

AVALIAÇÃO DE DISCREPÂNCIAS NA FENOTIPAGEM RhD FRACO PARCIAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

ASSESSMENT OF DISCREPANCIES IN PARTIAL WEAK RhD PHENOTYPING: A NARRATIVE

Alana Talita Rodrigues¹, Otavio Ananias Pereira da Silva Ribeiro², Arthur Gabriel Rech Giaretta², Everaldo José Schörner¹, Luis Guilherme Chavarski², Patrícia Haas², Solange Lúcia Blatt¹

¹ Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Santa Catarina, Brasil.

² Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Santa Catarina, Brasil

Resumo

Introdução: O estudo do sistema Rh na medicina transfusional está relacionado, fundamentalmente, ao seu envolvimento nas reações hemolíticas transfusionais e na Doença Hemolítica do Feto e do Recém-nascido (DHFRN). A aloimunização eritrocitária é uma resposta imunológica contra antígenos eritrocitários estranhos, ocorrendo geralmente devido à sensibilização em transfusões de sangue e gestações. Com a finalidade de reduzir o número de reações transfusionais, a fenotipagem eritrocitária é realizada tanto em doadores de sangue quanto em receptores, facilitando a identificação de anticorpos que poderão ser formados no futuro e os aloanticorpos que já foram formados. Nesse sentido, cada vez mais se investe na obtenção de reagentes que sejam capazes de realizar a detecção de todos esses antígenos D variantes. **Objetivo:** analisar a discrepância na fenotipagem RhD fraco parcial que pode ocorrer na identificação das bolsas de hemocomponentes. **Método:** Revisão de literatura elaborada por meio de pesquisas utilizando as bases de dados PubMed, Scielo, Periódicos Capes, utilizando como busca os termos: Grupos sanguíneos, aloimunização, RhD Fraco Parcial, além de artigos não indexados que foram julgados relevantes para o assunto. **Resultados:** No total foram selecionados 23 artigos. Os resultados mostram que, mesmo com o uso de reagentes monoclonais de alta afinidade, muitos fenótipos de baixa densidade antigênica escapam da detecção sorológica, levando a tipagens equivocadas e riscos transfusionais e obstétricos. A genotipagem molecular revelou-se essencial para identificar com precisão as mutações no gene RhD responsáveis por esses fenótipos, reduzindo discrepâncias diagnósticas, embora envolva custos e infraestrutura adicionais. **Considerações finais:**

Apesar de algumas variáveis saírem do controle laboratorial, impedindo a acurácia de 100%, o uso de mais de uma técnica de análise com metodologias diferentes minimiza os erros - apesar de implicarem em mais custos.

Palavras-chave: Imunização, Sistema do Grupo Sanguíneo Rh-Hr, Incompatibilidade de Grupos Sanguíneos, Isoimunização Rh.

Abstract

Introduction: The study of the Rh system in transfusion medicine is fundamentally related to its involvement in hemolytic transfusion reactions and Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN). Erythrocyte alloimmunization is an immune response against foreign erythrocyte antigens, generally occurring due to sensitization during blood transfusions and pregnancies. To reduce the number of transfusion reactions, erythrocyte phenotyping is performed on both blood donors and recipients, facilitating the identification of antibodies that may form in the future as well as alloantibodies that have already been formed. In this regard, increasing efforts are being made to obtain reagents capable of detecting all these variant D antigens. **Objective:** To analyze the discrepancy in partial weak RhD phenotyping that can occur in the identification of blood component units. **Method:** Literature review conducted through research using databases such as PubMed, Scielo, Capes Journals, using search terms like blood groups, alloimmunization, Partial Weak RhD, as well as non-indexed articles deemed relevant to the topic. **Results:** A total of 23 articles were selected. The results show that, even with the use of high-affinity monoclonal reagents, many low-antigen-density phenotypes escape serological detection, leading to misclassifications and transfusional and obstetric risks. Molecular genotyping proved essential for accurately identifying the RhD gene mutations responsible for these phenotypes, reducing diagnostic discrepancies, although it entails additional costs and infrastructure. **Final considerations:** Despite some variables being beyond laboratory control, preventing 100% accuracy, the use of more than one analysis technique with different methodologies minimizes errors, albeit at increased costs.

Keywords: Immunization, Rh-Hr Blood-Group System, Blood Group Incompatibility, Rh Isoimmunization.

Recebido em: 02-01-2025

Publicado em: 12-12-2025

Autor correspondente

Patrícia Haas

Endereço: Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

SC-484, Km 02 - Fronteira Sul, Chapecó, SC - Brasil, CEP 89815-899

Email: patricia.haas@uffs.ed.br

1. Introdução

A aloimunização eritrocitária configura-se como uma resposta imunológica que ocorre quando o organismo entra em contato com antígenos eritrocitários considerados estranhos, situação que frequentemente se desenvolve em decorrência de transfusões sanguíneas ou de gestações^{1,2}. Diante da relevância desse fenômeno na medicina transfusional, a fenotipagem eritrocitária surge como uma ferramenta imprescindível para prevenir o surgimento de aloanticorpos. Tal prática é amplamente aplicada tanto em doadores quanto em receptores, especialmente nos pacientes que necessitam de transfusões recorrentes ao longo de sua vida, proporcionando uma prevenção mais eficiente contra a formação de anticorpos tardios e garantindo maior segurança transfusional^{3,4}. Além disso, a fenotipagem tem como objetivo facilitar a detecção de anticorpos já existentes, assim como daqueles que potencialmente poderiam ser desenvolvidos em exposições futuras a antígenos eritrocitários.

O impacto da aloimunização pode ser mitigado pela identificação precoce de aloanticorpos, visto que esses anticorpos estão diretamente relacionados ao desencadeamento de reações hemolíticas graves. Nos Estados Unidos, por exemplo, a associação entre aloanticorpos irregulares e reações hemolíticas fatais foi amplamente relatada pelo Food and Drug Administration (FDA), destacando-os como a segunda maior causa de mortalidade relacionada à transfusão¹.

