

IMPORTÂNCIA DA FENOTIPAGEM EM DOADORES DE SANGUE PARA A IDENTIFICAÇÃO DE FENÓTIPOS RAROS

IMPORTANCE OF PHENOTYPING IN BLOOD DONORS FOR THE IDENTIFICATION OF RARE PHENOTYPES

Mariana Santiago da Silva Cardoso¹ e Alexandre Gomes Vizzoni²

RESUMO

Introdução: A aloimunização eritrocitária pode surgir da incompatibilidade de grupos sanguíneos entre doadores e receptores etnicamente diversos. Fornecer sangue a pacientes com perfis de antígenos eritrocitários raros ou complexos representa um desafio significativo. Esses indivíduos podem ter glóbulos vermelhos que não possuem antígenos de alta incidência ou possuem uma combinação de vários antígenos incomuns. Como resultado, torna-se difícil encontrar doadores de sangue compatíveis. **Métodos:** O objetivo foi identificar estratégias ampliadas de fenotipagem para os diversos sistemas de grupos sanguíneos para auxiliar a transfusão em pacientes com fenótipo considerado raro. Trata-se de uma revisão sistemática, na qual foram seguidos parâmetros como base para as recomendações PRISMA com foco na busca da literatura publicada nos últimos 10 anos sobre fenotipagem eritrocitária em doadores de sangue, visando identificar fenótipos raros para suporte transfusional. **Resultados:** Foram encontrados 20 artigos descrevendo antígenos e anticorpos raros, relatando dificuldades em encontrar sangue compatível e necessidade de registro desses doadores de sangue. Em resumo, o fornecimento de sangue a pacientes com glóbulos vermelhos sem antígenos de alta incidência ou perfis antigênicos complexos é de fato uma tarefa desafiadora. São necessários testes especializados, acesso a doadores de sangue raros e estratégias alternativas para garantir a melhor correspondência possível para a transfusão.

Palavras-chave: Aloimunização, Imunohematologia, Sistemas de Grupos Sanguíneos, Hemoterapia.

ABSTRACT

Introduction: Erythrocyte alloimmunization may arise from blood group incompatibility between ethnically diverse donors and recipients. Providing blood to patients with rare or complex red cell antigen profiles poses a significant challenge. These individuals may have red blood cells that either lack high incidence antigens or possess a combination of several uncommon antigens. As a result, finding compatible blood donors becomes difficult. **Methods:** The objective was to identify extended phenotyping strategies for the various blood group systems to aid transfusion in patients with a phenotype considered rare. This is a systematic review, in which parameters were followed as a basis for the PRISMA recommendations with a focus on the search for the literature published in the last 10 years on erythrocyte phenotyping in blood donors, aiming to identify rare phenotypes for transfusion support. **Results:** We found 20 articles describing rare antigens and antibodies, reporting difficulties in finding compatible blood and the need for a registry of these blood donors. In summary,

¹ Biomédica. Discente do curso de especialização em Imuno-hematologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: marianasantiagocardoso18@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5458-912X>

² Biólogo. Doutor em Pesquisa Clínica. Coordenador externo do curso de especialização em Imuno-hematologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, INI-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: alexandre.vizzoni@ini.fiocruz.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0004-5084>

the provision of blood to patients with red cells lacking high incidence antigens or complex antigen profiles is indeed a challenging task. It necessitates specialized testing, access to rare blood donors, and alternative strategies to ensure the best possible match for transfusion.

Keywords: *Alloimmunization, Immunohematology, Blood Group System, Hemotherapy.*

INTRODUÇÃO

Embora estejam em constante atualização, atualmente, 354 antígenos eritrocitários estão agrupados em 44 sistemas de grupos sanguíneos de acordo com a Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (GASSNER *et al.*, 2022). Esses antígenos induzem a formação de aloanticorpos de hemácias que estão envolvidos em incompatibilidades sanguíneas, levando a reações transfusionais hemolíticas imediatas e tardias, e doença hemolítica do feto e recém-nascido (MACHADO *et al.*, 2018).

A definição de sangue raro ou doador raro ainda não está bem elucidada. Na maioria dos países, um doador de sangue ou um paciente é considerado um tipo sanguíneo raro quando em uma determinada população a frequência do fenótipo é inferior a um para cada mil indivíduos (<1:1000) (ARAÚJO *et al.*, 2020). Fenótipos raros tem como perfil a ausência de um antígeno de alta frequência e/ou a ausência da expressão de múltiplos antígenos do mesmo sistema ou de outros sistemas de grupos sanguíneos. Pacientes com grupos sanguíneos ou fenótipos raros geralmente são descobertos após a formação de aloanticorpos (HUSTINS, 2014; MUNIZ *et al.*, 2020).

Atualmente o número de pacientes que necessitam de cuidados regulares e crônicos relacionados à transfusão de hemácias está aumentando, principalmente em pacientes portadores de anemia falciforme (AF), talassemia beta maior, outras hemoglobinopatias, síndrome mielodisplásica (SMD) e anemia hipoplásica moderadamente grave (SHAH *et al.*, 2018; YOUNESI *et al.*, 2016). A transfusão de longo prazo apresenta uma série de complicações e problemas clínicos, incluindo reações adversas relacionadas à transfusão, como risco de infecções transmitidas por transfusão (Hepatite B, Hepatite C, HIV, entre outras), reação transfusional febril não hemolítica (RTFNH), reações alérgicas e sobrecarga de ferro como resultado de transfusões repetidas, especialmente em pacientes com talassemia (FURUSETH *et al.*, 2021; HINDAWI *et al.*, 2020).

As frequências dos diferentes antígenos de grupos sanguíneos variam entre populações étnicas distintas. Alguns desses antígenos são altamente imunogênicos e, portanto, aumentam o risco de aloimunização em receptores de sangue (SHASTRY *et al.*, 2022). A frequência da aloimunização depende da homogeneidade da população doador-receptor, do processo de coordenação do fenótipo das hemácias e da idade do paciente no início da transfusão, sendo os aloanticorpos clinicamente mais significativos os direcionados contra antígenos dos sistemas Rh, Kell, Kidd e Duffy (MAKAROVSKA-BOJADZIEVA; VELKOVA; BLAGOEVSKA, 2017; ROSTAMIAN *et al.*, 2022).

