v7.n11.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

POTENCIAL INFLUÊNCIA DO SISTEMA ABO NA ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DAS BASES GENÉTICAS E IMUNOLÓGICAS

POTENTIAL INFLUENCE OF THE ABO SYSTEM ON RED BLOOD CELL ALLOIMMUNIZATION: AN INTEGRATIVE REVIEW OF GENETIC AND IMMUNOLOGICAL BASES

POTENCIAL INFLUENCIA DEL SISTEMA ABO EN LA ALOINMUNIZACIÓN ERITROCITARIA: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA DE LAS BASES GENÉTICAS E INMUNOLÓGICAS

Juliano Gomes Barreto[1], João Gabriel Assis Toledo[2], Thaíssa Pacheco Rodrigues[3], Virgínia Liz Denadai[4], Rafaela Marques Coelho[5], Carlos Eduardo Tadokoro[6]

e7119096
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i11.9069

PUBLICADO: 11/2026

RESUMO

A aloimunização eritrocitária permanece um desafio terapêutico de alta complexidade na medicina transfusional contemporânea. Embora a compatibilidade ABO seja um padrão universal, sua influência na resposta imune a outros sistemas sanguíneos permanece pouco esclarecida. Objetivo: investigar o papel imunomodulador do sistema ABO na aloimunização eritrocitária, com ênfase em suas bases genéticas e na interação com o sistema Kidd. Método: revisão integrativa da literatura, com busca sistemática nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando descritores controlados (MeSH/DeCS) e operadores booleanos, complementada por varredura manual das referências (*snowballing*). Foram selecionados 32 artigos científicos e 10 obras técnico-científicas que discutem os mecanismos imunogenéticos da resposta humoral. Resultados: os polimorfismos genéticos do sistema ABO podem modular a resposta a antígenos não-ABO por mecanismos como competição antigênica e regulação por células T; o sistema Kidd, cujos antígenos exercem função fisiológica como transportadores de ureia (UT-B1), ilustra essa interação, sendo sua imunogenicidade influenciada pelo contexto ABO e pelo perfil HLA do receptor. Nenhum estudo primário identificado testou diretamente a associação entre fenótipos/genótipos ABO e a incidência de aloimunização contra antígenos não-ABO. Conclusão: os achados identificam plausibilidade biológica para possível participação do sistema ABO na modulação da aloimunização, porém não foram encontrados estudos primários capazes de demonstrar associação causal ou estatística direta; a compreensão desses mecanismos permanece fundamental para o desenvolvimento de estratégias transfusionais personalizadas, visando à maior segurança do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Aloimunização eritrocitária. Sistema ABO. Sistema Kidd. Imunomodulação. Transfusão. Bases genéticas.

[1] Farmacêutico-bioquímico do Hemocentro Regional de Campos dos Goytacazes, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil. Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha, ES, Brasil.
[2] Farmacêutico-bioquímico. Mestre em Bioquímica pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil.
[3] Bióloga. Doutoranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha, ES, Brasil.
[4] Pesquisadora associada ao Laboratório de Imunologia da Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha, ES, Brasil.
[5] Pesquisadora associada à Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha, ES, Brasil.
[6] Biólogo, doutor em Imunologia, professor titular e orientador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha, ES, Brasil.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

ABSTRACT
Red blood cell alloimmunization remains a highly complex therapeutic challenge in contemporary transfusion medicine. Although ABO compatibility is a universal standard, its influence on the immune response to other blood group systems remains poorly understood. Objective: to investigate the immunomodulatory role of the ABO system in red blood cell alloimmunization, with emphasis on its genetic basis and interaction with the Kidd system. Method: integrative literature review with a systematic search in PubMed, SciELO and LILACS databases, using controlled descriptors (MeSH/DeCS) and Boolean operators, complemented by manual reference screening (snowballing). A total of 32 scientific articles and 10 technical-scientific works discussing the immunogenetic mechanisms of the humoral response were selected. Results: genetic polymorphisms of the ABO system may modulate the response to non-ABO antigens through mechanisms such as antigenic competition and T-cell regulation; the Kidd system, whose antigens exert a physiological function as urea transporters (UT-B1), illustrates this interaction, with its immunogenicity influenced by the ABO context and the recipient's HLA profile. No primary study identified directly tested the association between ABO phenotypes/genotypes and the incidence of alloimmunization against non-ABO antigens. Conclusion: the findings identify biological plausibility for a possible role of the ABO system in modulating alloimmunization; however, no primary studies capable of demonstrating a direct causal or statistical association were found. Understanding these mechanisms remains essential for developing personalized transfusion strategies aimed at greater patient safety.

KEYWORDS: *Red blood cell alloimmunization. ABO blood group system. Kidd blood group system. Immunomodulation. Blood transfusion. Genetic basis.*

RESUMEN
La aloinmunización eritrocitaria sigue siendo un desafío terapéutico de alta complejidad en la medicina transfusional contemporánea. Aunque la compatibilidad ABO es un estándar universal, su influencia en la respuesta inmunitaria a otros sistemas sanguíneos sigue siendo poco conocida. Objetivo: investigar el papel inmunomodulador del sistema ABO en la aloinmunización eritrocitaria, con énfasis en sus bases genéticas y en la interacción con el sistema Kidd. Método: revisión integrativa de la literatura, con búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, SciELO y LILACS, utilizando descriptores controlados (MeSH/DeCS) y operadores booleanos, complementada con revisión manual de referencias (snowballing). Se seleccionaron 32 artículos científicos y 10 obras técnico-científicas que discuten los mecanismos inmunogenéticos de la respuesta humoral. Resultados: los polimorfismos genéticos del sistema ABO pueden modular la respuesta a antígenos no-ABO mediante mecanismos como la competencia antigénica y la regulación por células T; el sistema Kidd, cuyos antígenos ejercen función fisiológica como transportadores de urea (UT-B1), ilustra esta interacción, siendo su inmunogenicidad influenciada por el contexto ABO y el perfil HLA del receptor. Ningún estudio primario identificado probó directamente la asociación entre fenotipos/genotipos ABO y la incidencia de aloinmunización contra antígenos no-ABO. Conclusión: los hallazgos identifican plausibilidad biológica para una posible participación del sistema ABO en la modulación de la aloinmunización; sin embargo, no se encontraron estudios primarios capaces de demostrar asociación causal o estadística directa. La comprensión de estos mecanismos sigue siendo fundamental para el desarrollo de estrategias transfusionales personalizadas orientadas a una mayor seguridad del paciente.

PALABRAS CLAVE*: Aloinmunización eritrocitaria. Sistema ABO. Sistema Kidd. Inmunomodulación. Transfusión. Bases genéticas.*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

INTRODUÇÃO

A terapia transfusional é componente indispensável da medicina moderna, sustentando desde intervenções cirúrgicas complexas até o manejo de doenças hematológicas crônicas. Sua segurança e eficácia dependem fundamentalmente da compatibilidade imunológica entre doador e receptor. Embora a seleção de unidades compatíveis no sistema ABO seja prática universalmente estabelecida, a proeminência histórica e imunológica desse sistema frequentemente ofusca a complexa paisagem imunológica de outros antígenos eritrocitários. Nesse contexto, a aloimunização eritrocitária persiste como desafio clínico significativo: condição frequente que eleva a morbimortalidade em pacientes idosos e crônicos, tornando a fenotipagem eritrocitária estendida (especialmente para os sistemas Rh e Kell) diretriz essencial para mitigar reações hemolíticas tardias e otimizar a segurança terapêutica (CARLOTTO *et al.*, 2020).

A aloimunização ocorre quando o sistema imunológico de um receptor de transfusão ou de uma gestante é exposto a antígenos eritrocitários estranhos ao seu organismo, desencadeando a produção de aloanticorpos específicos (SIRIANNI *et al.*, 2022). Apesar de frequentemente assintomática, pode comprometer a eficácia de transfusões futuras, dificultar a identificação de unidades compatíveis, precipitar reações hemolíticas transfusionais graves e causar a doença hemolítica fetal e neonatal (DHFN). No início do século XX, Karl Landsteiner demonstrou que o sangue poderia ser dividido em grupos, marcando a descoberta do primeiro sistema de grupos sanguíneos, o ABO (DEAN, 2005). Desde então, foram descritos mais de 40 sistemas de grupos sanguíneos, e o sistema ABO mantém posição singular: sua elevada imunogenicidade, decorrente da presença natural de anticorpos anti-A e anti-B em indivíduos que não expressam os antígenos correspondentes, impõe a transfusão compatível como princípio irrenunciável da hemoterapia.