Estudos apontam que muitos aloanticorpos podem não ser detectados de imediato, sobretudo nos casos em que não há novas indicações de transfusão ou quando os títulos de anticorpos decaem ao longo do tempo, tornando-se indetectáveis⁴. Essa realidade enfatiza a necessidade de aprimorar estratégias diagnósticas e profiláticas no campo da imunologia transfusional.

No contexto da medicina transfusional, o sistema Rh emerge como um dos mais importantes e complexos. Ele é constituído por 56 antígenos, além de uma grande variedade de polimorfismos gênicos que ampliam sua diversidade e desafios clínicos⁵⁻⁷. Particularmente, o antígeno D destaca-se como o mais imunogênico, que é 20 vezes mais potente do que outros antígenos do mesmo sistema, como o antígeno c^{5,16}. Indivíduos RhD negativo que recebem sangue RhD positivo apresentam uma probabilidade de aproximadamente 80% de desenvolver anticorpos anti-D logo após a primeira exposição. Apesar disso, uma pequena parcela, variando entre 7% e 8%, pode não desenvolver resposta imunológica¹⁶. Essa elevada imunogenicidade justifica a sua relevância clínica, especialmente em situações que envolvem transfusões e gestações.

Os genes RHD e RHCE, localizados no braço curto do cromossomo 1, são responsáveis pela codificação das proteínas expressas nos antígenos Rh. Enquanto o gene RHD codifica o antígeno D, o gene RHCE apresenta diferentes alelos que produzem os antígenos C, c, E e e (19-21). Essas proteínas são hidrofóbicas, não glicosiladas e formadas por 417 aminoácidos, cuja organização estrutural abrange seis segmentos extracelulares, 12

transmembranares e sete intracelulares. Alterações nessas proteínas podem resultar em variações conformacionais que alteram a expressão antigênica, fenômeno observado em variantes como RhD fraco e RhD parcial^{5,22-24}. Tais variantes são causadas por mutações pontuais, deleções ou recombinações gênicas que modificam a densidade e a qualidade do antígeno D, impactando diretamente o diagnóstico e a segurança transfusional.

O fenótipo RhD fraco caracteriza-se por uma expressão quantitativamente reduzida do antígeno D, devido a mutações que afetam a eficiência de sua inserção na membrana eritrocitária. Em indivíduos RhD fraco, a densidade antigênica varia entre 70 e 4.000 antígenos por célula, valores muito inferiores ao observado em hemácias RhD positivo, que apresentam densidade entre 10.000 e 30.000 antígenos por célula^{28,29}. Em contrapartida, o fenótipo RhD parcial é uma alteração qualitativa em que alguns epítomos do antígeno D estão ausentes ou substituídos por epítomos de outros antígenos do sistema Rh, como C, c, E ou e^{20,22}. Isso ocorre devido à formação de proteínas híbridas, resultantes de recombinações entre os genes RHD e RHCE. A identificação correta dessas variantes é essencial para prevenir aloimunizações e erros transfusionais.

As limitações diagnósticas associadas às variantes de RhD representam um desafio significativo na prática clínica. Historicamente, a tipagem do antígeno D era realizada com reagentes policlonais, conhecidos por sua ampla reatividade e capacidade de identificar múltiplos epítomos. No entanto, a introdução de reagentes monoclonais, com maior especificidade, revelou discrepâncias

diagnósticas em variantes de baixa densidade antigênica, como as formas fracas e parciais de RhD^{33,34}. Tais discrepâncias podem levar a condutas transfusionais inadequadas, além de comprometer a eficácia da imunoprofilaxia em gestantes RhD negativo^{6,35}. A precisão diagnóstica, portanto, depende não apenas da qualidade dos reagentes, mas também da utilização de técnicas complementares, como a genotipagem, que permite identificar mutações específicas nos genes RHD e RHCE²⁵⁻²⁷.

A relevância clínica do sistema Rh vai além do campo transfusional, envolvendo também a Doença Hemolítica do Feto e do Recém-nascido (DHFRN), condição grave que acomete fetos RhD positivo gerados por mães RhD negativo sensibilizadas. Nessa situação, os anticorpos maternos atravessam a barreira placentária e destroem as hemácias fetais, causando anemia, hidropsia fetal e, em casos graves, morte fetal^{41,42}. A profilaxia com imunoglobulina anti-D é uma estratégia amplamente utilizada para prevenir a sensibilização materna. No entanto, sua eficácia está limitada às situações em que o antígeno D é corretamente identificado, reforçando a importância de métodos diagnósticos precisos⁴³⁻⁴⁵.

A imunogenicidade do antígeno D, associada à alta frequência de aloimunizações em indivíduos sensibilizados, reforça a necessidade de investigações contínuas sobre suas variantes. Estudos demonstram que a tipagem sorológica, embora amplamente utilizada, apresenta limitações em identificar variantes como RhD fraco e parcial, especialmente em indivíduos politransfundidos ou em doadores previamente aloimunizados^{28,35}. A

genotipagem, apesar de ser uma técnica mais precisa, possui custo elevado e limitações logísticas que dificultam sua implementação em larga escala, particularmente em regiões com recursos limitados^{31,32}.

Portanto, considerando a complexidade e a relevância do sistema Rh na medicina transfusional, o presente estudo teve como objetivo analisar a discrepância na fenotipagem RHD fraca parcial que pode ocorrer na identificação das bolsas de hemocomponentes, além de discutir suas implicações clínicas e propor estratégias para aprimorar a precisão diagnóstica, contribuindo para a segurança transfusional e a profilaxia obstétrica.