Na superfície dos eritrócitos encontram-se diversos antígenos, correspondentes aos sistemas de grupos sanguíneos. A identificação é realizada através de uma técnica imunohematológica, a fenotipagem eritrocitária, uma ferramenta essencial e viável para classificar os grupos sanguíneos das amostras dos doadores e dos receptores de sangue. Por meio da interação entre antígeno-anticorpo é possível visualizar a aglutinação que ocorre entre as hemácias e os antissoros específicos, sendo assim, é uma técnica importante para a profilaxia de reações transfusionais (LIMA *et al.*, 2022).

O regulamento técnico vigente para procedimentos hemoterápicos recomenda a realização da fenotipagem estendida aos antígenos do sistema RhD e Kell em doadores de sangue, e de outros sistemas sanguíneos como Duffy, Kidd e MNS em pacientes aloimunizados, que estão ou poderão entrar em esquema de transfusão recorrente (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

A fenotipagem eritrocitária é rotineiramente usada para identificar antígenos de hemácias e tem alta especificidade e sensibilidade. Entretanto, algumas limitações impedem seu uso, como na presença de hemácias de um doador na circulação de um receptor (após uma transfusão recente de hemácias), quando as hemácias são revestidas por aloanticorpos ou autoanticorpos, bem como a falta de antissoros comerciais (LANGER *et al.*, 2019). Nessas situações, observa-se que a genotipagem é um importante ferramenta para a caracterização dos genes que codificam os antígenos das hemácias e suas variantes, permitindo inferir fenótipos com alto grau de precisão (QUIRINO *et al.*, 2019).

O desenvolvimento da aloimunização, uma resposta imune após a exposição a antígenos estranhos de células geneticamente diferentes, resulta na produção de anticorpos irregulares. A presença de aloanticorpos é clinicamente significativa em futuras transfusões, pois pode resultar em reações transfusionais hemolíticas (agudas ou tardias) e pode dificultar o fornecimento de unidades de sangue compatíveis (PEREIRA BUENO *et al.*, 2021). Pacientes politransfundidos têm maior risco de produzir aloanticorpos devido à exposição do sistema imunológico a uma infinidade de antígenos estranhos que induzem uma resposta imune imediata, principalmente após a segunda exposição, o que resulta em várias consequências clínicas, dependendo das células sanguíneas e antígenos específicos envolvidos (VALLE NETO *et al.*, 2018).

Para prevenir a aloimunização, tem sido recomendado a fenotipagem estendida para os principais sistemas de grupos sanguíneos, principalmente quando a transfusão é necessária em pacientes portadores de anemia falciforme (AF), para que apenas sangue fenotipicamente compatível seja dado a esta população (VIZZONI; MOREIRA, 2017).

Desta forma, este estudo tem por objetivo principal, identificar através de uma revisão de sistemática da literatura, estratégias ampliadas de fenotipagem para os fenótipos considerados raros e os métodos de busca por sangue compatível.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática, cujas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) foram utilizadas como parâmetros para elaboração do estudo (PAGE *et al.*, 2021).

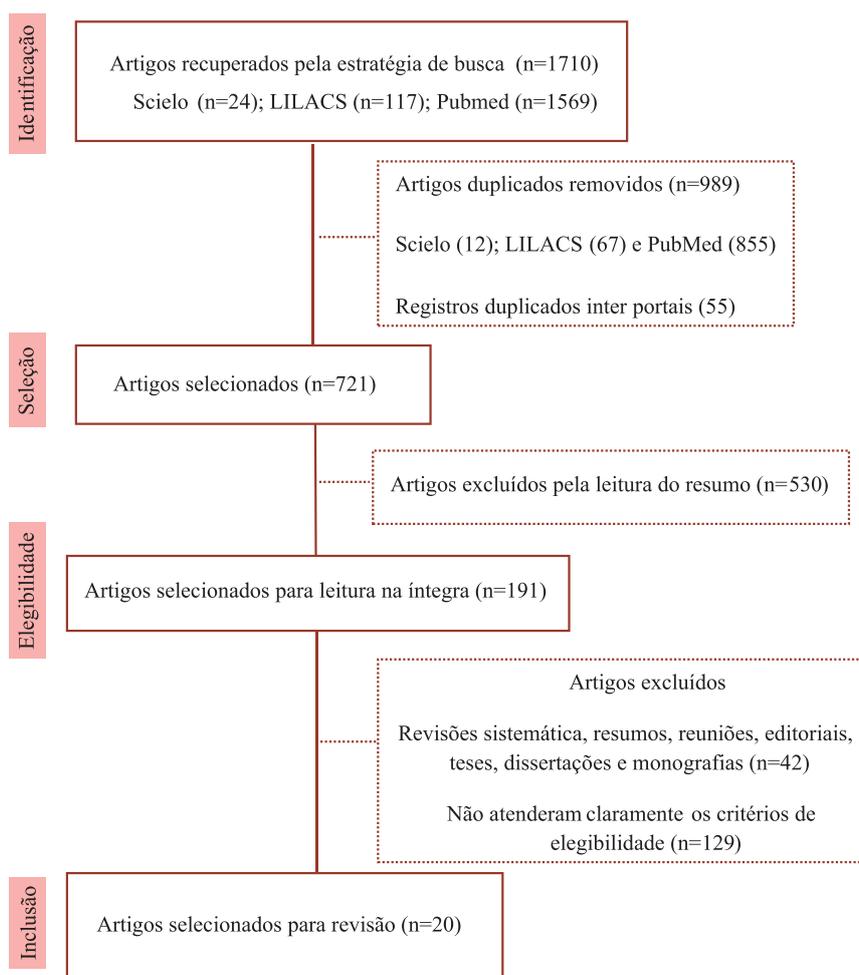
A primeira etapa consistiu na localização dos artigos realizada em publicações disponíveis nas bases de dados: Scielo, LILACS e PubMed. Os seguintes critérios de inclusão dos artigos foram estabelecidos: espaço temporal compreendido entre 2013 e 2023, idiomas em português, inglês ou espanhol e disponibilidade on-line gratuita. A pesquisa foi iniciada em Janeiro de 2023 e finalizada no dia 24 de Fevereiro de 2023, utilizando-se a indexação coordenada através do uso dos unitermos “aloimunização”, “grupos sanguíneos” e “fenótipo raro”, de forma separada ou conjunta, através de operadores booleanos AND e OR.