A resposta imune humoral contra antígenos eritrocitários é influenciada por polimorfismos alélicos específicos no complexo principal de histocompatibilidade; evidências sugerem que os alelos *HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*15* e *HLA-DQB1*03* atuam como moduladores de risco na produção de anticorpos contra sistemas como Rh, Kell e Duffy (WONG; LAI; JACKSON, 2022b). Nesse cenário, surge uma questão científica de profunda relevância: a resposta imune a antígenos de sistemas como Rh, Kell, Kidd ou Duffy é um evento imunologicamente isolado ou pode ser modulada, suprimida ou amplificada, pelo contexto antigênico ABO do receptor? Como hipótese formulada pelos autores desta revisão — e não como conceito estabelecido na literatura —, propõe-se a existência de mecanismos de imunomodulação cruzada, nos quais a exposição ou compatibilidade com antígenos ABO

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

poderia influenciar a apresentação antigênica, a ativação de linfócitos T auxiliares (CD4+) ou o equilíbrio das populações de células T reguladoras (Tregs), alterando a suscetibilidade a antígenos menos imunogênicos.

Sistemas como o Kidd exemplificam a urgência dessa investigação. Anticorpos anti-Jka e anti-Jkb são notórios por sua evanescência e associação com reações hemolíticas transfusionais tardias graves, representando desafio diagnóstico e de manejo clínico. Compreender se a imunogenicidade do sistema Kidd é influenciada pelo perfil antigênico do sistema ABO poderia revelar marcadores de risco individuais e fundamentar estratégias de triagem estratificada. Além disso, as bases genéticas que governam a síntese dos antígenos ABO, e polimorfismos específicos nos genes *ABO*, *FUT1* e *FUT2*, oferecem substrato molecular concreto para investigar essa modulação, integrando a genética do receptor à sua resposta imune humoral (GIRELLO; KUHN, 2016).

Justifica-se, portanto, uma revisão integrativa e crítica que transcenda a descrição fragmentada disponível na literatura: consolidar o conhecimento sobre as bases genéticas dos sistemas sanguíneos envolvidos, analisar as evidências, ou a falta delas, que conectam o fenótipo/genótipo ABO à incidência de aloimunização contra outros sistemas e explorar os potenciais mecanismos imunológicos subjacentes a essa interação. Diante dessas incógnitas, esta revisão integrativa tem como objetivo geral agregar e analisar criticamente as evidências científicas existentes sobre a relação entre o sistema ABO e a aloimunização eritrocitária. Como objetivos específicos, busca-se: (i) explorar as bases genéticas e bioquímicas que fundamentam essa possível modulação; (ii) caracterizar o papel do HLA na resposta imune contra antígenos eritrocitários; (iii) descrever a imunogenicidade e as implicações clínicas do sistema Kidd; e (iv) identificar lacunas na literatura que justifiquem novas investigações sobre a interação ABO-Kidd.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Bases genéticas e bioquímicas do sistema ABO

A determinação dos antígenos ABO é governada por um gene localizado no cromossomo 9 (9q34.2) que codifica glicosiltransferases específicas, apresentando três alelos principais (A, B e O). Enquanto os alelos A e B especificam enzimas funcionais que sintetizam os antígenos A e B, respectivamente, o alelo O geralmente codifica uma enzima inativa (DEAN, 2005; AABB, 2023). A diferença molecular entre os alelos A e B decorre de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) que culminam em enzimas com variação de quatro aminoácidos. O alelo O tipicamente origina proteína truncada ou não funcional, incapaz de modificar o antígeno precursor H,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

resultando no fenótipo do grupo O (DEAN, 2005). Conforme Harmening (2019), uma deleção de um único par de bases no gene que codifica a transferase do grupo A resulta em mutação de *frameshift* que leva a proteína não funcional, fenotipicamente expressa como grupo O.

O antígeno H é o precursor de ambos os antígenos A e B; assim, a quantidade de antígeno H nas hemácias depende do grupo ABO do indivíduo (AABB, 2023). A expressão dos genes ABO depende da ação do gene H (*FUT1*), localizado no cromossomo 19 (19q13.33), presente em 99,99% da população sob a forma homozigota HH ou heterozigota Hh (GIRELLO; KUHN, 2016). A forma hh é rara e dá origem ao fenótipo Bombay (Oh), caracterizado pela ausência total de H, o que impede a expressão dos antígenos A ou B, independentemente do genótipo ABO (STORRY; OLSSON, 2009; DANIELS, 2013). O fenótipo Bombay clássico é produzido por indivíduos hh/sese (não secretores), que não apresentam antígenos ABO e H nem nos eritrócitos nem em substâncias solúveis; nesses indivíduos, encontram-se no soro e/ou plasma anticorpos anti-H reativos a 37°C e hemolíticos, clinicamente relevantes em contexto transfusional (GIRELLO; KUHN, 2016).

Os determinantes antigênicos do sistema ABO são carboidratos complexos, considerados produtos gênicos secundários: os genes no *locus* 9q34.1-q34.2 não sintetizam os antígenos diretamente, mas codificam glicosiltransferases que catalisam a adição de açúcares imunodominantes a uma substância precursora comum (VIZZONI; COTIAS, 2013). O processo segue cascata enzimática bem estabelecida: (i) o gene H especifica uma 2-α-fucosiltransferase, que adiciona fucose ao precursor, formando o antígeno H; (ii) o gene A codifica uma N-acetilgalactosaminiltransferase que adiciona N-acetilgalactosamina ao H, gerando o antígeno A; (iii) o gene B determina uma galactosiltransferase que adiciona galactose ao H, originando o antígeno B (GIRELLO; KUHN, 2016). A Figura 1 ilustra essa cascata enzimática de síntese dos antígenos do sistema ABO.

Os antígenos do sistema ABO não estão restritos à membrana eritrocitária, sendo encontrados na saliva e nos líquidos biológicos de indivíduos que apresentam o gene secretor (*FUT2*), bem como na maioria das células epiteliais e endoteliais; sua presença nos linfócitos e nas plaquetas decorre primariamente de absorção a partir do plasma (OLIVEIRA; RIBEIRO; VIZZONI, 2013).

1.2. Estrutura molecular dos antígenos eritrocitários

Os antígenos de grupos sanguíneos eritrocitários são estruturas polimórficas e hereditárias, compostas por carboidratos ou proteínas, localizadas na superfície da membrana do glóbulo vermelho, categorizadas em mais de 300 antígenos organizados em mais de 40

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

sistemas de grupos sanguíneos. As estruturas portadoras incluem proteínas transmembrana integrais, proteínas ligadas por glicosilfosfatidilinositol (GPI), carboidratos ligados a proteínas ou lipídios e proteínas adsorvidas do plasma (WESTHOFF; STORRY; SHAZ, 2018). Dentre os 19 antígenos existentes nos sistemas ABO, P1PK, Lewis (LE), H, I, GLOB, FORS e SID, todos são definidos por epítopos de carboidratos imunodominantes em glicoproteínas e glicolipídios, cuja síntese depende de glicosiltransferases encontradas principalmente no complexo de Golgi, responsáveis por adicionar açúcares específicos, em sequência e ligação estereoquímica particular, às cadeias de oligossacarídeos em formação (PAULSON; COLLEY, 1989; HANSEN *et al.*, 2010).

1.3. O papel do HLA na resposta imune contra antígenos eritrocitários

Os genes do MHC determinam os antígenos de leucócitos humanos (HLA) presentes nos leucócitos e em outras células, sendo conhecidos como determinantes primários da rejeição de enxertos de tecidos (HARMENING, 2019). Em humanos, o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) é denominado sistema HLA e está localizado no cromossomo 6, com genes classificados em classes I e II, as mais relevantes para o processamento e a apresentação de antígenos ao sistema imune adaptativo (OLIVEIRA; RIBEIRO; VIZZONI, 2013). As moléculas de classe II, presentes principalmente na superfície das células apresentadoras de antígenos profissionais, são reconhecidas pelos receptores de células T (TCR) dos linfócitos T CD4+. No contexto da aloimunização eritrocitária, moléculas HLA de classe II apresentam peptídeos derivados de antígenos de hemácias alogênicas aos linfócitos T CD4+, cuja ativação é passo crucial para a produção de aloanticorpos pelas células B; evidências indicam que a herança de alelos HLA específicos pode modular esse processo, conferindo maior ou menor suscetibilidade à aloimunização (WONG *et al.*, 2022a).