2. Metodologia

Este estudo foi realizado por meio de uma revisão narrativa, com intuito de explorar as discrepâncias na fenotipagem do antígeno RhD, com ênfase em suas variantes fracas e parciais. Essa abordagem permite a síntese qualitativa do conhecimento disponível e a identificação de lacunas na literatura que podem direcionar futuras investigações.

Para a condução desta revisão, realizamos busca sistemática nas bases PubMed, SciELO e Periódicos Capes, utilizando descritores isolados e combinados por operadores booleanos (“RhD fraco” OR “fenotipagem RhD” AND “aloimunização” OR “tipagem sanguínea discrepante”), sem limitação de idioma, de forma a abranger publicações relevantes de diferentes regiões. Foram incluídos estudos originais (coortes prospectivas e retrospectivas, delineamentos transversais descritivos, análises moleculares e relatos de caso com

avaliação laboratorial detalhada), bem como revisões narrativas que apresentassem dados claros sobre aloanticorpos irregulares ou variantes de RHD/RHCE em populações humanas.

Excluíram-se trabalhos sem disponibilidade de texto completo, sem descrição dos métodos laboratoriais ou cuja amostra não estivesse especificada, bem como publicações anteriores ao ano 2000, uma vez que métodos e nomenclaturas então empregados podem não refletir os padrões atuais. O recorte temporal adotado, de janeiro de 2000 a dezembro de 2024, permitiu contemplar desde investigações pioneiras até os estudos mais recentes, assegurando uma visão abrangente da evolução científica sobre o sistema Rh e suas implicações transfusionais e obstétricas.

O processo de seleção de estudos foi conduzido em etapas. Inicialmente, os títulos e resumos das publicações identificadas foram avaliados quanto à relevância para o tema central da revisão. Artigos que abordavam diretamente a caracterização molecular e fenotípica de variantes RhD, as implicações clínicas de suas discrepâncias e os métodos diagnósticos foram incluídos. Trabalhos com foco em outros sistemas sanguíneos ou que apresentavam abordagens distantes do escopo do estudo foram excluídos nesta etapa.

Na segunda etapa, os artigos selecionados passaram por uma leitura integral, durante a qual foram avaliados detalhadamente os métodos, resultados e discussões apresentados. Registros sobre as principais informações extraídas de cada publicação, como as mutações responsáveis pelas variantes RhD, as diferenças fenotípicas observadas e as

limitações dos métodos sorológicos, foram organizadas de forma sistemática. Essa etapa permitiu consolidar as evidências sobre as causas das discrepâncias diagnósticas e suas consequências clínicas.

A análise dos dados obtidos seguiu uma abordagem descritiva e temática. Os resultados foram categorizados com base nas características moleculares das variantes RhD fraco e parcial, nos desafios associados à sua identificação sorológica e nos impactos dessas discrepâncias para a medicina transfusional e a profilaxia obstétrica. O objetivo principal dessa categorização foi sintetizar o conhecimento disponível, destacando avanços no diagnóstico e desafios persistentes na prática clínica.

Embora a revisão narrativa não inclua avaliação formal da qualidade metodológica dos estudos revisados, buscou-se garantir a credibilidade das

fontes selecionadas priorizando publicações em periódicos indexados e amplamente reconhecidos na área. Essa estratégia visa oferecer uma visão abrangente e confiável sobre o tema, contribuindo para a compreensão dos fatores que influenciam a fenotipagem RhD e suas implicações na saúde.

3. Resultados e Discussão

Os artigos selecionados a partir do método utilizado apresentaram resultados referentes à ocorrência de aloanticorpos irregulares e à caracterização de variantes do sistema RhD em estudos que avaliaram a incidência, especificidade e bases moleculares desses fenótipos. Na Tabela 1, foram exibidos os principais achados por autor. Todos os estudos que analisaram essas características foram incluídos neste estudo.

Tabela 1 - Estudos admitidos e principais avaliações sobre aloanticorpos e variantes do sistema RhD.

Autor	Objetivo	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Principais achados
Alves et al. (2012)	Triagem de aloanticorpos e correlação clínica	Estudo de coorte prospectivo	n = 143	10,49% desenvolveram aloanticorpos em até 6 meses; anti-K e sistema Rh mais comuns; títulos reduziram/desapareceram em até 15 meses
Handa et al. (2020)	Frequência e especificidade de anticorpos irregulares	Estudo prospectivo	n = 100	Taxa de aloimunização de 7%; anticorpos mais frequentes: anti-Kell (42,8%), anti-E (28,6%), anti-c e anti-M (14,3% cada)
Silva et al. (2016)	Frequência de antígenos sanguíneos em	Estudo transversal descritivo	n = 532	Grupo O mais frequente (53,38%); Jk(a+b+) 52,26%; Fy(a-b+) 35,71%; M+N+S-s+

	doadores			21,05%; DCcee 35,54%; antígeno K negativo 96,62%; não houve associação entre fenótipos e procedência ou raça
Bueno et al. (2021)	Incidência e especificidade de alloanticorpos em multitransfundidos	Estudo de coorte retrospectivo	n = 79	0,27% dos pacientes multitransfundidos desenvolveram alloanticorpos; principais especificidades: anti-E (22,55%), anti-D (14,71%), anti-C (5,88%), anti-c (5,88%), anti-e (1,96%) e anti-Cw (0,98%)
Nardoza et al. (2010)	Síntese molecular do sistema Rh	Revisão narrativa	n = N/A	Detalha polimorfismo e bases moleculares de RHD/RHCE, variantes D fraco/parcial, e implicações obstétricas e transfusionais
Matzhold et al. (2024)	Caracterizar novas variantes alélicas do RHD	Estudo molecular	n = 4	Identificou quatro novos alelos RHD associados a fenótipos D fraco e parcial D; descreveu mutações e possíveis impactos diagnósticos
Sabino et al. (2008)	Incidência de variantes Rh D na população do Hemocentro	Estudo transversal descritivo	n = 13.616	Incidência de 0,53% de variantes Rh D; 50% parcial, 40% fraco, 10% indeterminado; reagentes monoclonais mostraram maior sensibilidade
Puri et al. (2020)	Descrever casos de crossmatch incompatível por anticorpo anti-e	Relato de caso	n = 2	Autoanticorpo em lactente e aloanticorpo em gestante causaram incompatibilidade em major crossmatch; alta titulação e desafios para liberação de hemocomponentes
Alalshaiikh et al. (2021)	Determinar frequência dos antígenos Rh e K em doadores	Estudo retrospectivo	n = 4.675	86,4% D; 65,9% C; 78,1% c; 25,8% E; 97,2% e; 13,9% K; fenótipos mais comuns R1r (31%) e R1R1 (22%)
Srivastava; Flegel	Caracterizar alelo híbrido RHD-CE(4-	Estudo de	n = 1	Identificado gene híbrido RHD-CE(4-9)-D com