Após a fase de busca, a seleção dos materiais encontrados foi realizada por meio de uma leitura exploratória e seletiva dos títulos e resumos por dois avaliadores independentes. Esses avaliadores decidiram quais artigos seriam incluídos com base em critérios predefinidos. Os artigos considerados elegíveis foram selecionados para compor a amostra da próxima etapa, enquanto quaisquer discordâncias entre os pesquisadores foram resolvidas por consenso.

Na terceira etapa, os artigos considerados elegíveis passaram por um processo de reconhecimento, elegibilidade e ordenação. Eles foram selecionados para uma leitura completa e aprofundada, seguida de um refinamento na seleção. Os critérios de exclusão incluíram revisões sistemáticas, estudos que não estavam nos idiomas pré-estabelecidos, que foram publicados anteriormente ao período estabelecido e que apresentavam apenas o resumo de forma gratuita nas bases de dados pesquisadas.

Os resultados de busca dessa revisão foram apresentados em um fluxograma detalhando cada etapa do processo de revisão e fornecendo os resultados obtidos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma utilizado para a revisão sistemática conforme critérios pré-estabelecidos.



Fonte: Elaborado pelos autores.

RESULTADOS

A busca inicial utilizando os descritores pré-estabelecidos nas bases de dados resultou em 1710 registros. Dentre esses registros, 24 (1,4%) foram encontrados no portal SciELO, 117 (6,8%) no LILACS e 1569 (91,8%) no PubMed. Após a análise, foram identificadas 989 duplicatas, sendo 855 duplicatas dentro das buscas realizadas no PubMed, 12 na base de dados SciELO, 67 na LILACS e 55 entre os diferentes portais. Essas duplicatas foram excluídas, resultando em uma amostra de 721 artigos restantes para análise.

Após realizar a leitura seletiva de títulos e resumos, 191 artigos foram considerados elegíveis, enquanto os demais foram excluídos por não estarem alinhados com a temática e os objetivos desta revisão. Na fase de leitura completa, foram aplicados critérios de exclusão, resultando na identificação de vinte artigos que abordaram fenótipos raros e os aloanticorpos produzidos (Tabela 1). Além disso, esses

estudos descreveram estratégias para identificar e localizar bolsas de sangue disponíveis ao redor do mundo, visando atender às necessidades assistenciais dos pacientes. Alguns desses estudos realizaram a fenotipagem estendida de seus doadores de sangue e conseguiram identificar fenótipos extremamente raros, contribuindo para a formação de bancos de doadores raros em seus respectivos países.

A maioria dos estudos foram relatos de casos (n=12; 60%), entretanto foram identificados 3 estudos transversais (15%), 4 estudos retrospectivos (20%) e um estudo prospectivo (5%). Quanto ao período de publicação desses estudos, o maior número de artigos foram publicados nos últimos cinco anos (n=13;65%), revelando a atualização do tema abordado.

Tabela 1 - Pesquisas referentes à fenotipagens de antígenos raros de grupos sanguíneos.

Autores	Fenótipos e/ou anticorpos raros	Metodologia de estudo	Principais resultados
Al-Riyami <i>et al.</i> , 2019.	K-k;k(a-b-); Lu(a-b-)	Estudo prospectivo transversal entre Janeiro de 2015 e Dezembro de 2016 onde foram avaliados o perfil dos 337 doadores de sangue oriundos de Oman, um país árabe na costa sudeste da Península Arábica.	Foram identificados doadores com fenótipos extremamente raros que podem compor um estoque de hemácias congeladas de sangue raros para permitir o fornecimento de componentes compatíveis a pacientes aloimunizados.
Allhoff <i>et al.</i> , 2021.	Jk(a-b-)	Relato de caso de dois pacientes com anti-Jk ³ que foram identificados sorologicamente por uma triagem de anticorpos positiva e tipados como Jk(a-b-).	Devido ao fenótipo raro Jk(a-b-), concentrados de hemácias de doadores homólogos são pouco disponíveis em todo o mundo. Assim, ambos os pacientes foram instados a doar sangue para criopreservação e compor um banco de células raras.
Araújo <i>et al.</i> , 2020.	Kp(a+b-); Fy(a-b-);Lu(a-b-); (K+ k-)	Estudo transversal de doadores e pacientes na região norte do estado do Rio Grande do Sul, Brasil, no período de novembro de 2011 a dezembro de 2018.	Durante o período do estudo, 17 pacientes e 33 doadores de sangue com fenótipos raros foram identificados por fenotipagem estendida e/ou genotipagem.
Busani <i>et al.</i> , 2015.	Anti-Tc(a) + antiJk ^a	Relato de caso descreve os desafios de tratar uma mulher grávida que teve um caso raro de placenta acreta crítica com aloanticorpos anti-Tc(a) do sistema de Cromer e anti-Jk ^a , concomitantes.	A gravidez é definitivamente um risco para os doentes sensibilizados por Cromer e pode ser fatal se associada a anomalias obstétricas que predisõem a uma hemorragia maciça. O caso fornece estratégias que podem ajudar os clínicos no tratamento de doentes com risco excepcional de hemorragia e incapacidade de transfusão de sangue compatível em resultado da aloimunização.
Caudill <i>et al.</i> , 2022.	anti-U	Relato de caso que apresenta uma mulher saudável G10P6 com anti-U conhecido que se apresenta para tratamento por transfusão intrauterina no segundo trimestre.	Dificuldades em obter sangue raro para a paciente devido a outras solicitações concomitantes envolvendo pacientes com anti-U na unidade de saúde permitiu discutir dificuldades e alternativas à transfusão intrauterina quando fenótipos sanguíneos raros estão envolvidos.

