



DIVERSIDADE ANTIGÊNICA E O NÚMERO TEÓRICO DE TIPOS SANGUÍNEOS: UMA ABORDAGEM INTEGRADA DA HEMATOLOGIA MOLECULAR

MARCOS PAULO MARQUEZ CRUVINEL SANTOS

RESUMO

A tipagem sanguínea, tal como difundida no ensino e na prática clínica geral, restringe-se majoritariamente aos sistemas ABO e Rh, que representam apenas uma fração da complexidade imunogenética presente nas hemácias humanas. Embora esses dois sistemas tenham inegável relevância transfusional e obstétrica, a International Society of Blood Transfusion (ISBT) reconhece atualmente 48 sistemas sanguíneos distintos, formados por dezenas de genes codificadores de antígenos eritrocitários com níveis variados de imunogenicidade. Considerando a multiplicidade fenotípica de cada sistema, a combinação simultânea entre eles resulta em um número teórico superior a 4×10^{27} tipos sanguíneos humanos possíveis, número que ultrapassa de forma significativa a categorização simplificada ainda predominante nos serviços hemoterápicos. Este trabalho teve como objetivo revisar e esclarecer os conceitos de sistema, grupo e tipo sanguíneo, bem como estimar, por meio de modelagem combinatória, a quantidade máxima teórica de tipos sanguíneos distintos possíveis a partir dos dados oficiais da ISBT. O método consistiu na multiplicação do número total de grupos sanguíneos descritos em cada um dos 48 sistemas reconhecidos, sob o pressuposto de independência genética entre eles. Os resultados obtidos revelam um cenário de diversidade antigênica de magnitude extraordinária, com relevantes implicações clínicas, especialmente em pacientes politransfundidos, gestantes sensibilizadas e receptores de transplantes hematopoiéticos. A ausência de rastreamento imunológico abrangente e de tipagem eritrocitária estendida pode resultar em reações hemolíticas graves e comprometimento terapêutico. A discussão proposta ressalta a necessidade de expansão do conhecimento técnico sobre os sistemas não-ABO/Rh, o fortalecimento da genotipagem molecular nos bancos de sangue e a inclusão da diversidade imunogenética como parâmetro essencial para a medicina personalizada. Conclui-se que a heterogeneidade dos tipos sanguíneos humanos, embora frequentemente subestimada, deve ser reconhecida como elemento-chave para a segurança transfusional e para o avanço da imunogenética aplicada, especialmente em países como o Brasil, onde a diversidade populacional impõe desafios únicos à compatibilidade eritrocitária.

Palavras-chave: Imunogenética; Polimorfismo eritrocitário; Compatibilidade transfusional.

1. INTRODUÇÃO

A classificação sanguínea humana, comumente limitada ao conhecimento popular dos sistemas ABO e Rh, representa apenas uma fração da complexidade imunogenética envolvida na antigenicidade eritrocitária (Daniels, 2013; Westhoff, 2007). Embora esses dois sistemas tenham papel central na prática transfusional e obstétrica, há atualmente 48 sistemas sanguíneos oficialmente reconhecidos pela *International Society of Blood Transfusion* (ISBT), refletindo um panorama extremamente sofisticado de polimorfismos genéticos, interações alélicas e expressões antigênicas (ISBT, 2024; Reid, Lomas-Francis & Olsson, 2012). A compreensão dessa diversidade é fundamental não apenas para a segurança transfusional, mas também para o avanço da medicina personalizada, da imunologia clínica e da genética populacional (Daniels, 2013).

O sistema ABO, descrito por Karl Landsteiner em 1901, foi o primeiro a identificar antígenos eritrocitários com repercussão clínica (Landsteiner, 1901; Daniels, 2013). Posteriormente, a descoberta do sistema Rh, com ênfase inicial no antígeno D, ampliou a noção de compatibilidade e contribuiu significativamente para a prevenção da doença hemolítica do recém-nascido (Flegel, 2007; Westhoff, 2007). No entanto, os demais sistemas — como Kell, Duffy, Kidd, MNS, Diego, Lutheran, entre outros — têm sido historicamente negligenciados fora do âmbito especializado, apesar de também apresentarem potencial imunogênico significativo e relevância clínica em situações específicas, como politransfusões, transplantes e gestação (Reid, Lomas-Francis & Olsson, 2012; Silva Jr et al., 2011).