Os antígenos das membranas celulares, como os de histocompatibilidade (HLA) e os de grupos sanguíneos eritrocitários (em particular Rh, Kell, Duffy e Kidd), estão entre os antígenos mais imunogênicos da espécie humana (GIRELLO; KUHN, 2016). Na hemoterapia, a incompatibilidade HLA entre doador e receptor pode levar à aloimunização, resultando em aloanticorpos que causam complicações transfusionais, como reação febril não hemolítica, refratariedade plaquetária e lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI). Estudos associam polimorfismos de *HLA-DRB1* a respostas aloimunes específicas contra antígenos como Duffy, Kell, Diego e Kidd (NOIZAT-PIRENNE *et al.*, 2006; CHIARONI *et al.*, 2006; RAOS *et al.*, 2019; WONG *et al.*, 2022a). Achado particularmente relevante é que a variante *HLA-DRB1*04* mostrou forte associação com a produção de anticorpos anti-Fya, estando presente

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

em 100% dos indivíduos aloimunizados com esse anticorpo em dois estudos, comparado a apenas 12-19% nos controles (WONG *et al.*, 2022a).

1.4. O sistema Kidd: genética, fenótipos e função

O sistema Kidd é bioquimicamente definido pela expressão dos antígenos Jk1 e Jk2, derivados da atividade dos alelos codominantes *Jka* e *Jkb* localizados no gene *SLC14A1* (ARES *et al.*, 2024). Os antígenos Jka e Jkb são determinados por polimorfismos no gene *SLC14A1* (ou *JK*), localizado no cromossomo 18 (18q12.3), que codifica glicoproteína integral de membrana funcionando como canal transportador de ureia (UT-B1) nos eritrócitos. Uma diferença de um único nucleotídeo entre os alelos *JK*01* e *JK*02* resulta em substituição aminoacídica (Asp280Asn) que define a especificidade Jka ou Jkb (AABB, 2023; WESTHOFF; STORRY; SHAZ, 2018). A proteína Kidd é uma proteína multipassagem com 10 domínios transmembrana e 389 aminoácidos (WESTHOFF; STORRY; SHAZ, 2018). Os principais fenótipos são Jk(a+b−), Jk(a−b+), Jk(a+b+) e Jk(a−b−); o fenótipo nulo Jk(a−b−) é raro, não possui os antígenos Jka, Jkb e Jk3 (MAHESHWARI; ZUBAIR, 2025), é mais comum em indivíduos orientais e está sujeito à resposta imune com produção de anticorpo anti-Jk3, que reage com hemácias Jk(a+) e/ou Jk(b+) (GIRELLO; KUHN, 2016). Os antígenos Kidd são herdados de forma codominante, com expressão de ambos os alelos (HARMENING, 2019). A Tabela 1 apresenta a frequência dos fenótipos Kidd por grupo étnico.

A proteína Kidd atua como transportadora de ureia, desempenhando papel crucial na estabilidade osmótica e na deformabilidade do eritrócito (GIRELLO; KUHN, 2016). Sua principal função é facilitar o transporte de ureia, e sua ausência está associada a capacidade reduzida de concentrar urina, embora não cause síndrome clínica manifesta (WESTHOFF; STORRY; SHAZ, 2018). A expressão do transportador inicia-se precocemente na vida fetal, e sua ausência está associada a alterações funcionais significativas, como resistência à lise por ureia e defeitos na concentração urinária (GIRELLO; KUHN, 2016). Além dos eritrócitos e do rim, o transportador Kidd é encontrado no cérebro, coração, pâncreas, próstata, bexiga, testículos e cólon (OLIVES *et al.*, 1996).

Os anticorpos anti-Jka são responsáveis por aproximadamente um terço dos casos de reação transfusional hemolítica tardia (RTH). Apesar da capacidade de causar reações graves, o anti-Jka raramente causa DHFN e, quando o faz, geralmente de forma branda (WESTHOFF; STORRY; SHAZ, 2018). Os anticorpos Kidd são tipicamente formados em resposta à transfusão ou à gravidez, sendo os aloanticorpos anti-Jka mais comuns que os anti-Jkb. São detectados mais frequentemente dentro de um mês após a transfusão, mas seus títulos diminuem com

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

rapidez e por vezes tornam-se indetectáveis após três meses, podendo apresentar resposta anamnéstica exacerbada quando ressensibilizados (KIM *et al.*, 2005; SCHONEWILLE *et al.*, 2006). Dentre os sistemas eritrocitários, o sistema Kidd (JK) exige monitoramento rigoroso devido ao elevado risco de precipitar reações transfusionais graves (LAWICKI; COVIN; POWERS, 2017).

1.5. A glicoproteína JK e o transporte de ureia

A glicoproteína JK, também identificada como transportador de ureia UT-B1, tem como principal função biológica mediar o fluxo passivo e bidirecional de ureia através da membrana dos eritrócitos (AABB, 2023). Em contexto renal, quando os eritrócitos passam pela medula renal, ambiente hiperosmótico rico em ureia, o transportador JK permite a rápida entrada de ureia nas células, impedindo que sofram retração osmótica; ao deixarem a medula, a ureia é rapidamente liberada, auxiliando na manutenção do gradiente corticomedular. Sem esse transportador, os eritrócitos podem ser expostos a acentuadas diferenças osmóticas, causando lise hipertônica ou edema hipotônico (MACEY; YOUSEF, 1988). Evidências experimentais demonstraram que oócitos expressando UT-B exibiram captação significativa de ureia radiomarcada, inibida por floretina e por mutações nos resíduos de treonina do canal, confirmando o papel de UT-B no transporte de ureia (PINA-LOPES *et al.*, 2025). A relevância fisiológica do transportador é confirmada no fenótipo nulo Jk(a−b−): indivíduos com esse perfil fenotípico não expressam a glicoproteína JK e suas células não são lisadas pela ureia 2 M, exibindo menor capacidade de concentrar urina (AABB, 2023).

1.6. A aloimunização contra antígenos eritrocitários

A aloimunização contra antígenos eritrocitários é uma resposta imune humoral desencadeada pela exposição a antígenos ausentes nas hemácias do receptor, mas presentes nas hemácias do doador. Essa resposta envolve a ativação de linfócitos T CD4+, que medeiam a diferenciação de células B e a produção de aloanticorpos específicos, processo restrito por moléculas do sistema HLA de classe II (WONG; LAI; JACKSON, 2022b; PEDINI; CHIARONI; PICARD, 2025). No contexto gestacional, a exposição materna a certos aloantígenos pode culminar na formação de anticorpos IgG que atravessam a barreira placentária, comprometendo o feto (ARES *et al.*, 2024); a reexposição a antígenos eritrocitários estranhos gera resposta imune secundária robusta e acelerada, dependente da memória imunológica (PEDINI; CHIARONI; PICARD, 2025).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A incidência de aloimunização eritrocitária varia entre 1% e 35%, a depender da população estudada, da carga transfusional e da disparidade antigênica étnica entre doadores e receptores (ABDULLAH, 2023). Anticorpos contra antígenos do sistema Rh são responsáveis por mais de 50% dos casos de aloimunização e associam-se com frequência a reações hemolíticas tardias (CHOU, 2020). Em pacientes hepatopatas crônicos, a prevalência situa-se entre 5,4% e 7,4%, com predomínio de anticorpos anti-E (ABDULLAH, 2023). Na África Subsaariana, a taxa varia entre 2,6% e 18,8%, com patamares superiores em pacientes com doença falciforme (OKELLO *et al.*, 2023). Em coortes de doença falciforme, a prevalência varia de 19% a 62,5%, impulsionada pela disparidade antigênica e pelo estado inflamatório crônico que amplifica a apresentação antigênica por células dendríticas (DINARDO *et al.*, 2021). Em estudo com falciformes em Uganda, observou-se taxa de 6,1%, associada à homogeneidade racial e menor carga transfusional média (NATUKUNDA *et al.*, 2010).