Derouich <i>et al.</i> , 2016.	anti-Tja (PP ₁ P ^k)	Relato de caso de mulher tunisiana com 38 anos de idade e 11 abortos espontâneos e recorrentes, todos ocorrendo entre 10-11 semanas com amenorreia.	A identificação de aloanticorpos revelou a presença de anti-Tja (PP ₁ P ^k). A investigação familiar revelou um único doador de sangue compatível: compatível com o grupo ABO e Tja negativo (O fenótipo Tja- é muito raro, 1/100.000 a 1/1.000.000). O anti-PP ₁ P ^k materno leva então à lise trofoblástica e ao término precoce da gravidez. As unidades de sangue deste raro fenótipo Lu(a+b-), 0,004%, poderiam ser adequadas para pacientes que apresentam o anticorpo anti-Lu ^b . No Brasil, o fenótipo Lu ^a /Lu ^b não é investigado rotineiramente e o risco de aloimunização deve ser considerado, pois a incompatibilidade de antígenos deste sistema podem causar reações hemolíticas tardias.
Langer <i>et al.</i> , 2019.	Lu(a+b-)	Estudo transversal aonde foram fenotipados 251 doadores de sangue na região sudoeste do estado do Paraná (Brasil), para os antígenos Lu ^a e Lu ^b e posteriormente foi realizado a genotipagem desses doadores, incluindo os antígenos do sistema Donbrock (Do ^a e Do ^b).	Importância do reconhecimento precoce de aloanticorpos raros na gravidez, e a necessidade de ter um sistema em vigor quando o sangue combinado com antígenos não estiver prontamente disponível, além da utilização do uso do diagnóstico molecular em aloimunizações raras.
Levitt <i>et al.</i> , 2018.	anti-Ge ³	Relato de caso de doença hemolítica perinatal devido ao fenótipo materno Ge:-2,-3,4 e aloimunização anti-Ge ³ que foi investigada molecularmente e administrado com sucesso por transfusão de sangue materno.	Foram identificados 3 doadores com o raro fenótipo K+k- (0,17%). Ressalta-se a importância de implementação de fenotipagem estendida dos doadores de sangue, visando identificar fenótipos raros, que devem ser confirmados através de métodos moleculares.
Machado <i>et al.</i> , 2018.	(K+k-)	Estudo retrospectivo durante o período de 2005 a 2015, de fenotipagem sanguínea para os sistemas Kell, Duffy e Kidd de 1.759 doadores de sangue do Hemonúcleo de Apucarana.	Fenótipos raros como D--/D--, especialmente se o paciente for aloimunizado são de grande preocupação em momentos de exigências transfusionais. A identificação adequada desses indivíduos é importante não apenas para contribuir para um banco raro de doadores, mas também para o manejo adequado do sangue dos pacientes. Colaboração efetiva do registro do doador raro de ser feito de forma nacional e internacional, visando mobilizar adequadamente unidades do sangue raro em todo o mundo, se necessário.
Mani <i>et al.</i> , 2021.	anti-Rh17 (Hr _o)	Relato de caso de uma mulher durante a segunda gravidez deu à luz uma criança com DHPN grave. A análise sorológica detalhada revelou que a mãe apresenta o raro fenótipo Rh D--/D-- e nenhum dos antígenos CcEe estavam presentes na membrana das hemácias.	A alta prevalência do antígeno Vel torna extremamente difícil encontrar doadores Vel-. A paciente foi avaliada antes da gravidez, e nenhum irmão ou membro da família foi identificado como um doador em potencial. Uma busca realizada pelo centro regional de sangue encontrou apenas um doador elegível. A paciente foi instruída a se submeter a doações autólogas no início da gravidez e foi capaz de doar 4 unidades. O curso neonatal foi benigno e requeria apenas tratamento com fototerapia durante 3 dias. O recém-nascido teve alta no 7º dia de vida.
Moise <i>et al.</i> , 2017.	anti-Vel	Relato de caso de paciente com 31 anos, G2P1 que gestou um recém-nascido com Doença Hemolítica Perinatal por anticorpos anti-Vel	

Pytel <i>et al.</i> , 2020.	Fy(a-b-) + S-s-U-; Lu (a+b-); K+k-; RH: -18 (Hr); RH: 32,-46 (Sec); Fy(a-b-) + anti-e	Estudo retrospectivo de registros de pacientes gestantes encaminhadas para screening de grupo sanguíneo raro e aloimunização durante o período de 2010 a 2018, no Beaujon Hospital, França.	Tipos raros de sangue foram diagnosticados em um estágio avançado da gravidez na maioria das vezes devido à falta de consulta obstétrica. Entre os antecedentes, nenhum paciente relata uma transfusão anterior, mas 38,5% têm um histórico ginecológico de gravidez precoce. O gerenciamento de grupos sanguíneos raros em obstetria requer uma excelente coordenação interdisciplinar.
Ristovska <i>et al.</i> , 2022.	(K+k-); RH:-1,2,-3,-4,5	Estudo retrospectivo em 75.528 doadores de sangue registrados durante o período de 2016 a 2021. Foram analisadas as frequências dos antígenos do sistema ABO, Rh (D, C, E, c, e) e Kell (K, k) usando dados disponíveis no sistema informatizado de doadores.	O fenótipo K+k- são considerados raros, uma vez que sua frequência é < 1%. Na população estudada a presença do fenótipo é de 0,06%. Existem 21 doadores de sangue regulares tipados como tendo o fenótipo K+k- de todos os grupos sanguíneos ABO no registro de doadores. Também foi identificado o raro fenótipo ddCcEe em 0,007% dos doadores.
Rodrigues <i>et al.</i> , 2022.	anti-K11 + anti-Jk ^a	Relato de caso, mulher de 39 anos com múltiplas comorbidades, incluindo uma amputação da extremidade inferior direita abaixo do joelho, que desenvolveu osteomielite agressiva associada a sangramento contínuo, levando à anemia. Para resolver esses problemas, amputação de extremidade foi necessária. Paciente apresentava anticorpos anti-K11 e anti-Jk ^a .	Anti-K11 é extremamente raro. Porém, com anti-K11 (além do anti-Jk ^a) identificado, nenhuma unidade compatível de sangue estava disponível e a transfusão de unidades incompatíveis com prova cruzada foi considerada um risco muito alto. Após uma busca sem sucesso no programa nacional de sangue raro dos EUA, foi identificado 2 unidades de hemácias irradiadas, grupo O, K0 (Kell nulo), Jk(a-) no Japão que foram consideradas compatíveis com o plasma do paciente. As unidades foram adquiridas e infundidas com sucesso, sem evidências de reações adversas, e a paciente submetida à amputação.
Romphruk <i>et al.</i> , 2019c, E, e.	Jk(a-b-)	Estudo retrospectivo onde foram examinados a fenotipagem das hemácias de 13.597 doadores voluntários de sangue tailandeses no período de 2013 a 2017.	O fenótipo Jk(a-b-) é significativamente menos frequente (0,07%) do que em chineses na Malásia (3,50%), China continental (0,50%) e índios do norte da Índia (0,39%). Os indivíduos com o fenótipo Jk(a-b-) podem desenvolver um raro anticorpo anti-Jk ³ , o que provavelmente resultará em dificuldade em encontrar sangue compatível.
Santos <i>et al.</i> , 2019.	anti-Holley (Hy)	Relato de caso de uma paciente do sexo feminino, 46 anos, com diagnóstico de hemoglobinopatia, que apresentou queda sintomática dos níveis de hemoglobina (5,3g/dL) após transfusão sanguínea, sugestiva de reação transfusional. O tipo sanguíneo da paciente era O+. A pesquisa de anticorpos irregulares foi positiva, demonstrando panreação contra todos os eritrócitos testados, mas não reativo ao ditiotreitól.	Holley é um antígeno de alta prevalência do sistema sanguíneo Dombrock, cujo fenótipo negativo é extremamente raro em todas as populações e está associado a reações transfusionais hemolíticas. Trata-se de anticorpo de difícil identificação, pois os laboratórios precisam ter experiência na resolução de casos complexos, grande estoque de soros e eritrócitos raros, além de outras ferramentas, como enzimas, reagentes tiol e testes moleculares.