(2023)	9)-D e rara variante JK	caso		breakpoint entre éxons 4-9 e alelo JK raro; mapeamento molecular detalhado das regiões de cisão
Pedini et al. (2022)	Revisar variantes RHCE após resultados fracos/discrepantes de C	Revisão retrospectiva	n = 265	54% amostras com RHCE*CeRN; haplótipos (C)ces em 10%; RHD*DAU5 e DIVa associados a reatividade de C inesperada; identificadas 7 novas variantes
Westhoff et al. (2007)	Revisar estrutura e função do complexo antigênico Rh	Revisão narrativa		Sintetiza o conhecimento sobre genes RHD/RHCE, variedades alélicas, implicações clínicas e papel no transporte de amônia
Yin; Flegel (2021)	Revisar prevalência e bases moleculares do fenótipo DEL em populações chinesas	Revisão narrativa		Frequência média de 23,3% do fenótipo DEL em RhD-negativos Han, 96,7% devido ao alelo RHD*DEL1; variação étnica e implicações clínicas
Usman et al. (2021)	Determinar prevalência e genótipos de fenótipo D fraco em doadores e gestantes na Nigéria	Estudo transversal descritivo	n = 4482	4,2% foram RhD negativos; 10,6% destes D fraco positivos; D fraco tipo 4.0.1 predominante (75%); descritas distribuições de variantes e implicações para transfusão
Paul et al. (2024)	Comparar respostas de alloanticorpos em modelos murinos de lúpus dependentes e independentes de IFN α/β	Estudo experimental em modelo murino	n = 5-10 por grupo	Pristane-dependentes exibiram níveis elevados de anti-KEL IgG; modelos independentes produziram níveis mínimos; IFN α induziu alloimunização em MRL-lpr
Fives et al. (2023)	Relatar hemólise fetal/neonatal por anticorpo anti-Go(a)	Relato de caso	n = 1	Neonato apresentou icterícia precoce e anemia, Coombs direto positivo; tratado com fototerapia e transfusão; anticorpo anti-Go(a) confirmado

Titze et al. (2023)	Gerenciar transfusão emergencial errada de PRBC RhD positivo em gestante	Relato de caso	n = 1	Transfundi 250 mL de PRBC RhD+ em paciente RhD-; tratado com 15.000 IU de anti-D Ig; citometria mostrou eliminação de RBC RhD+ em 4 dias; sem complicações
Barriteau et al. (2022)	Avaliar impacto da genotipagem RHD em fenótipo fraco/discrepante de RhD e manejo clínico	Estudo prospectivo de qualidade	n = 138	Prevalência de D fraco de 0,14%; genotipagem mudou manejo RhD em 43%, conservando 98 unidades de RBC D-negativos e reduzindo administração de RhIG; reações MDA equívocas específicas para genótipos fraco/parcial
Walhof et al. (2022)	Diferenciar reatividade de anti-D verdadeira de RhIG pela força de aglutinação	Estudo retrospectivo de coorte	n = 400	Mostrou força de aglutinação variável em RhIG (94% 1+-2+ e 6% 3+) e em anti-D de alto título (96% 2+-4+); força isolada não distingue RhIG de anti-D clínico
Jeong et al. (2021)	Caracterizar variantes moleculares de D fraco em pacientes coreanos	Estudo retrospectivo	n = 105 relatórios KRBP	58/68 sorológicos D fraco tipados como D fraco/parcial D; tipos mais comuns: D fraco tipo 15 (15,5%), parcial DVa/DBS (13,8%); 63,8% requer tratamento como D-negativo
Aburto et al. (2023)	Analisar variantes de RhD em amostras discrepantes da população chilena	Estudo retrospectivo	n = 479	69,3% apresentaram variantes; weak RhD 66%, DEL 28%, parcial 6%; weak type 2 e DEL43 mais prevalentes; associação com fenótipo ccEe
Barros et al. (2006)	Avaliar reagentes anti-D na detecção de antígenos D fraco e parcial	Estudo sorológico-molecular	n = 56	Anti-D IgM detectou DF1, DF3 e DF4; anti-D IgG detectou DF2 e D parcial; recomendam uso de IgM para pacientes e IgG para doadores
Mota et al. (2005)	Descrever caso de alloimunização	Relato de caso	n = 1 doador e 1	Transfusão de RBC D fraco tipo 1 (809T>G) causou

	anti-D por D fraco tipo 1		receptor	produção de anti-D e anti-C; baixa densidade antigênica confirmada (~227k–382k antígenos/RBC); genotipagem RHD tipo 1
--	---------------------------	--	----------	---

A tipagem do antígeno RhD tem se mostrado um campo de grande importância para a medicina transfusional, especialmente no que se refere à prevenção de reações transfusionais e à profilaxia obstétrica em gestantes RhD negativas. No entanto, as discrepâncias observadas na fenotipagem do antígeno RhD fraco parcial ainda representam um desafio substancial para a prática clínica e científica. Tais discrepâncias surgem devido à variabilidade genética e às alterações antigênicas que ocorrem no gene RHD, levando à formação de variantes do antígeno RhD com menor intensidade antigênica. Essa complexidade genética pode resultar em classificações equivocadas e impacto na interpretação dos testes sorológicos, exigindo o uso de abordagens mais sofisticadas, como a genotipagem, para uma avaliação mais precisa.