A inflamação crônica associada à hemólise e liberação de heme livre atua como padrão molecular associado a dano (DAMP), quebrando a tolerância periférica e favorecendo a aloimunização (PIRENNE, 2023). Variáveis do doador e do receptor, incluindo o estado inflamatório no momento da transfusão, histórico prévio de aloanticorpos e variantes genéticas do sistema Rh, modulam decisivamente a resposta imune (TORMEY; HENDRICKSON, 2019).

Pacientes transfundidos durante episódios de síndrome torácica aguda apresentam risco marcadamente elevado de síntese de novos aloanticorpos (LINDER; CHOU, 2021). O uso regular de hidroxiureia na anemia falciforme reduz a necessidade transfusional e a frequência de eventos vaso-oclusivos, mitigando indiretamente a taxa de aloimunização (LOBO *et al.*, 2024).

Com a imunoprofilaxia anti-D consolidada, sistemas como Kell, Kidd e Duffy assumiram relevância clínica crescente na etiologia da doença hemolítica perinatal (KARIM; MOIZ; KAMRAN, 2015; ARES *et al.*, 2024). No cenário epidemiológico brasileiro, os aloanticorpos mais comuns incluem anti-E, anti-D, anti-K, anti-C, anti-c, anti-M, anti-Dia e anti-Jka (FERRO *et al.*, 2025). Em coortes falciformes brasileiras, a prevalência de anti-Jka atinge 4,0%, consolidando o sistema Kidd como alvo frequente de resposta humoral (MURAO; VIANA, 2005).

1.7. Implicações clínicas dos anticorpos Kidd

Evidências clínicas demonstram que os anticorpos direcionados aos antígenos Kidd podem mediar episódios severos de rejeição aguda e hiperaguda em transplantes renais, fenômeno decorrente da expressão constitutiva da proteína UT-B1 no endotélio tubular e capilar renal (BARROS, 2017). Casos de incompatibilidade para antígenos Kidd entre doador e receptor

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

correlacionam-se com maior intensidade de inflamação intersticial e disfunção do enxerto renal (HOLT *et al.*, 2020).

2. METODOLOGIA

2.1. Desenho do estudo

O presente estudo delineou-se como uma revisão integrativa da literatura, de caráter exploratório-descritivo, conduzida mediante diretrizes metodológicas estruturadas de identificação, seleção, análise e síntese das evidências disponíveis. A escolha desse método possibilitou a integração de resultados provenientes de diferentes delineamentos de pesquisa, permitindo a análise conjunta de evidências observacionais, experimentais, genômicas e técnico-científicas relacionadas à imunobiologia dos grupos sanguíneos.

A revisão teve como foco a análise das evidências disponíveis acerca da relação entre o sistema ABO e a aloimunização contra antígenos eritrocitários, com ênfase no sistema Kidd, contemplando aspectos genéticos, imunológicos e bioquímicos potencialmente envolvidos nesse processo.

2.2. Estratégia e procedimentos de busca

A busca bibliográfica foi realizada entre maio e outubro de 2025 nas bases eletrônicas PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

A estratégia de busca foi estruturada a partir da combinação de descritores controlados, identificados nos vocabulários Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), associados a termos livres relacionados ao objeto de estudo. Os termos foram combinados mediante os operadores booleanos AND e OR, considerando as particularidades de indexação e sintaxe de cada base de dados.

Foram utilizados, em português e inglês, os seguintes conceitos de busca: aloimunização eritrocitária (Red Blood Cell Alloimmunization), sistema ABO (ABO System), sistema Kidd (Kidd System), imunomodulação (Immunomodulation), transfusão (Transfusion) e bases genéticas (Genetic Basis).

As estratégias completas de busca, adaptadas individualmente para cada base de dados conforme sua plataforma de pesquisa, vocabulário controlado e campos de recuperação, estão apresentadas no Quadro 1.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Quadro 1. Estratégias completas de busca por base de dados

Dados	Estratégia de busca	Campos	Período
PubMed/MEDLINE	*("Erythrocyte Alloimmunization"[MeSH]* OR *"Red Blood Cell Alloimmunization"[tiab]* OR *alloimmunization[tiab])* AND *("ABO Blood-Group System"[MeSH]* OR *ABO[tiab]* OR *"Kidd blood group system"[tiab] OR Kidd[tiab])* AND *("Immunomodulation"[MeSH]* OR *immunomodulation[tiab]* OR *"Blood Transfusion"[MeSH]* OR *transfusion[tiab])*	MeSH, título/resumo (tiab)	Maio a outubro de 2025
SciELO	("aloimunização" OR *"alloimmunization")* AND ("sistema ABO" OR "ABO *system*" OR "sistema Kidd" OR "*Kidd system*") AND ("imunomodulação" OR "immunomodulation" OR "transfusão" OR "transfusion")	Título, resumo e palavras-chave	Maio a outubro de 2025
LILACS	(aloimunização OR *alloimmunization*) AND (sistema ABO OR ABO OR sistema Kidd OR Kidd) AND (imunomodulação OR transfusão)	Título, resumo e descritores DeCS	Maio a outubro de 2025

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

Não foi estabelecido limite temporal prévio para a recuperação dos estudos, buscando-se contemplar tanto evidências clássicas quanto publicações contemporâneas relacionadas aos sistemas sanguíneos investigados. Foram consideradas publicações nos idiomas português e inglês.

A busca eletrônica foi complementada por meio da técnica de *snowballing*, mediante análise das listas de referências dos estudos recuperados e considerados pertinentes ao objeto da revisão. Essa etapa teve como finalidade identificar publicações potencialmente relevantes que não haviam sido recuperadas diretamente pelas estratégias de busca eletrônica. As referências identificadas por essa abordagem foram submetidas aos mesmos critérios de elegibilidade aplicados aos estudos recuperados nas bases de dados.

Adicionalmente, integraram o escopo de análise manuais técnicos internacionais e livros-texto de referência em imuno-hematologia e genética de grupos sanguíneos, incluindo o *AABB Technical Manual*, Daniels, Harmening, Girello e Kuhn e Reid *et al.* Essas fontes foram utilizadas como suporte técnico e conceitual para a interpretação dos achados, não sendo consideradas equivalentes aos estudos primários incluídos na síntese da revisão.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2.3. Critérios de seleção e elegibilidade

O processo de seleção ocorreu em etapas sucessivas, compreendendo a identificação dos registros, a triagem por título e resumo, a avaliação de elegibilidade mediante leitura do texto completo e a inclusão dos estudos na síntese final.

Inicialmente, foram identificados 1.550 registros por meio das estratégias de busca nas bases eletrônicas selecionadas. Como estratégia complementar, foi realizada busca por *snowballing*, mediante análise das listas de referências dos artigos recuperados, resultando na identificação e avaliação de 35 artigos potencialmente relevantes. Os registros identificados por ambas as estratégias foram considerados no processo de seleção, totalizando 201 artigos encaminhados para leitura na íntegra.

A elegibilidade dos estudos foi determinada mediante aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Após a avaliação dos textos completos, 169 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, resultando em 32 estudos incluídos na síntese qualitativa.

Os motivos de exclusão na etapa de avaliação do texto completo compreenderam ausência de relação direta com o objetivo da revisão; população ou contexto incompatível com a questão investigada; ausência de dados pertinentes aos sistemas ABO ou Kidd e/ou à aloimunização eritrocitária; delineamento incompatível com os critérios estabelecidos; ausência de dados primários relevantes; e insuficiência metodológica para interpretação dos resultados.

O processo de identificação, triagem, avaliação de elegibilidade e inclusão dos estudos está apresentado no fluxograma de seleção (Figura 2).

2.4. Extração e síntese dos dados

A extração dos dados dos estudos incluídos foi realizada de forma padronizada, contemplando autoria, ano de publicação, país de realização, delineamento metodológico, características e tamanho da população estudada, métodos de genotipagem e/ou fenotipagem empregados, principais desfechos imuno-hematológicos e conclusões relacionadas aos mecanismos investigados.