Setya <i>et al.</i> , 2020.	Bombay(Oh); D--; (K+k-)	Estudo transversal e observacional realizado no departamento de Medicina Transfusional em um grande hospital terciário em Índia durante 20 meses, de outubro de 2016 a maio de 2018. A população estudada incluiu 6678 doadores de sangue saudáveis de ambos os sexos doaram voluntariamente e aceitaram participar do estudo.	Quatro doadores raros com os seguintes fenótipos foram identificados: 1 doador D- - (0,01%) , 2 doadores Bombay; Oh (0,03%) e 1 doador K+k- (0,02%). O resultado é o aumento da segurança do paciente que é o lema principal de qualquer instituição de saúde. O estudo pode ajudar a aumentar a confiança dos bancos de sangue na busca de unidades apropriadas para pacientes com anticorpos inesperados ou com fenótipos raros.
Shahverdi <i>et al.</i> , 2019.	Rh Null (RH29)	Relato de caso de uma mulher de 43 anos com anemia grave após esplenectomia, classificada como A RhD negativo, sendo uma amostra de sangue encaminhada ao Laboratório de Referência em Imunohematologia da Organização Iraniana de Transfusão de Sangue ,Teerã, para tipagem ABO/Rh(D).	Neste estudo, a vida da paciente foi salva pelo sangue Rh null compatível de seu irmão. Após consultar seu irmão, ele consentiu em ser adicionado à lista do banco de dados nacional de registro de doadores raros no Irã. O grupo sanguíneo Rh null é um grupo sanguíneo raro em todo o mundo que o casamento consanguíneo desempenha um papel importante na criação desse tipo de grupo sanguíneo. Devido à prevalência de casamento consanguíneo no Irã, pode ser mais prevalente no Irã em comparação com outras regiões do mundo.
Win <i>et al.</i> , 2018.	anti-E + anti-N + anti-U; anti-Jr ^a	Relato de dois casos, uma paciente com 25 anos, sexo feminino e portadora de hemoglobinopatia com anticorpos anti-E + anti-N + anti-U e outro paciente, 54 anos, sexo masculino e vítima de acidente de trânsito com anti-Jr ^a . Ambos foram transfundidos com hemácias incompatíveis, em conjunto com unidades intravenosas de imunoglobulina (IVIG).	Doadores U- (a maioria dos quais são de ascendência negra africana) estão registrados no painel internacional de doadores raros e as unidades U- são raras com disponibilidade limitada no Reino Unido. Sangue com fenótipo E-, N-, U- é extremamente raro com 0% de sangue branco doadores e 0,4% de doadores tipados como M+N-s-S-U-. No Reino Unido, apenas um doador é compatível com o primeiro paciente. Jr ^a é o único antígeno no sistema de grupo sanguíneo JR. Embora a frequência do Jr ^a seja superior a 99% em todas as populações, o fenótipo Jr(a-) tem sido relatado como sendo o mais alto na população japonesa.
Yousuf <i>et al.</i> , 2014.	anti-Jk ³	Relato de caso de uma senhora malaia de 47 anos de idade, P4G1, com histórico médico conhecido de hipertensão há 10 anos, apresentada no Departamento de Emergência com anemia sintomática grave secundária à menorragia causada por fibróide uterina.	O anticorpo reagiu igualmente com as células do painel Jk(a+b-), (a-b+), e (a+b+). Entretanto, o anti-Jk ³ foi suspeito e confirmado pelo fenótipo do paciente como Jk(a-b-). Posteriormente, a amostra do paciente foi enviada ao Laboratório de Referência e o anticorpo foi confirmado como anti-Jk3. Como o sangue Jk(a-b-) é muito raro, a amostra do paciente foi enviada para o Laboratório de Referência para solicitar duas unidades de células Jk(a-b-). A operação foi feita com sucesso e o paciente foi transfundido com as 2 unidades de sangue Jk(a-b-) compatível, e a recuperação pós-operatória foi irregular. O paciente recebeu alta hospitalar no oitavo dia após a operação.

Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO

O doador de sangue raro é aquele encontrado com uma incidência de 1:1000. Um doador sem um antígeno de alta incidência em hemácias em uma determinada população ou aqueles sem múltiplos antígenos comuns também são considerados doadores raros (RATURI *et al.*, 2023).

O reconhecimento de que um paciente precisa de sangue raro é muitas vezes o fator inicial para uma série de eventos que podem se estender além do fornecedor de sangue local e envolver buscas nacionais ou internacionais por sangue raro adequado. Para facilitar o fornecimento de sangue compatível para esses pacientes, ao longo dos anos, foi estabelecida uma rede de painéis de doadores nacionais e internacionais e bancos de unidades de concentrado de hemácias criopreservados (NANCE *et al.*, 2016).