O antígeno RhD é codificado pelo gene RHD, localizado no cromossomo 1, e está diretamente relacionado à expressão do sistema Rh. Variantes do RhD fraco parcial têm sido descritas em diversos estudos, e essas variantes demonstram diferentes padrões de expressão antigênica, os quais influenciam diretamente a sensibilidade dos testes sorológicos utilizados na fenotipagem. As discrepâncias observadas na fenotipagem do antígeno RhD fraco parcial constituem um desafio substancial para a medicina transfusional e para práticas relacionadas à profilaxia

obstétrica. A literatura descreve quatro tipos principais de RhD fraco parcial: tipos 11, 15, 21 e 57, que resultam de mutações pontuais no gene RHD. Essas mutações são, em sua maioria, localizadas em regiões que afetam a estrutura transmembranar ou intracelular da proteína RhD, diminuindo a densidade antigênica e, conseqüentemente, alterando a reatividade antigênica nas amostras testadas^{30,64}. O impacto dessas mutações é significativo, uma vez que a presença ou ausência de epítomos específicos pode interferir na detecção do antígeno RhD por métodos sorológicos convencionais.

Uma das principais características das variantes RhD fraco parcial é a troca de nucleotídeos no gene RHD, que leva a substituições aminoacídicas na proteína RhD. Essas alterações, especialmente na região transmembranar ou intracelular, são responsáveis por uma redução na densidade antigênica, o que resulta em uma reatividade mais fraca ou até negativa nos testes sorológicos. O tipo 11, por exemplo, é caracterizado por uma troca nucleotídica específica que resulta em uma substituição aminoacídica, a qual afeta diretamente a estrutura da proteína RhD e reduz a intensidade da reatividade sorológica^{28,65}. Em estudos realizados por diferentes autores, observou-se que variantes como o tipo 11 apresentam uma aglutinação mais fraca ou até mesmo ausente nos testes realizados com reagentes monoclonais, o que dificulta a correta classificação do

indivíduo como RhD positivo (28,65).

Além disso, variantes como o tipo 21 apresentam mutações intracelulares que alteram a expressão do antígeno RhD, mas não comprometem completamente todos os epítomos D. Tais variantes podem ser erroneamente tipadas como RhD positivas em testes sorológicos devido à sua densidade antigênica intermediária. A densidade antigênica dessas variantes, como no caso do tipo 21, é de aproximadamente 5200 antígenos por célula, o que fica dentro dos critérios convencionais para a tipagem RhD positiva. No entanto, a menor intensidade antigênica dificulta a distinção de variantes fracas, levando a diagnósticos equivocados e complicações em práticas transfusionais e obstétricas. A literatura relata que, nesses casos, a tipagem convencional pode resultar em falso-positivos, o que aumenta o risco de práticas inadequadas, como a administração de imunoglobulina anti-D em gestantes RhD negativas, ou a recusa de transfusões para pacientes que, na verdade, são RhD fracos. Estudos demonstram que as variantes fracas, como o tipo 21, podem ser erroneamente tipadas como RhD positivo devido a sua densidade antigênica intermediária de 5200 antígenos por célula, dentro dos critérios sorológicos convencionais^{9,66}.

Além das características específicas das variantes, evidências apontam para a prevalência diferencial dos alelos RhD entre populações, com frequências que variam entre 0,2% e 1% em caucasianos e que são ainda menos comuns em outras populações. Essa variação se deve à interação de fatores genéticos, como alelos híbridos RHD/RHCE, e à influência de haplótipos específicos, como Cde, que possuem efeitos supressivos na posição trans^{22,28,34}.

A literatura aponta para uma evolução significativa nas práticas de tipagem RhD ao longo das últimas décadas. Antes do advento dos anticorpos monoclonais na década de 1980, os testes sorológicos dependiam amplamente de reagentes policlonais obtidos de soros humanos. Esses reagentes eram eficazes na identificação de múltiplos epítomos, mas sua inespecificidade dificultava a diferenciação de variantes como RhD fraco e parcial^{6,71}. A introdução dos reagentes monoclonais trouxe avanços significativos, oferecendo maior especificidade ao reconhecer epítomos individuais. Contudo, essa mudança revelou discrepâncias em casos de densidade antigênica reduzida, como em variantes de RhD fraco, que frequentemente apresentam reação negativa ou fraca com anticorpos monoclonais de baixa afinidade^{6,72,78}.

Flegel⁶⁸ e Aburto et al.⁶⁹ corroboram a hipótese de que variantes RhD podem permitir a formação de anticorpos anti-D mesmo em indivíduos tipados como RhD positivo. Isso se deve à ausência de alguns epítomos que, embora não interfiram na tipagem inicial, são reconhecidos pelo sistema imunológico do receptor, resultando em aloimunização. Estudos moleculares, como os de Tippett e colaboradores, já haviam sugerido que variantes com expressão incompleta de epítomos poderiam desencadear respostas imunológicas significativas, hipótese agora amplamente confirmada^{68,69}.

Um aspecto central na discussão é a relação entre densidade antigênica e reatividade sorológica. Moulds⁷² e Matzhold et al.⁶ argumentam que a avidéz dos reagentes monoclonais é altamente influenciada pela densidade de epítomos disponíveis. Esse fenômeno

explica por que variantes como o tipo 57, com alterações na região transmembranar, podem escapar à detecção por reagentes menos sensíveis. Esses achados destacam a necessidade de métodos sorológicos complementares ou de integração com genotipagem para melhorar a acurácia diagnóstica.