Os achados foram organizados por meio de categorização temática e submetidos à análise crítica qualitativa, considerando quatro eixos principais: (1) bases genéticas dos sistemas ABO e Kidd; (2) possíveis mecanismos de modulação da resposta imune associados à apresentação antigênica por HLA de classe II; (3) imunobiologia e relevância clínica do sistema Kidd; e (4) evidências relacionadas à hipótese de possível imunomodulação cruzada associada ao sistema ABO.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A hipótese de imunomodulação cruzada foi analisada de forma exploratória, considerando a disponibilidade, consistência e convergência das evidências identificadas. Dessa forma, a revisão não pressupõe a existência de uma relação causal estabelecida entre os sistemas ABO e Kidd, mas busca avaliar criticamente os achados que possam fornecer suporte, contraposição ou fundamentação para essa hipótese, bem como identificar lacunas que possam orientar investigações futuras.

2.5. Avaliação da qualidade metodológica e processo de revisão

A triagem por título e resumo, a avaliação de elegibilidade mediante leitura integral e a extração de dados foram conduzidas por [N] revisores de forma independente, com resolução de divergências por consenso [e arbitragem por terceiro revisor, quando necessário].

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Fluxo de levantamento bibliográfico

A busca inicial nas bases eletrônicas totalizou 1.550 registros (LILACS: n = 383; SciELO: n = 682; PubMed: n = 485). Após triagem técnica de títulos, resumos e remoção de registros em duplicidade, selecionaram-se 201 artigos para leitura integral de mérito. Aplicados os critérios de elegibilidade, 32 artigos científicos preencheram integralmente os requisitos para inclusão nesta síntese integrativa.

3.2. Composição do referencial utilizado

O *corpus* documental final compreendeu 42 obras de referência: 32 artigos científicos indexados em periódicos especializados (tais como *Transfusion*, *Blood*, *British Journal of Haematology*, *Transfusion Medicine Reviews* e *Hematologia, Transfusão e Terapia Celular*) e 10 obras técnico-científicas de referência internacional e nacional (manuais da AABB, obras de Daniels, Harmening, Girello e Kuhn, Reid *et al.* e compêndios oficiais NCBI Bookshelf e StatPearls).

3.3. Síntese dos estudos e fontes de apoio: evidências e lacunas

A compilação dos principais estudos e fontes de apoio extraídos durante a revisão está disposta na Tabela 2, categorizada pelos eixos de investigação imuno-hematológica e classificada quanto ao tipo de evidência.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A análise crítica da Tabela 2 revela que nenhum estudo primário identificado testou diretamente, mediante delineamento analítico específico, se genótipos ou fenótipos ABO alteram o risco de aloimunização contra antígenos não-ABO, em especial do sistema Kidd. Estudos descritivos de prevalência que incluíram o sistema ABO entre as variáveis analisadas, como Ferro *et al.* (2025), não foram concebidos para avaliar a hipótese de modulação ABO–aloimunização não-ABO, o que preserva a distinção entre associação epidemiológica descritiva e teste analítico direto da hipótese. Os trabalhos convergem na descrição epidemiológica global, na caracterização de alelos HLA restritores ou na influência de gatilhos inflamatórios sistêmicos. Contudo, dados como a marcante associação de *HLA-DRB1*04* com respostas anti-Fya e anti-Jka (NOIZAT-PIRENNE *et al.*, 2006; WONG *et al.*, 2022a) não foram contextualizados sob o prisma da diversidade ABO do hospedeiro, confirmando a existência de uma expressiva lacuna científica.

3.4. A interação molecular e imunogenética entre os sistemas ABO e Kidd

A aloimunização eritrocitária resulta de uma complexa rede de regulação genômica e molecular (SIRIANNI *et al.*, 2022). O sistema ABO, estruturado em produtos gênicos secundários sintetizados por glicosiltransferases no *locus* 9q34.1-q34.2 (VIZZONI; COTIAS, 2013), estabelece uma densa camada de carboidratos na superfície eritrocitária. Indivíduos do grupo O expressam quantidade máxima de antígeno H precursor em razão da ausência de enzimas funcionais capazes de adicionar açúcares terminais (AABB, 2023). Essa configuração de membrana pode alterar a acessibilidade espacial e o processamento proteolítico de antígenos proteicos vizinhos, como a glicoproteína JK (transportador UT-B1), influenciando sua apresentação antigênica.

O reconhecimento imune depende da apresentação de fragmentos peptídicos pelas moléculas de HLA de classe II aos linfócitos T CD4+ (PEDINI; CHIARONI; PICARD, 2025). Como variantes específicas como *HLA-DRB1*04* predispõem à formação de aloanticorpos anti-Jka (WONG *et al.*, 2022a; RAOS *et al.*, 2019), a densidade e o microambiente conformacional gerados pelos carboidratos ABO poderiam, hipoteticamente, atuar como moduladores biofísicos da sinapse imunológica, elevando ou reduzindo a eficiência da resposta celular auxiliar T dependente. Ressalte-se que essa proposição é especulativa, formulada por extrapolação de mecanismos indiretos, e carece de demonstração experimental direta na interação ABO–Kidd.

Ademais, o sistema Kidd impõe riscos clínicos substanciais pela evanescência de seus títulos de anticorpos, os quais declinam rapidamente para níveis indetectáveis sem perder a capacidade anamnéstica de deflagrar reações hemolíticas graves na reexposição

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

(SCHONEWILLE *et al.*, 2006; LAWICKI; COVIN; POWERS, 2017). A elevada prevalência de anti-Jka descrita na população brasileira (MURAO; VIANA, 2005; FERRO *et al.*, 2025) reforça a premência de compreender se genótipos do sistema ABO exercem influência direta na estabilidade humoral ou na persistência desses clones de células B de memória.

3.5. Integração: a hipótese de imunomodulação cruzada

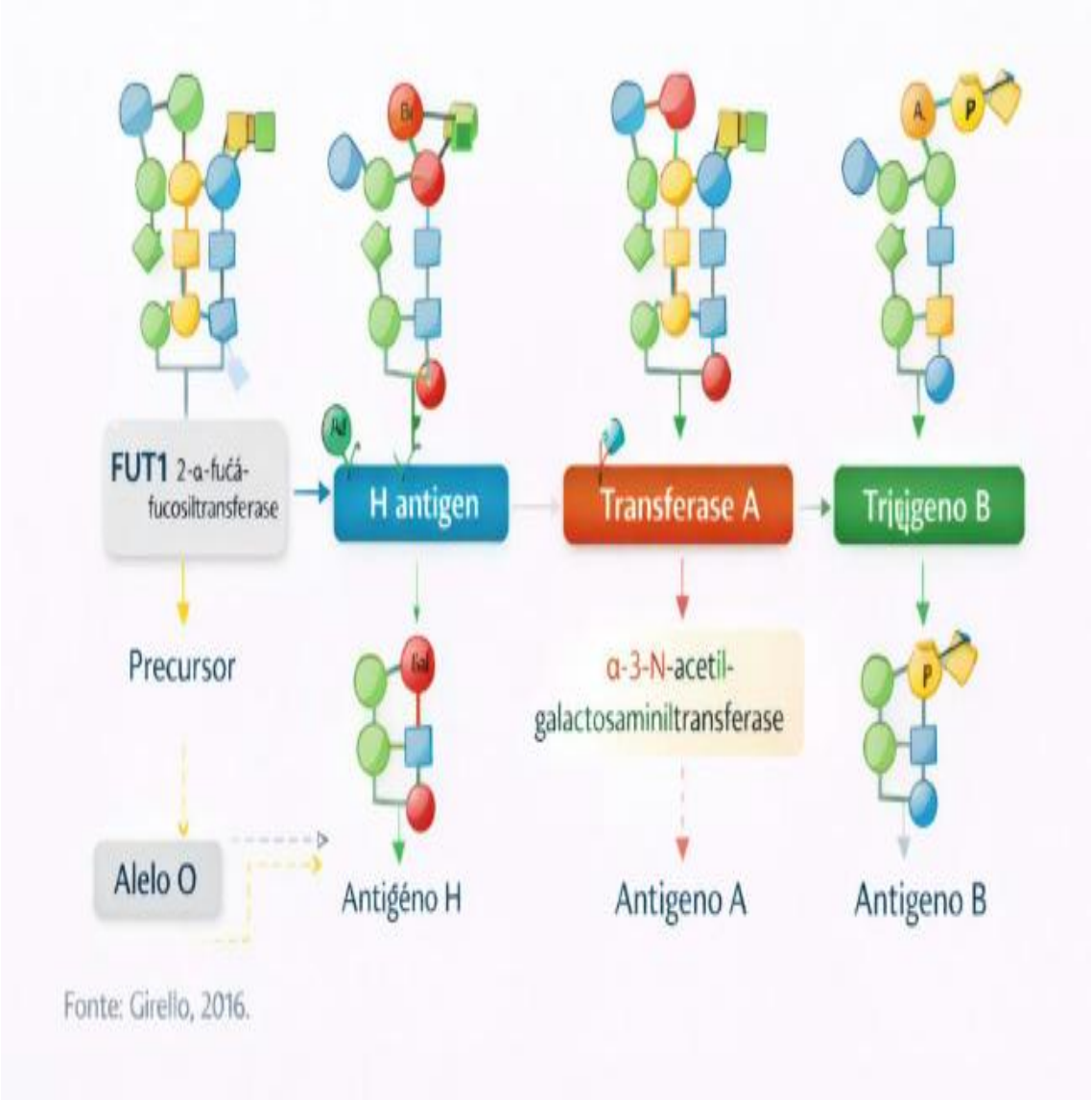
Diante da ausência de estudos primários direcionados, postula-se a hipótese da imunomodulação cruzada exercida pelo sistema ABO. Sob esse modelo, a presença ou ausência de transferases funcionais A e B e os níveis basais de anticorpos naturais (anti-A e anti-B) podem modular a taxa de depuração de hemocomponentes transfundidos e influenciar o recrutamento de células apresentadoras de antígenos e células T reguladoras (Tregs).