Tem sido um desafio para os órgãos de hemoterapia do país, identificar, confirmar por métodos moleculares (não disponível em grande parte dos serviços de transfusão) fenótipos raros na população de doadores e pacientes, principalmente em regiões distantes das capitais (ARAÚJO *et al.*, 2020). A fenotipagem estendida, na realidade atual, se mostra viável economicamente para a profilaxia da aloimunização eritrocitária comparada com metodologias moleculares que usam a PCR-RFLP (QUIRINO *et al.*, 2019).

O risco de aloimunização é elevado em pacientes que recebem múltiplas transfusões, tais como doentes anemia falciforme (CAMPBELL-LEE *et al.*, 2018; LINDER; CHOU, 2021; VIZZONI; MOREIRA, 2017) no PAM, occasional leukoreduction, and Period 2, consistent leukoreduction and extended PAM (Rh, Kell, S, Fy, Jk, talassemia grave, anemia aplástica, malignidades hematológicas (TARIQ *et al.*, 2022), insuficiência renal crônica e pacientes com câncer que fazem uso de quimioterapia (MANGWANA; KACKER; SIMON, 2019).

O cenário atual nos serviços de hemoterapia da rede pública brasileira demonstra um aumento da fenotipagem para os grupos sanguíneos de maior importância transfusional. Entretanto, poucos dados científicos são divulgados na literatura científica, o que faz com que o tema seja pouco atraente para jovens pesquisadores e permita novos estudos de base populacional (LIMA *et al.*, 2022).

Araújo e colaboradores (2020) demonstraram que alguns tipos de sangue raros encontrados na região sul do Brasil correspondem mais aos encontrados nas populações europeias do que em outros estados e regiões do Brasil, onde a miscigenação entre europeus, africanos e índios é maior. Este estudo destacou a complexidade do suporte transfusional em pacientes com fenótipos raros e ressaltou a importância do investimento contínuo na fenotipagem e genotipagem em várias regiões do Brasil. Através desse investimento, é possível obter informações precisas sobre os antígenos presentes nas hemácias dos doadores de sangue, permitindo uma melhor compatibilidade com os receptores com fenótipos raros. Essa abordagem aprimorada no fornecimento de sangue contribui para garantir uma transfusão segura e eficaz, evitando complicações e garantindo um tratamento adequado aos pacientes com necessidades transfusionais específicas.

Em uma população com etnias diversas, como a brasileira, antígenos de grupos sanguíneos variam expressivamente em sua frequência. Estudos de genotipagem nessa população demonstrou

que os polimorfismos dos grupos sanguíneos diferem significativamente de outras populações (CALDAS *et al.*, 2022; CASTILHO, 2016a), e estudos dentro do país também têm mostrado uma distribuição heterogênea de alelos e variantes de grupos sanguíneos entre grupos de pessoas de diferentes regiões (ARNONI *et al.*, 2015).

A implementação da automação na metodologia de fenotipagem eritrocitária expandida para amostras de doadores de sangue tem mostrado um aumento significativo no número de amostras processadas em comparação com a metodologia exclusivamente manual. Essa automação possibilita a detecção de doadores com fenótipos raros na população de forma muito mais ampla. Além disso, essa abordagem aumenta consideravelmente a disponibilidade de bolsas de concentrados de hemácias compatíveis com esses fenótipos raros, facilitando as transfusões para pacientes com necessidades específicas. Essa melhoria na capacidade de detecção e fornecimento de bolsas de sangue fenótipo-compatíveis é fundamental para garantir uma transfusão segura e eficaz, contribuindo para um tratamento adequado dos pacientes que necessitam de transfusões sanguíneas (CARNEIRO; JUNIOR; AMARAL, 2022).

Estudo de fenotipagem estendida com 5407 amostras de doadores de sangue na região do Himalaia de Uttarakhand, Índia, conseguiu identificar fenótipos raros (Jk^a - Jk^b -; S-s-, O_h) entre a população local e foi criado um cadastro de doadores de sangue raros. Este registro será de grande utilidade para a notificação oportuna de doadores de sangue com fenótipos raros e o uso do sangue raro em pacientes aloimunizados, demonstrando que a metodologia sorológica (fenotipagem) pode contribuir substancialmente (RATURI *et al.*, 2023).

Para atender à demanda de suporte transfusional aos pacientes, o Brasil implementou, em 2014, um cadastro nacional de sangue raro (CNSR). Esse cadastro centraliza as informações dos doadores de sangue considerados raros em todo o país. Por meio dessa iniciativa, é possível gerenciar as demandas relacionadas a fenótipos raros que surgem em diferentes regiões do Brasil (ARAÚJO *et al.*, 2020; CASTILHO, 2016b).

Atualmente, o CNSR possui um registro de mais de 8.880 doadores de sangue raro cadastrados nos hemocentros públicos do Brasil. É importante ressaltar que a Região Sudeste do país tem uma representatividade significativa no CNSR, com mais de 99% do total de registros de doadores. No entanto, as demais regiões do Brasil têm uma representação mínima no cadastro. Embora a concentração dos registros no CNSR seja predominantemente na Região Sudeste, é fundamental que haja esforços contínuos para expandir o cadastro e incluir doadores de todas as regiões do país. Isso garantirá uma maior diversidade e disponibilidade de doadores de sangue raros em todo o território nacional (BRASIL, 2022).

A ampliação do cadastro para além da Região Sudeste é importante para atender às demandas transfusionais específicas de pacientes com fenótipos raros em diferentes partes do Brasil. A inclusão de doadores de outras regiões no CNSR permitirá um acesso mais equitativo a bolsas de sangue compatíveis, melhorando o suporte transfusional para pacientes em todo o país. Portanto, é essencial que haja uma expansão contínua do CNSR, incentivando a participação de hemocentros de todas as regiões do Brasil para aumentar a representatividade e abrangência do cadastro, visando atender de

forma mais abrangente às necessidades transfusionais dos pacientes com fenótipos raros em todo o país (BRASIL, 2014; CARNEIRO *et al.*, 2022).