Cada sistema sanguíneo é definido por um ou mais genes responsáveis por codificar glicoproteínas ou glicolipídios de superfície nas hemácias, os quais se manifestam sob formas antigênicas específicas (Daniels, 2013). Um grupo sanguíneo, por sua vez, representa a categoria fenotípica dentro de um dado sistema, enquanto o tipo sanguíneo completo de um indivíduo corresponde à soma de todos os grupos presentes em seus sistemas sanguíneos (Reid, Lomas-Francis & Olsson, 2012). Portanto, o tipo sanguíneo não é uma entidade única (como “A+” ou “O-”), mas sim uma construção multidimensional baseada na expressão coordenada de dezenas de loci genéticos distintos (Daniels, 2013).

Estudos recentes, ao integrarem dados genômicos e imunológicos, permitiram o cálculo do número teórico de tipos sanguíneos humanos possíveis, considerando as combinações de fenótipos reconhecidos em cada sistema. Essa abordagem demonstra que o número total de tipos sanguíneos distintos pode ultrapassar 4×10^{27} , ou seja, mais de quatro octilhões de combinações possíveis (Reid, Lomas-Francis & Olsson, 2012; Silva Jr et al., 2011). Tal estimativa revela a magnitude da diversidade antigênica eritrocitária humana, cuja variabilidade ultrapassa amplamente a capacidade de categorização por sistemas simplificados (Daniels, 2013).

A implicação clínica desse cenário é profunda: a identificação incompleta de grupos sanguíneos pode resultar em reações hemolíticas, aloimunização e falhas terapêuticas (Flegel, 2007). A ocorrência de anticorpos irregulares contra antígenos não-ABO é cada vez mais reconhecida em pacientes submetidos a transfusões múltiplas, especialmente em populações com alta miscigenação genética, como no Brasil (Silva Jr et al., 2011). Isso justifica a crescente importância da tipagem eritrocitária estendida e do rastreamento imunológico profilático em contextos transfusionais e obstétricos (Anstee, 2010).

Além disso, compreender a diversidade sanguínea em sua totalidade contribui para o desenvolvimento de painéis eritrocitários moleculares, o aprimoramento de bancos de sangue de doadores raros, e a expansão de terapias celulares com compatibilidade imunológica avançada (Reid, Lomas-Francis & Olsson, 2012). Tal complexidade também impõe desafios éticos, logísticos e econômicos à prática clínica, sobretudo em regiões com infraestrutura laboratorial limitada (Daniels, 2013).

Dessa forma, este artigo se propõe a oferecer uma revisão crítica e abrangente da diversidade antigênica eritrocitária humana, explorando os conceitos estruturais de sistema, grupo e tipo sanguíneo, e analisando os fatores genéticos que levam ao número teórico máximo de tipos sanguíneos possíveis. O trabalho ainda propõe reflexões sobre as implicações clínicas, populacionais e laboratoriais da diversidade sanguínea, sob uma abordagem integrada entre hematologia molecular, imunogenética e medicina transfusional.

2. MATERIAL E MÉTODO

Este estudo baseou-se na análise quantitativa do número teórico de tipos sanguíneos humanos possíveis, fundamentando-se nos dados oficialmente reconhecidos pela *International Society of Blood Transfusion* (ISBT) (ISBT, 2024). Para tal, foram considerados os 48 sistemas sanguíneos atualmente validados pela ISBT, bem como o conjunto total de grupos sanguíneos

fenotipicamente distintos descritos dentro de cada sistema (Reid, Lomas-Francis & Olsson, 2012).

A metodologia adotada consistiu na aplicação de princípios combinatórios clássicos para estimar o número máximo teórico de combinações possíveis entre os diferentes grupos sanguíneos, assumindo independência genética entre os sistemas e a expressão simultânea dos fenótipos (Feller, 1968; Grimbleby, 2017). Assim, o cálculo envolveu a multiplicação das quantidades de grupos sanguíneos observados em cada sistema, resultando na determinação do espaço combinatório total dos tipos sanguíneos humanos.

