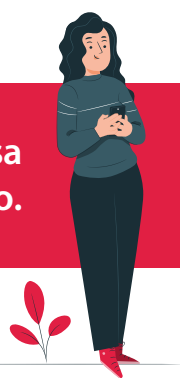
STAMMERS, A. H. *et al.* The effectiveness of acute normovolemic hemodilution and autologous prime on intraoperative blood management during cardiac surgery. **Perfusion**, London, v. 32, n. 6, p. 454-465, 2017. DOI: 10.1177/0267659117706014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28447921/>. Acesso em: 26 jul. 2021.

THORNTON, N. **Specification SPN214/4**: the clinical significance of blood group alloantibodies and the supply of blood for transfusion. 2016. Disponível em: <http://hospital.blood.co.uk/media/29271/spn2144-the-clinical-significanceof-blood-group-alloantibodies-and-the-supply-of-blood-fortransfusion.pdf>. Acesso em: 1 mar. 2020.

WHITE, J. Red cell antibodies – clinical significance or just noise? **ISBT Science Series**, Oxford, v. 12, n. 1, p. 19-24, 2017.

WOODFILED, G. Rare blood donors: The past and the future. **Vox Sanguinis**, Basel, v. 83, p. 95-97, 2002. Suppl. 1.

Conte-nos o que pensa  
sobre esta publicação.



▶ **CLIQUE AQUI**  
e responda a pesquisa



DISQUE **136**  
SAÚDE

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[bvsms.saude.gov.br](http://bvsms.saude.gov.br)