As discrepâncias na fenotipagem RhD têm implicações profundas na segurança transfusional, especialmente em pacientes RhD negativo. A não detecção de variantes de baixa densidade antigênica em doadores pode levar à aloimunização anti-D em receptores, complicando futuros tratamentos transfusionais e aumentando a morbimortalidade associada^{6,74}. Este risco é particularmente grave em pacientes politransfundidos, como aqueles com talassemia ou doença falciforme, que já apresentam altas taxas de produção de aloanticorpos, dificultando a compatibilidade sanguínea^{37,38}.

Na prática obstétrica, a identificação inadequada do fenótipo RhD pode comprometer a eficácia da imunoprofilaxia com imunoglobulina anti-D. Variantes como o tipo 21, que frequentemente são classificadas como RhD positivo em testes convencionais, podem resultar em sensibilização materna e aumentar o risco de Doença Hemolítica do Feto e do Recém-nascido (DHFRN). Estudos indicam que o antígeno RhD é responsável por 95% dos casos de DHFRN, reforçando a importância de métodos diagnósticos precisos para evitar erros de classificação^{41,42}.

A introdução de reagentes monoclonais, embora tenha melhorado a especificidade, também trouxe desafios

relacionados à sua aplicação clínica. Um único reagente pode reagir de forma inconsistente com variantes de baixa densidade antigênica, dependendo de fatores como concentração de anticorpos e características do epítipo^{72,78}. Isso destaca a importância de protocolos padronizados que considerem a variação fenotípica e integrem ferramentas moleculares, como a genotipagem, para diferenciar com precisão os fenótipos fracos e parciais^{74,80}.

Embora a revisão atual tenha contribuído para o entendimento das variantes RhD, ela também evidencia lacunas significativas na literatura. Um dos principais desafios é a escassez de estudos que avaliem a aplicabilidade de métodos moleculares em larga escala. Embora a genotipagem ofereça maior confiabilidade na identificação de variantes, seu custo elevado e a necessidade de infraestrutura especializada limitam sua implementação em regiões com recursos restritos^{31,32}.

Futuras investigações devem explorar o desenvolvimento de reagentes monoclonais de alta afinidade que possam reconhecer variantes de baixa densidade antigênica com maior precisão. Além disso, estudos populacionais que avaliem a prevalência e o impacto clínico das variantes RhD em diferentes etnias poderiam orientar estratégias transfusionais mais inclusivas e eficazes.

Outro aspecto que merece atenção é a integração entre métodos sorológicos e moleculares. Protocolos que combinem a sensibilidade da sorologia com a especificidade da genotipagem podem representar uma solução viável para reduzir as discrepâncias diagnósticas e

melhorar a segurança transfusional e obstétrica. No entanto, a implementação desses protocolos dependerá de esforços coordenados para padronizar os métodos e treinar profissionais de saúde.

Nesse contexto, é fundamental abordar as limitações metodológicas das revisões narrativas. Embora este estudo tenha sintetizado evidências relevantes, a ausência de uma análise quantitativa dos dados limita a extrapolação dos resultados. Investigações futuras que adotem abordagens sistemáticas ou meta-analíticas poderiam complementar os achados e oferecer uma visão mais abrangente sobre as implicações clínicas e diagnósticas das variantes RhD.

4. Conclusão

A fenotipagem do antígeno RhD é fundamental na medicina transfusional e na profilaxia obstétrica para prevenir a isoimunização em gestantes RhD negativas, porém as variantes fracas e parciais do RHD representam um desafio diagnóstico devido à variabilidade genética e às alterações antigênicas que podem resultar em resultados sorológicos discrepantes. Por isso, a adoção de protocolos rigorosos que integrem fenotipagem sorológica com genotipagem molecular é essencial para garantir a precisão dos diagnósticos e a segurança do paciente em contextos transfusionais e obstétricos.

Os avanços nas técnicas de tipagem sorológica, especialmente com o uso de reagentes monoclonais de alta afinidade, melhoraram a identificação de variantes raras do antígeno RhD, mas ainda hoje fenótipos de baixa densidade antigênica podem escapar da detecção convencional. Nesses casos, a

genotipagem molecular revela-se crucial ao permitir a análise detalhada das mutações no gene RHD, corrigindo classificações equivocadas que podem levar à administração desnecessária de imunoglobulina anti-D ou à seleção inadequada de hemocomponentes. Para reduzir discrepâncias diagnósticas e aprimorar a segurança transfusional e obstétrica, recomenda-se que bancos de sangue adotem um fluxo de trabalho em três etapas: (1) triagem inicial com reagentes monoclonais de alta afinidade para identificar fenótipos fracos ou discrepantes; (2) confirmação molecular por genotipagem RHD em amostras com reação sorológica fraca (1+ ou menor) ou resultados incongruentes; e (3) registro sistemático das variantes identificadas para alimentar um banco de dados local, facilitando futuras respostas transfusionais.

Na prática clínica, a genotipagem deve ser empregada não apenas em doadores com tipagem sorológica duvidosa, mas também em gestantes RhD negativas com histórico de aloimunização ou resultados laboratoriais atípicos. Embora os testes de genotipagem apresentem custo inicial mais elevado, seu uso seletivo orientado por protocolos de “reflex genotípico” otimiza recursos, evita administrações desnecessárias de imunoglobulina anti-D e previne reações hemolíticas fetais, resultando em manejo mais seguro.