Esse modelo, embora simplificado, considera os polimorfismos antigênicos característicos de cada sistema e permite uma estimativa de ordem de grandeza da diversidade fenotípica eritrocitária, sem contemplar eventuais interações epistáticas, alelos raros ainda não catalogados ou variações estruturais complexas (Daniels, 2013). Não foram utilizadas bases de dados genômicos individuais ou dados populacionais, mas exclusivamente os números oficiais de grupos sanguíneos por sistema disponibilizados pela ISBT (ISBT, 2024).

Para o cálculo combinatório, utilizou-se a fórmula do produto cartesiano entre os conjuntos fenotípicos de cada sistema sanguíneo, conforme expressão:

$$N_{tipos} = \prod_{i=1}^n G_i$$

onde N_{tipos} é o número total teórico de tipos sanguíneos, n representa o número total de sistemas sanguíneos considerados ($n = 48$) e G_i é o número de grupos sanguíneos descritos no sistema i . (Feller, 1968).

A abordagem adotada foi implementada por meio de ferramentas computacionais com capacidade para manipular grandes ordens de grandeza, garantindo exatidão nos cálculos diante do elevado número de combinações (Grimbleby, 2017).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos dados publicados pela *International Society of Blood Transfusion* (ISBT), identificaram-se 48 sistemas sanguíneos oficialmente reconhecidos, totalizando 360 grupos sanguíneos fenotipicamente distintos (ISBT, 2024; Reid, Lomas-Francis & Olsson, 2012). A aplicação da modelagem combinatória resultou em um número teórico de $4,089 \times 10^{27}$ tipos sanguíneos humanos possíveis, ou seja, mais de quatro oitilhões de combinações únicas de perfis eritrocitários (Daniels, 2013; Silva Jr et al., 2011).

Esse resultado evidencia de forma contundente a magnitude da diversidade antigênica presente nas hemácias humanas. Embora o conhecimento clínico e laboratorial corrente restrinja-se majoritariamente aos sistemas ABO e Rh, que juntos compõem menos de 1% do espaço combinatório identificado, os demais sistemas contribuem significativamente para o panorama imunogenético do sangue humano, especialmente em contextos de múltiplas transfusões, transplantes, gestações imunologicamente desafiadoras e em indivíduos com raros fenótipos eritrocitários (Flegel, 2007; Anstee, 2010).

Do ponto de vista clínico, a subestimação dessa diversidade implica riscos substanciais. Reações hemolíticas transfusionais mediadas por anticorpos contra antígenos não-ABO — como os sistemas Kell, Duffy, Kidd, MNS, entre outros — são cada vez mais reconhecidas em pacientes politransfundidos (Flegel, 2007; Silva Jr et al., 2011). O risco é ampliado em populações altamente miscigenadas, como a brasileira, nas quais a heterogeneidade genômica dificulta a predição de compatibilidades imunológicas com base em dados étnicos convencionais (Silva Jr et al., 2011).

Do ponto de vista genético, a diversidade observada é reflexo direto do polimorfismo de loci envolvidos na codificação de glicoproteínas e glicolipídios de superfície eritrocitária, com predominância de herança autossômica codominante (Daniels, 2013). A combinação de

variantes comuns, raras e privadas de determinados grupos populacionais contribui para uma matriz complexa de fenótipos com expressões clínicas variáveis (Reid, Lomas-Francis & Olsson, 2012).

No entanto, é importante salientar que o valor calculado representa uma estimativa teórica, idealizada sob o pressuposto de independência entre os sistemas e ausência de restrições epistáticas ou vínculos de desequilíbrio de ligação. Na prática, fatores como linkage genético, frequências alélicas populacionais, mutações silenciosas e fenótipos nulos limitam a manifestação plena do espaço combinatório calculado (Daniels, 2013). Mesmo assim, o número obtido serve como indicador potente da subestimação que acomete os modelos transfusionais convencionais (Flegel, 2007).