Em pacientes sob estresse inflamatório crônico, como na anemia falciforme, em que DAMPs derivados de hemólise estimulam a quebra de tolerância imune (PIRENNE, 2023; DINARDO *et al.*, 2021), a modulação ABO pode atuar como um cofator crítico que determina quais receptores desenvolverão aloanticorpos secundários. A incorporação do perfil ABO e da genotipagem estendida em escores preditivos poderá contribuir, caso sua utilidade preditiva seja demonstrada, para uma prática hemoterápica de precisão, prevenindo complicações imunológicas graves (TORMEY; HENDRICKSON, 2019).

Como proposta de hipótese operacional testável: em coortes prospectivas de receptores politransfundidos, indivíduos do grupo O (variável de exposição: fenótipo ABO e status secretor FUT2) apresentariam maior incidência cumulativa de aloanticorpos não-ABO (desfecho primário: soroconversão para aloanticorpos, com destaque para anti-Jka/Jkb, confirmada por fenotipagem e titulação) em comparação aos grupos A, B e AB, após ajuste para potenciais confundidores — número de unidades transfundidas, estado inflamatório basal, alelos HLA-DRB1 restritores, ancestralidade genética e indicação transfusional —, em análise de regressão de riscos proporcionais.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 1. Biossíntese dos antígenos ABO e H nos eritroblastos

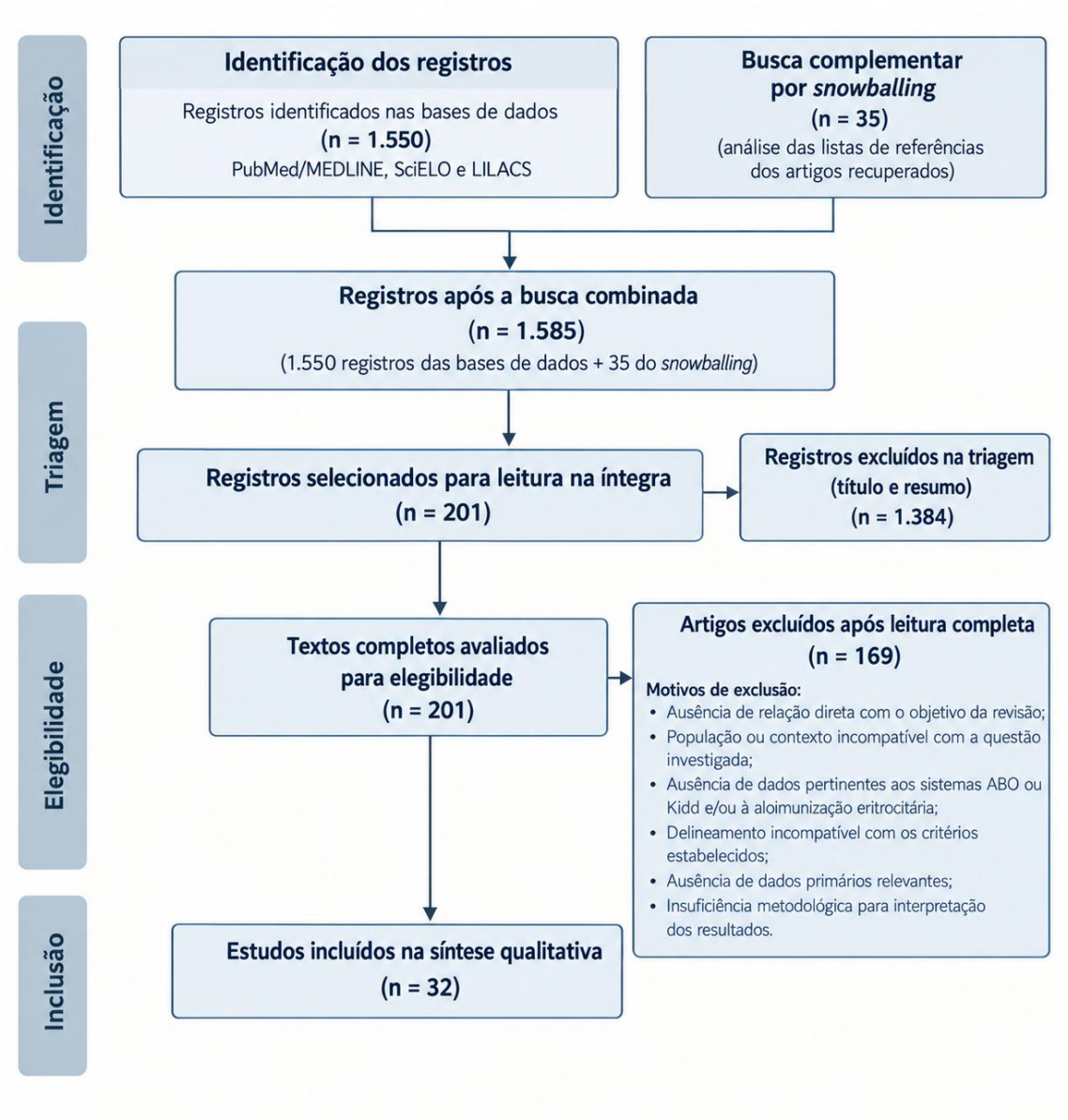


Fonte: Adaptado de Girello e Kuhn (2016).

Nota: A cascata enzimática demonstra a síntese dos antígenos do sistema ABO como produtos gênicos secundários mediados por glicosiltransferases. O gene H, codificando a enzima 2-α-fucosiltransferase, adiciona fucose na terminação do carbono 2 da galactose; o alelo O produz enzima não funcional, preservando apenas a estrutura H na membrana eritrocitária.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 2. Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos na revisão integrativa



Fonte: Elaborado pelos autores.
Nota: O número de registros excluídos na triagem foi calculado pela diferença entre o total de registros identificados nas bases de dados e na busca complementar por snowballing (n = 1.585) e os registros selecionados para leitura na íntegra (n = 201). Essa etapa compreendeu a remoção de registros em duplicidade e as exclusões por título e resumo. As exclusões após a leitura completa corresponderam a 169 artigos, classificados conforme os motivos descritos na seção 2.3, resultando em 32 estudos incluídos na síntese qualitativa.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 1. Frequência dos fenótipos Kidd por grupo étnico

Fenótipo	Brancos (%)	Negros (%)	Asiáticos (%)
Jk(a+b−)	26,3	51,1	23,2
Jk(a+b+)	50,3	40,8	49,1
Jk(a−b+)	23,4	8,1	26,8
Jk(a−b−)	Raro	Raro	0,9 (Polinésios)

Fonte: Reid, Lomas-Francis e Olsson (2012).

Nota: A tabela apresenta a variabilidade fenotípica global do sistema Kidd, fundamentada nos alelos codominantes Jka e Jkb do gene SLC14A1. Os dados evidenciam disparidades significativas entre grupos étnicos, com o fenótipo Jk(a+b−) apresentando maior prevalência em populações negras (51,1%) em comparação a brancos (26,3%) e asiáticos (23,2%).