Adicionalmente, sugere-se a implementação de programas de triagem populacional em regiões de alta prevalência de variantes RhD — por exemplo, frequência de RhD DEL superior a 5% em algumas populações asiáticas ou D fraco acima de 1% em populações caucasianas. Campanhas periódicas de tipagem combinada podem mapear a

distribuição dessas variantes e embasar políticas públicas de hemoterapia mais eficazes. Outrossim, a revisão regular desses protocolos a cada 3 a 5 anos é recomendada para incorporar novos reagentes, avanços em genotipagem de alto rendimento e dados epidemiológicos atualizados, assegurando que a prática transfusional evolua em paralelo ao conhecimento genético e molecular do sistema Rh.

5. Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

6. Referências

1. Alves VM, Martins PRJ, Soares S, Araújo G, Schmidt LC, Costa SS de M, et al. Alloimmunization screening after transfusion of red blood cells in a prospective study. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** [Internet]. 2012 [cited 2024 May 26];34(3):206–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3459635/#R1>
2. Handa A, Kukar N, Maharishi RN, Syal N, Arora H. Analysis of red cell alloimmunization in multi transfused patients at a Tertiary care teaching hospital. **Journal of Family Medicine and Primary Care** [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2024 May 26];9(6):2907–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7491832/>
3. Silva JM da. Fenotipagem eritrocitária em doadores de sangue no HEMOPI (Teresina – Picos) – PI e no hemocentro regional do CRATO – CE [Dissertação (Mestrado)]. [Programa de Pós-Graduação em Farmacologia - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza]; 2016.
4. Pereira Bueno ML, Mitestainer MB, Da Silva JAR, Benites BD, Roversi FM. Red-cell alloimmunization profile in multi transfused patients: Findings and insights of a blood transfusion service. **Transfusion Clinique et Biologique**. 2021 Aug;28(3):258–63.
5. Nardozza LMM, Szulman A, Barreto JA, Araujo Junior E, Moron AF. The molecular basis of RH system and its applications in obstetrics and transfusion medicine. **Revista da Associação Médica Brasileira** [Internet]. 2010 [cited 2024 May 26];56(6):724–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302010000600026&script=sci_arttext&lng=en
6. Matzhold EM, Bemelmans M, Polin H, Körmöczí GF, Schönbacher M, Wagner T. Characterization of Novel RHD Allele Variants and Their Implications for Routine Blood Group Diagnostics. **Biomedicines** [Internet]. 2024 Feb 18 [cited 2024 May 24];12(2):456–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10886452/>
7. ISBT. 202 Table of blood group antigens within systems [Internet]. www.isbtweb.org. 2024 [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.isbtweb.org/resource/tableofbloodgroupantigenwithinsystems.html>
8. Credidio DC. Variantes do antígeno RhD: estudo sorológico e molecular [Dissertação (Mestrado)]. [Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas]; 2010.

9. Floch A, Pirenne F, Barrault A, Chami B, Toly-Ndour C, Tournamille C, et al. Insights into anti-D formation in carriers of RhD variants through studies of 3D intraprotein interactions. **Transfusion**. 2021 Apr;61(4):1286–301.
10. Batissoco AC, Novaretti MCZ. Aspectos moleculares do Sistema Sangüíneo ABO. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [Internet]. 2003 Mar [cited 2024 May 26];25(1):47–58. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/Kr7Gxk6j9Mbw7Bgv9kBbxhM/?lang=pt>
11. Kamili NA, Paul A, Wu SC, Dias-Baruffi M, Cummings RD, Arthur CM, et al. Evaluation of the Bactericidal Activity of Galectins. **Methods in molecular biology**. 2022 Mar 24;517–31.
12. Sabino JS. Determinação da incidência de Rh D fraco e Rh D parcial na população da área de abrangência do Hemocentro de Botucatu [Dissertação (Mestrado)]. [Programa de Pós-Graduação em Medicina - Universidade Estadual Paulista, Botucatu]; 2008.
13. Holt SG, Kotagiri P, Hogan C, Hughes P, Masterson R. The potential role of antibodies against minor blood group antigens in renal transplantation. *Transplant International* [Internet]. 2020 Aug [cited 2024 May 1];33(8):841–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tri.13685>
14. Hong X, Ying Y, Zhang J, Chen S, Xu X, He J, et al. Six splice site variations, three of them novel, in the ABO gene occurring in nine individuals with ABO subtypes. **Journal of Translational Medicine** [Internet]. 2021 Nov 22 [cited 2024 May 1];19(470). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8607603/pdf/12967_2021_Article_3141.pdf
15. Youk HJ, Ryu HY, Suk Won Seo, Jin Seok Kim, Chung Y, Kim H, et al. A New Trial to Measure ABO Antibodies Using Complement-Dependent Cytotoxicity. **Medicina** [Internet]. 2022 Jun 20 [cited 2024 May 2];58(6):830–0. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/6/830>
16. Puri V, Sharma G, Chhikara A. Critical analysis of two cases of major crossmatch incompatibility in tertiary care hospital in Delhi. **Asian Journal of Transfusion Science** [Internet]. 2020 [cited 2024 May 26];14(2):192–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7983140/>
17. Race RR. Modern Concepts of the Blood Group Systems. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 1965 Sep;127(2):884–91.
18. Alalshaikh M, Almalki Y, Hasanato R, Almomen A, Alsughayir A, Alabdullateef A, et al. Frequency of Rh and K antigens in blood donors in Riyadh. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [Internet]. 2022 Dec [cited 2024 May 26];44(4):555–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9605887/>
19. Santos PCJ de L, Silva AM, Neto LMR. *Hematologia - Métodos e Interpretação - Série Análises Clínicas e Toxicológicas*. São Paulo: Roca; 2013.
20. Westhoff CM. Review: the Rh blood group D antigen ...dominant, diverse, and difficult. **Immunohematology**. 2005;21(4):155–63.
21. Srivastava K, Bueno MU, Flegel WA. Breakpoint regions of an RHD-CE(4-9)-D allele and a rare JK allele in a Pacific