É verdade que, apesar da regulamentação atual para orientação e identificação de fenótipos raros em doadores de sangue (BRASIL, 2016), o número de doadores ainda é baixo em comparação com as demandas emergenciais. A identificação dos fenótipos raros não é suficiente para suprir totalmente essas necessidades. Portanto, é crucial que a hemoterapia brasileira concentre esforços em promover a fenotipagem estendida em doadores de sangue, especialmente em regiões remotas do país.

Um objetivo a ser alcançado é expandir a capacidade de realizar a fenotipagem estendida em doadores de sangue, mesmo nas localidades mais distantes do Brasil (CASTILHO, 2016b). Isso envolve um esforço concentrado em capacitar os profissionais de saúde e fornecer os recursos necessários para a realização desses testes em diferentes hemocentros e serviços de transfusão do país. Promover a fenotipagem estendida em doadores de sangue em áreas geograficamente isoladas é fundamental para identificar e incluir doadores com fenótipos raros no cadastro nacional. Isso ajudará a aumentar a disponibilidade de bolsas de sangue compatíveis e atender às demandas emergenciais de pacientes com necessidades transfusionais específicas em âmbito nacional (CARNEIRO *et al.*, 2022).

Portanto, é necessário um esforço conjunto dos órgãos reguladores, instituições de saúde e profissionais da área para promover a expansão da fenotipagem estendida em doadores de sangue, visando suprir as demandas emergenciais e garantir um suporte transfusional adequado em todas as regiões do Brasil.

Por fim, os autores reconhecem que a utilização da biologia molecular para a confirmação dos fenótipos se faz necessária, entretanto, como essa tecnologia não está disponível em todos os serviços de transfusão de sangue, a fenotipagem estendida deve ser um momento inicial para a criação de um banco de dados local de sangue raro e parcerias institucionais devem ser realizadas para a confirmação diagnóstica molecular.

REFERÊNCIAS

- AL-RIYAMI, A. Z. *et al.* Prevalence of Red Blood Cell Major Blood Group Antigens and Phenotypes among Omani Blood Donors. **Oman Med J.** 2019;34(6):496-503. DOI: 10.5001/omj.2019.92.
- ALLHOFF, W. *et al.* Jknull alleles in two patients with anti-Jk3. **Blood Transfus.** 2021;19(3):237-243. DOI: 10.2450/2021.0349-20.
- ARAÚJO, C. S. R. *et al.* Identification of rare blood types in southern Brazil: impact on transfusion support. **Immunohematology.** 2020;36(4):152-156.
- ARNONI, C. P. *et al.* Novel RHAG allele encoding the Rh(null) phenotype in Brazil. **Transfusion,** v. 55, n. 10, p. 2521-2522, out. 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 158 de 04 de Fevereiro de 2016. **Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos**. Acessado em 26 de Fevereiro de 2023. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158_04_02_2016.html

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Guia do cadastro nacional de sangue raro**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília : Ministério da Saúde, 2022. Acessado em 05 de março de 2023. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_cadastro_nacional_sangue_raro.pdf

BUSANI, S. *et al.* A challenging case of pregnancy with placenta accreta and very rare irregular antibodies versus Cromer blood group system: a case report. **J Med Case Rep**. 2015;9:112. DOI: 10.1186/s13256-015-0607-7.

CALDAS, A. S. *et al.* Frequency of antigen Dia on the blood donor population of the Hemocenter coordinator of the Hemopa Foundation. **Hematol., Transfus. Cell Ther.** p. 352-357, 2022.

CAMPBELL-LEE, S. A. *et al.* Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: assessment of transfusion protocols during two time periods. **Transfusion**, v. 57, n. 7, 2018.

CARNEIRO, L. C.; JUNIOR, L. C. DE B.; AMARAL, C. E. M. O impacto da automação da fenotipagem eritrocitária estendida na rotina de um serviço de hemoterapia. **Revista de Medicina**, v. 101, n. 4, p. e-190105, 15 jul. 2022.

CASTILHO, L. Blood group polymorphisms in Brazil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 38, n. 3, p. 182-183, 2016a.

CASTILHO, L. Rare donor program in Brazil. **Immunohematology**, v. 32, n. 1, p. 11-12, jan. 2016b.

CAUDILL, J. L. *et al.* HDFN Resulting from Anti-U: Alternatives to Allogeneic Intrauterine Transfusion. **Lab Med**. 2022;53(4):e79-e82. DOI: 10.1093/labmed/lmab099

DEROUICH, S. *et al.* Anti-Tja (PP1Pk) : Rare cause of recurrent early abortion. **Tunis Med**. 2016;94(7):336.

FURUSETH, M. T. *et al.* Alloimmunization in transfused patients with constitutional anemias in Norway. **Transfus Apher Sci**. 2021;60(5):103257. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103257

GASSNER, C. *et al.* International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology Report of Basel and three virtual business meetings: Update on blood group systems. **Vox Sanguinis**. 2022;117(11):1332-1344. DOI: 10.1111/vox.13361

HINDAWI, S. *et al.* The value of transfusion of phenotyped blood units for thalassemia and sickle cell anemia patients at an academic center. **Transfusion**. 2020;60 Suppl 1:S15-S21. DOI: 10.1111/trf.15682

HUSTINS, H. DGTI Register of Rare Donors. **Transfus Med Hemother**. 2014;41(5).

LANGER, I. B. V. *et al.* Genotyping of Dombrock and Lutheran blood group systems in blood donors from the southwestern region of the state of Paraná, Southern Brazil. **Hematol, Transfus Cell Ther**. 2019;41(1):25-30.

LEVITT, R. N. *et al.* Molecular characterization and multidisciplinary management of Gerbich hemolytic disease of the newborn. **Pediatr Blood Cancer**. 2018;65(6):e27014. DOI: 10.1002/pbc.27014.

LIMA, M. R. *al.* A importância da identificação de fenótipos raros em doadores de sangue: uma revisão bibliográfica. **REAS**. 2022;15(6):e9746. DOI: 10.25248/reas.e9746.2022.

LINDER, G. E.; CHOU, S. T. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. **Hematologica**, v. 106, n. 7, p. 1805-1815, 1 jul. 2021.