Tabela 2. Síntese dos estudos e fontes de apoio selecionados sobre fatores associados à aloimunização eritrocitária

Eixo temático	Autor/Ano	País	População (N)	Principais achados e variáveis analisadas	Questão de pesquisa derivada (ABO)*
Epidemiologia e Prevalência	Ferro *et al.*, 2025	Brasil	1.247	Prevalência de 2,83%; anti-Jka é o 5º mais frequente (4,0%) no Brasil	Sugere explicitamente testar a associação com o sistema ABO
Epidemiologia e Prevalência	Abdullah, 2023	Arábia Saudita	441	Prevalência de 5,4-7,4% em hepatopatas; aponta fatores intrínsecos do receptor	Identifica o ABO, mas não realiza análise de regressão de risco
Epidemiologia e Prevalência	Carlotto *et al.*, 2020	Brasil	185	Aloimunização em 18,9%; destaca a	Foca na fenotipagem Rh/Kell, sem

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

				morbimortalidade em idosos	genotipagem ABO
Epidemiologia e Prevalência	Okello *et al.*, 2023	Uganda	277	Taxa zero em oncológicos; sugere imunossupressão regional	Não avalia a homogeneidade ABO da população local
Epidemiologia e Prevalência	Natukunda *et al.*, 2010	Uganda	428	Prevalência de 6,1% em doença falciforme; baixo consumo de hemocomponentes	Não correlaciona a baixa taxa ao perfil ABO regional
Imunogenética (HLA Classe II)	Wong *et al.*, 2022a	Internacional	Meta-análise	Associação robusta de HLA-DRB1*04 com anti-Fya e anti-Jka	Não mede o efeito do fenótipo ABO na ativação dessas moléculas
Imunogenética (HLA Classe II)	Noizat-Pirenne *et al.*, 2006	França	62 (casos)	100% de prevalência de HLA-DRB1*04 em aloimunizados anti-Fya	Estudo restrito à etnia caucasiana sem análise ABO
Imunogenética (HLA Classe II)	Chiaroni *et al.*, 2006	França	44 (casos)	HLA-DRB1*11 associado ao anti-K; DRB1*13 como fator protetor	Desconhece-se se o grupo O potencializa o fator protetor do HLA
Imunogenética (HLA Classe II)	Sirianni *et al.*, 2022	Brasil	87	Polimorfismos de IL-17 e IL-4 aumentam o risco de aloimunização em SMD	HLA-DRB1 não mostrou significância isolada nesta coorte
Inflamação e Fisiopatologia	Pirenne, 2023	França	Revisão técnica	Heme livre como DAMP; quebra da tolerância imunológica em	Não explora se o fenótipo ABO modula

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

				doença falciforme	a liberação de citocinas
Inflamação e Fisiopatologia	Linder & Chou, 2021	EUA	—	Inflamação aguda (síndrome torácica) como gatilho para novos anticorpos	Foco em eventos clínicos, negligenciando a genética ABO do receptor
Inflamação e Fisiopatologia	Dinardo *et al.*, 2021	Brasil	3.285 (WGS)	Diversidade de alelos variantes para Kidd, Duffy e Kell em doença falciforme	Identifica variantes fracas/nulas de Kidd sem nexo com ABO
Inflamação e Fisiopatologia	Tormey & Hendrickson, 2019	EUA	—	Fenômenos de evanescência e memória imune anamnéstica	Não testa se o sistema ABO acelera a queda dos títulos de anticorpos
Especificidade de Kidd (JK)	Schonewille *et al.*, 2006	Países Baixos	3.216	Incidência de 0,6% para anti-Jka; destaca a alta evanescência	Não estratifica a duração do anticorpo por grupo sanguíneo ABO
Especificidade de Kidd (JK)	Kim *et al.*, 2005	Coreia do Sul	—	Descrição de anti-Jka de ocorrência natural (raro)	Não investiga se o grupo O possui mais anticorpos naturais
Especificidade de Kidd (JK)	Maheshwari & Zubair, 2025	EUA	—	Glicoproteína JK como transportador de ureia UT-B1 e estabilizador osmótico	Interação bioquímica Kidd-ABO na membrana permanece inexplorada

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Especificida de Kidd (JK)	Murao & Viana, 2005	Brasil	828	Frequência de 9,9% de aloimunização em doença falciforme; anti-Jka recorrente	Foco limitado aos sistemas Rh e Kell

Fonte: Elaborado pelos autores (2025), com base nos artigos selecionados na revisão integrativa.
Nota: Compilado analítico de 17 estudos de alta relevância sobre os determinantes da aloimunização. O mapeamento demonstra que, apesar de associações conhecidas com HLA-DRB1, inexistem estudos primários que tenham avaliado o impacto estatístico direto do perfil ABO na aloimunização não-ABO. Wong *et al.* (2022a) constitui meta-análise; Pirenne (2023), revisão técnica; Maheshwari e Zubair (2025), fonte técnico-educacional (StatPearls); os demais estudos listados são estudos primários observacionais. *As questões listadas na coluna 'Questão de pesquisa derivada (ABO)' representam perguntas formuladas pelos autores desta revisão a partir da análise crítica dos estudos, e não necessariamente lacunas explicitamente apontadas pelos trabalhos originais. WGS: Whole Genome Sequencing; DAMP: Damage-Associated Molecular Patterns; SMD: síndrome mielodisplásica.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa sintetizou criticamente o conhecimento contemporâneo sobre a interface entre o sistema ABO e a aloimunização eritrocitária não-ABO. Constatou-se que, para além da compatibilidade transfusional clássica, as bases genéticas e bioquímicas do sistema ABO estabelecem um microambiente molecular com plausibilidade biológica de imunomodulação — modulação que permanece, contudo, hipótese biologicamente plausível, porém não testada. As evidências reunidas indicam que a suscetibilidade à síntese de aloanticorpos é um fenômeno multifatorial, governado por alelos HLA de classe II (como HLA-DRB1*04), estado inflamatório basal e peculiaridades estruturais de antígenos como os do sistema Kidd (UT-B1).

A principal lacuna identificada reside na inexistência de estudos clínicos e observacionais desenhados especificamente para testar a associação estatística e funcional entre fenótipos/genótipos ABO e a incidência de aloimunização contra sistemas menores. Para superar tais limitações, recomenda-se: (i) a condução de coortes prospectivas em receptores politransfundidos, correlacionando perfil ABO/secretor (*FUT2*), HLA e títulos de aloanticorpos; (ii) ensaios mecanísticos *in vitro* avaliando a apresentação de antígenos Kidd por APCs sob diferentes contextos de carboidratos de membrana; e (iii) estudos genômicos amplos (GWAS) voltados a populações altamente miscigenadas, como a brasileira, visando subsidiar protocolos de fenotipagem estendida personalizada e otimizar a segurança transfusional.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

DECLARAÇÕES E NOTAS COMPLEMENTARES

Aspectos éticos: Por tratar-se de revisão integrativa de literatura baseada exclusivamente em dados secundários publicados e de domínio público, sem envolvimento direto de seres humanos ou dados individuais sensíveis, o presente estudo dispensa submissão e aprovação prévia por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em estrita conformidade com a Lei nº 14.874/2024 e Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

Declaração de uso de inteligência artificial: Os autores declaram que ferramentas de inteligência artificial foram empregadas estritamente como suporte técnico na revisão gramatical, organização estrutural e refinamento estilístico do texto. Todos os conceitos científicos, análises críticas, síntese de evidências e conclusões foram concebidos, revisados e validados pelos autores, que assumem responsabilidade integral pelo conteúdo final do manuscrito, atendendo à política editorial da RECIMA21.

REFERÊNCIAS

AABB. **Technical manual**. 21st ed. Bethesda (MD): AABB Press, 2023.

ABDULLAH, B. Red cell alloimmunization in chronic liver disease: a single-center experience. **Hematologia, Transfusão e Terapia Celular**, v. 45, Supl. 2, p. S123, 2023. DOI: 10.1016/j.htct.2023.09.231.

ARES, S. M. *et al.* Non-RhD alloimmunization in pregnancy: an updated review. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 46, p. e-rbgo22, 2024. DOI: 10.61622/rbgo/2024AO22.