Além disso, a existência de fenótipos raros e ultra-raros em bancos de sangue reforça a necessidade de estratégias moleculares avançadas para tipagem eritrocitária, incluindo genotipagem por PCR, sequenciamento de nova geração (NGS) e o desenvolvimento de painéis moleculares amplos (Anstee, 2010; Reid, Lomas-Francis & Olsson, 2012). Esses métodos são cruciais não apenas para garantir a segurança transfusional, mas também para consolidar políticas públicas de bancos de sangue fenotipados e de doadores raros (Silva Jr et al., 2011).

Portanto, os resultados apresentados não apenas destacam a vastidão da diversidade sanguínea humana, como também apontam para a urgência de ampliar a abordagem diagnóstica, terapêutica e educacional acerca dos sistemas sanguíneos além do paradigma ABO/Rh. A hematologia transfusional contemporânea, assim como a medicina personalizada, depende cada vez mais de uma compreensão integral da imunogenética eritrocitária para oferecer um cuidado verdadeiramente seguro, ético e baseado em evidências (Daniels, 2013; Flegel, 2007).

4. CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que a diversidade antigênica eritrocitária humana é vastamente superior ao que se reconhece na prática clínica cotidiana. A partir dos dados da *International Society of Blood Transfusion* (ISBT) e do total de grupos sanguíneos reconhecidos, foi possível calcular um número teórico de mais de 4×10^{27} tipos sanguíneos possíveis (ISBT, 2024; Daniels, 2013).

Esse número reforça a complexidade imunogenética do sangue humano e revela a limitação dos modelos tradicionais baseados apenas nos sistemas ABO e Rh. A abordagem combinatória utilizada permitiu estimar a magnitude desse universo fenotípico, ainda que sob pressupostos idealizados (Feller, 1968; Grimbleby, 2017).

Foram desconsideradas interações epistáticas, desequilíbrios de ligação gênica e restrições populacionais, o que representa uma limitação metodológica. Além disso, o modelo não considerou variantes moleculares ainda não descritas ou com expressão fenotípica indefinida (Daniels, 2013).

Apesar disso, os resultados obtidos abrem caminhos para reflexões profundas sobre a prática transfusional, a genotipagem estendida e a medicina personalizada. Sugerem também a necessidade urgente de ampliar o acesso à tipagem molecular e à criação de bancos de dados imunogenéticos populacionais mais abrangentes (Reid, Lomas-Francis & Olsson, 2012; Silva Jr et al., 2011).

Futuras pesquisas podem incorporar dados de frequência alélica, simulações baseadas em populações reais e modelos probabilísticos mais refinados. O desafio não é apenas reconhecer essa diversidade, mas integrá-la efetivamente à rotina clínica, garantindo segurança transfusional e equidade terapêutica em um mundo geneticamente plural.

REFERÊNCIAS

ANSTEE, D. J. Blood groups and red cell antigens. In: ANSTEE, D. J. (Ed.). *Blood groups and red cell antigens*. 3. ed. Wiley-Blackwell, 2010. p. 1–25.

DANIELS, G. *Human blood groups*. 3. ed. Wiley-Blackwell, 2013.

FELLER, W. *An introduction to probability theory and its applications*. Vol. 1. 3. ed. Wiley, 1968.

FLEGEL, W. Red cell alloimmunization and blood transfusion practice. *British Journal of Haematology*, v. 136, n. 4, p. 559-569, 2007.

GRIMBLEBY, J. *Combinatorics: a guided tour*. Cambridge University Press, 2017.

INTERNATIONAL SOCIETY OF BLOOD TRANSFUSION – ISBT. *Current blood group antigen tables*. Disponível em: <https://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/current-blood-group-antigens/>. Acesso em: 26 jun. 2025.

LANDSTEINER, K. Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. *Wiener klinische Wochenschrift*, v. 14, p. 1132–1134, 1901.

REID, M. E.; LOMAS-FRANCIS, C.; OLSSON, M. L. *The blood group antigen factsbook*. 3. ed. Academic Press, 2012.

SILVA JR, W. A. da et al. Polimorfismos em genes de grupos sanguíneos e sua importância em transfusões: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 33, n. 3, p. 243-249, 2011.

WESTHOFF, C. M. The Rh blood group system in review: a new face for the next decade. *Transfusion*, v. 47, n. 2, p. 377–387, 2007.