MACHADO, A. C. *et al.* Phenotypic frequencies of the Kell, Duffy and Kidd blood groups in blood donors from Apucarana Blood Center, southern Brazil. **Rev Bras Anal Clin**. 2018;50(1).

MAKAROVSKA-BOJADZIEVA, T. *et al.* The Impact of Extended Typing On Red Blood Cell Alloimmunization in Transfused Patients. **Open Access Maced J Med Sci**. 2017;5(2):107-111. DOI: 10.3889/oamjms.2017.054

MANGWANA, S.; KACKER, A.; SIMON, N. Red cell alloimmunization in multi-transfused, oncology patients: Risks and management. **Glob J Transfus Med**, v. 4, n. 1, p. 74-78, 2019.

MANI, A. *et al.* D--phenotype due to RHD-RHCE hybrid transcript in a case of severe haemolytic disease of newborn with anti-Rh 17(Hr₀) antibodies. **Transfus Med**. 2021;31(5):383-386. DOI: 10.1111/tme.12799.

MOISE, K. J. *et al.* Anti-Vel alloimmunization and severe hemolytic disease of the fetus and newborn. **Immunohematology**. 2017;33(4):152-154. DOI: 10.21307/immunohematology-2019-021.

MUNIZ, A. A. *et al.* The screening of rare blood donors in a highly admixed population: A new approach for Holley and Diego genotyping and impact of genomic and self-reported ancestry. **Transfus Med.** 2020;30(2):148-156. DOI: 10.1111/tme.12653

NANCE, S. *et al.* International rare donor panels: a review. **Vox Sanguinis**, v. 110, n. 3, p. 209-218, 2016.

PAGE, M. J, *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **J Clin Epidemiol.** 2021;134:178-189. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.001.

PEREIRA BUENO, M. L. *et al.* Red-cell alloimmunization profile in multi transfused patients: Findings and insights of a blood transfusion service. **Transfus Clin Biol.** 2021;28(3):258-263. doi:10.1016/j.traccli.2021.04.006.

PYTEL, S. *et al.* Management of patients with rare blood groups in maternity. **J Obstet Gynaecol.** 2020;40(4):468-472. doi:10.1080/01443615.2019.1629400.

QUIRINO, M.G. *et al.* Methods for blood group antigens detection: cost-effectiveness analysis of phenotyping and genotyping. **Hematol, Transfus Cell Ther.** 2019;41(1):44-49.

RATURI, M. *et al.* Extended blood group phenotyping of donors from the lower and middle Himalayan region of Uttarakhand India: A pilot study. **Transfus Clin Biol**, p. S1246- 7820(23)00033-2, 20 fev. 2023.

RISTOVSKA, E. *et al.* Rare Blood Groups in ABO, Rh, Kell Systems - Biological and Clinical Significance. **Prilozi.** 2022;43(2):77-87. doi:10.2478/prilozi-2022-0021.

RODRIGUEZ, J. V. *et al.* Procuring rare (ルイ)* Japanese red blood cell units for a bleeding patient with anti-K11 requiring a life-saving procedure. **Immunohematology.** 2022;38(3):96-99. DOI: 10.21307/immunohematology-2022-049.

ROMPHRUK, A. V. *et al.* Phenotype frequencies of Rh (C, c, E, e), M, Mia and Kidd blood group systems among ethnic Thai blood donors from the north-east of Thailand. **Int J Immunogenet.** 2019;46(3):160-165. DOI: 10.1111/iji.12420.

ROSTAMIAN, H. *et al.* Prevalence and specificity of red blood cell alloantibodies and autoantibodies in transfused Iranian β -thalassemia patients: A systematic review and meta-analysis. **Asian J Transfus Sci.** 2022;16(1):111-120. DOI: 10.4103/ajts.AJTS_39_20.

SANTOS, L. D *et al.* The rare holley antibody associated with a severe hemolytic transfusion reaction: the importance of this antibody identification to find a compatible blood unit. **Einstein (São Paulo)**. 2019;18:eRC4582. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020RC4582.

SETYA, D. *et al.* The frequent and the unusual red cell phenotypes in Indian blood donors: A quest for rare donors. **Transfus Apher Sci**. 2020;59(4):102765. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102765.

SHAHVERDI, E. *et al.* First report of the rare RhCE-depleted D--phenotype in sixteen people of Iranian origin. **Vox Sang**. 2019;114(3):256-261. DOI: 10.1111/vox.12738.

SHAH, A. *et al.* Pattern of distribution of 35 red cell antigens in regular voluntary blood donors of South Gujarat, India. **Transfus Apher Sci**. 2018;57(5):672-675.

SHASTRY, S. *et al.* Red blood cell alloimmunization among recipients of blood transfusion in India: A systematic review and meta-analysis. **Vox Sang**. 2022;117(9):1057-1069. DOI: 10.1111/vox.13296.

TARIQ, F. *et al.* Frequency of Extended Red Cell Antigen Phenotype Among Patients of Hematological Diseases: A Single Center Study. **Cureus**, v. 14, n. 7, p. e27215, jul. 2022.

VALLE NETO, O. G. *et al.* Clinical and epidemiological profile of alloimmunized and autoimmunized multi-transfused patients against red blood cell antigens in a blood center of Minas Gerais. **Hematol, Transfu Cell Ther**. 2018;40(2):107-111. DOI: 10.1016/j.htct.2017.08.001.

VIZZONI, A.G. *et al.* Prevalência de aloimunização eritrocitária em pacientes portadores de anemia falciforme. **ABCS Health Sciences**. 2017;42(1).

WIN, N. *et al.* Transfusions of least-incompatible blood with intravenous immunoglobulin plus steroids cover in two patients with rare antibody. **Transfusion**. 2018;58(7):1626-1630. doi:10.1111/trf.14648.

YOUNESI, M.R. *et al.* Alloimmunization against platelets, granulocytes and erythrocytes in multi-transfused patients in Iranian population. **Transfus Apher Sci**. 2016;55(2):205-211. DOI: 10.1016/j.transci.2016.06.003

YOUSUF, R. *et al.* A rare case of anti-jk3 antibody detected on pre-transfusion investigation. **Indian J Hematol Blood Transfus**. 2014;30(3):208-210. DOI: 10.1007/s12288-012-0211-6.