BARROS, M. M. O. Kidd system antigens and kidney disease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 39, n. 4, p. 293-294, 2017. DOI: 10.1016/j.bjhh.2017.08.001.

CARLOTTO, F. M. *et al.* Prevalence of red blood cell alloimmunization in multiply transfused patients. **Clinical & Biomedical Research**, v. 40, n. 2, p. 91-95, 2020. DOI: 10.22491/2357-9730.101292.

CHIARONI, J. *et al.* HLA-DRB1 polymorphism is associated with Kell immunisation. **British Journal of Haematology**, v. 132, n. 3, p. 374-378, 2006. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05868.x.

CHOU, S. T. Transfusion therapy for sickle cell disease: a comprehensive review. **Hematology, American Society of Hematology Education Program**, v. 2020, n. 1, p. 485-491, 2020. DOI: 10.1182/hematology.2020000133.

DANIELS, G. **Human blood groups**. 3rd ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell, 2013.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

DEAN, L. **Blood groups and red cell antigens**. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2005. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2261/. Acesso em: 02 set. 2026.

DINARDO, C. L. *et al.* Diversity of variant alleles encoding Kidd, Duffy, and Kell antigens in individuals with sickle cell disease using whole genome sequencing data from the NHLBI TOPMed Program. **Transfusion**, v. 61, n. 1, p. 285-298, 2021. DOI: 10.1111/trf.16204.

FERRO, C. *et al.* Estudo da prevalência de aloanticorpos eritrocitários na população de Marília e região e da associação da aloimunização com o sistema ABO, fator Rh e sexo biológico. **Hematologia, Transfusão e Terapia Celular**, v. 47, Supl. 3, 105577, 2025. DOI: 10.1016/j.htct.2025.105577.

GIRELLO, A. L.; KUHN, T. I. B. **Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária**. 4. ed. São Paulo: Senac, 2016.

HANSEN, S. F. *et al.* Exploring genomes for glycosyltransferases. **Molecular BioSystems**, v. 6, n. 10, p. 1773-1781, 2010. DOI: 10.1039/c001809b.

HARMENING, D. M. **Modern blood banking & transfusion practices**. 7th ed. Philadelphia (PA): F.A. Davis Company, 2019.

HOLT, S. G. *et al.* The potential role of antibodies against minor blood group antigens in renal transplantation. **Transplant International**, v. 33, n. 8, p. 841-848, 2020. DOI: 10.1111/tri.13627.

KARIM, F.; MOIZ, B.; KAMRAN, N. Risk of maternal alloimmunization in Southern Pakistan: a study in a cohort of 1000 pregnant women. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 52, n. 1, p. 99-102, 2015. DOI: 10.1016/j.transci.2014.12.012.

KIM, H. H. *et al.* Naturally occurring anti-Jk(a). **Transfusion**, v. 45, n. 6, p. 1043-1044, 2005. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.04369.x.

LAWICKI, S.; COVIN, R. B.; POWERS, A. A. The Kidd (JK) blood group system. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 31, n. 3, p. 165-172, 2017. DOI: 10.1016/j.tmrv.2016.10.003.

LINDER, G. E.; CHOU, S. T. The role of inflammation in red cell alloimmunization. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 35, n. 3, p. 67-73, 2021. DOI: 10.1016/j.tmrv.2021.06.002.

LOBO, C. *et al.* Consensus of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy (ABHH) and the Brazilian Ministry of Health on the tests necessary for the release of exceptional medicines for sickle cell disease. **Hematologia, Transfusão e Terapia Celular**, v. 46, n. 1, p. 67-71, 2024. DOI: 10.1016/j.htct.2023.11.002.

MACEY, R. I.; YOUSEF, L. W. Osmotic stability of red cells in renal circulation requires rapid urea transport. **American Journal of Physiology**, v. 254, n. 4 Pt 1, p. C669-C674, 1988. DOI: 10.1152/ajpcell.1988.254.4.C669.

MAHESHWARI, A.; ZUBAIR, M. **Kidd blood group system**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK613287/. Acesso em: 02 set. 2026.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

MURAO, M.; VIANA, M. B. Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 5, p. 675-682, 2005. DOI: 10.1590/s0100-879x2005000500006.

NATUKUNDA, B. *et al.* Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease patients in Uganda. **Transfusion**, v. 50, n. 1, p. 20-25, 2010. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02435.x.

NOIZAT-PIRENNE, F. *et al.* Relative immunogenicity of Fya and K antigens in a Caucasian population, based on HLA class II restriction analysis. **Transfusion**, v. 46, n. 8, p. 1328-1333, 2006. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00903.x.

OKELLO, C. D. *et al.* Low prevalence of red cell alloimmunization in Ugandan cancer patients: a cross-sectional study. **Transfusion**, v. 63, n. 5, p. 1021-1027, 2023. DOI: 10.1111/trf.17336.

OLIVEIRA, M. B. S. C.; RIBEIRO, F. C.; VIZZONI, A. G. **Conceitos básicos e aplicados em imuno-hematologia**. Rio de Janeiro: EPSJV, 2013.

OLIVES, B. *et al.* Molecular characterization of a new kidney urea transporter in the human kidney. **FEBS Letters**, v. 386, n. 2-3, p. 156-160, 1996. DOI: 10.1016/0014-5793(96)00424-6.

PAULSON, J. C.; COLLEY, K. J. Glycosyltransferases. Structure, localization, and control of cell type-specific glycosylation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 264, n. 30, p. 17615-17618, 1989. DOI: 10.1016/s0021-9258(19)84615-3.

PEDINI, P.; CHIARONI, J.; PICARD, C. Red blood cell alloimmunization immunogenetic risk factor. **Current Opinion in Immunology**, v. 96, 102634, 2025. DOI: 10.1016/j.coi.2025.102634.

PINA-LOPES, N. *et al.* Ammonia transport mediated by urea transporter A isoforms. **Biology Open**, v. 14, bio061655, 2025. DOI: 10.1242/bio.061655.

PIRENNE, F. Alloimmunization in sickle cell disease: from mechanisms to prevention. **Blood Reviews**, v. 58, 101026, 2023. DOI: 10.1016/j.blre.2022.101026.

RAOS, M. *et al.* HLA-DRB1*04:01 is associated with production of anti-Jka. **Vox Sanguinis**, v. 114, Supl. 1, p. 35, 2019.

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

SCHONEWILLE, H. *et al.* Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. **Transfusion**, v. 46, n. 2, p. 250-256, 2006. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00708.x.

SIRIANNI, M. F. M. *et al.* HLA-DRB1 and cytokine polymorphisms in Brazilian patients with myelodysplastic syndromes and its association with red blood cell alloimmunization. **Transfusion Medicine**, v. 32, n. 5, p. 394-401, 2022. DOI: 10.1111/tme.12891.

STORRY, J. R.; OLSSON, M. L. The ABO blood group system revisited: a review and update. **Immunohematology**, v. 25, n. 2, p. 48-59, 2009. DOI: 10.21307/immunohematology-2019-231.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

TORMEY, C. A.; HENDRICKSON, J. E. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. **Blood**, v. 133, n. 17, p. 1821-1830, 2019. DOI: 10.1182/blood-2018-08-833962.

VIZZONI, A. G.; COTIAS, P. M. T. Imuno-hematologia eritrocitária. In: OLIVEIRA, M. B. S. C.; RIBEIRO, F. C.; VIZZONI, A. G. (org.). **Conceitos básicos e aplicados em imuno-hematologia**. Rio de Janeiro: EPSJV, 2013. p. 65-152.

WESTHOFF, C. M.; STORRY, J. R.; SHAZ, B. H. Human blood group antigens and antibodies. In: HILLYER, C. D. (ed.). **Blood banking and transfusion medicine: basic principles & practice**. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2018. p. 1-15.

WONG, K. L. *et al.* The role of HLA in red blood cell alloimmunisation. **Blood Transfusion**, v. 20, n. 2, p. 1252-1260, 2022a. DOI: 10.2450/2021.0336-20.

WONG, K.; LAI, W. K.; JACKSON, D. E. HLA class II regulation of immune response in sickle cell disease patients: susceptibility to red blood cell alloimmunization. **Vox Sanguinis**, v. 117, n. 11, p. 1251-1261, 2022b. DOI: 10.1111/vox.13351.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.