- Islander individual. **Blood Transfusion** [Internet]. 2023 Aug 25 [cited 2024 May 3];22(3):189–97. Available from: <https://www.bloodtransfusion.it/bt/article/view/534/480>
22. Pedini P, Filosa L, Bichel N, Picard C, Silvy M, Chiaroni J, et al. Five-Years Review of RHCE Alleles Detected after Weak and/or Discrepant C Results in Southern France. **Genes** [Internet]. 2022 Jun 14 [cited 2024 May 3];13(6):1058. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9222276/pdf/genes-13-01058.pdf>
23. Credidio DC, Pellegrino J, Castilho L. Serologic and molecular characterization of D variants in Brazilians: impact for typing and transfusion strategy. **Immunohematology**. 2011 Jan;27(1):6–11.
24. Wu CL, Yi P, Tang BD, Zhang QL, Du X, Hong WX, et al. A Novel RHCE*cE (c.827C>A) Allele, Containing the Single-Nucleotide Change, Encodes Altered c/E Antigens. **Clinical Laboratory**. 2023;69(10).
25. Colin Y, Cherif-Zahar B, Le Van Kim C, Raynal V, Van Huffel V, Cartron J. Genetic basis of the RhD-positive and RhD-negative blood group polymorphism as determined by Southern analysis. **Blood**. 1991 Nov 15;78(10):2747–52.
26. Yin Q, Flegel WA. DEL in China: the D antigen among serologic RhD-negative individuals. *Journal of Translational Medicine* [Internet]. 2021 Oct 20 [cited 2024 May 26];19(1):439. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8527646/>
27. Westhoff CM. The structure and function of the Rh antigen complex. *Seminars in Hematology* [Internet]. 2007 Jan [cited 2024 May 26];44(1):42–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17198846>
28. Wagner FF, Gassner C, Müller TH, Schönitzer D, Schunter F, Flegel WA. Molecular Basis of Weak D Phenotypes. **Blood**. 1999 Jan 1;93(1):385–93.
29. Liu IP. Análise de resultados da tipagem sanguínea antes e após a implantação da técnica de semiautomação [TCC (Graduação)]. [Curso de Biomedicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre]; 2012.
30. Trueba-Gómez R, Rosenfeld-Mann F, Estrada-Juárez H. Prediction of the antigenic regions in eight RhD variants identified by computational biology. *Vox Sanguinis* [Internet]. 2024 Mar 24 [cited 2024 May 4]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/vox.13620>
31. Flegel WA. RhesusBase [Internet]. www.rhesusbase.info. 2016 [cited 2017 May 13]. Available from: <https://www.rhesusbase.info/>
32. Maryam DU, Mukhtar IG, Yusuf AA, Salisu AI. High prevalence of serological weak D phenotype and preponderance of weak D type 4.0.1. genetic variant in a Nigerian population: implications for transfusion practice in a resource-limited setting. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 4];44(3):386–91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9477752/pdf/main.pdf>
33. Bromilow I. D ou não D: Eis a Questão (DIAMED AG). **ABO: revista de medicina transfusional**. 2007;31.
34. Rodrigues ES, Romagnoli AC, Santos FLS, Cutter TB, Catelli LF, Cédric V, et al. Frequency and characterization of RHD

variant alleles in a population of blood donors from southeastern Brazil: Comparison with other populations. **Transfusion and Apheresis Science**. 2021 Aug;60(4):103135.

35. Denomme GA, Dake LR, Vilensky D, Ramyar L, W. John Judd WJ. Rh discrepancies caused by variable reactivity of partial and weak D types with different serologic techniques. **Transfusion**. 2008 Mar;48(3):473–8.

36. Garraud O, Chiaroni J. An overview of red blood cell and platelet alloimmunisation in transfusion. **Transfusion Clinique et Biologique** [Internet]. 2022 Nov [cited 2024 May 5];29(4):297–306. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246782022002336>

37. Garraud O. Red blood cell antigen alloimmunization: Mysteries still unsolved. **EBioMedicine**. 2016 Jul;9:5–6.

38. Wilson M, El W, El-Ghamrawy M, Nessma Abd El-Hadi, Abou-Elalla AA. Study of the Frequency and Specificity of Red Cell Antibodies in Patients with Hemoglobinopathies. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion** [Internet]. 2023 Apr 17 [cited 2024 May 6];39(4):579–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10542054/>

39. Couvidou A, Angénieux C, Ruch L, Mangin PH, Gachet C, Maître B. Marginal zone B cells are responsible for the production of alloantibodies following platelet transfusion in mice. **Blood Advances**. 2023 Apr 22;7(8):1356–65.

40. Paul K, Hernández-Armengol R, June Young Lee, Chang CY, Shibata T, Yamashita M, et al. Distinct RBC alloantibody responses in type 1

interferon-dependent and -independent lupus mouse models. **Frontiers in Immunology** [Internet]. 2024 Jan 15 [cited 2024 May 6];14(1304086). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10822987/pdf/fimmu-14-1304086.pdf>

41. Neamțu SD, Novac MB, Neamțu AV, Stanca ID, Boldeanu MV, Gluhovschi A, et al. Fetal–maternal incompatibility in the Rh system. Rh isoimmunization associated with hereditary spherocytosis: case presentation and review of the literature. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**. 2022 Sep 10;63(1):229–35.

42. Varghese S, Mishra D, Prakash S, Mukherjee S, Sahu A. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to minor blood group alloimmunization in a mother of sickle cell disease with multiple alloantibodies. **Asian Journal of Transfusion Science**. 2023 Jul;17(2):291–4.

43. Schmidt LC. Genotipagem RhD fetal no plasma materno como ferramenta não invasiva na predição do risco da doença hemolítica perinatal em gestantes RhD negativo [Dissertação (Mestrado)]. [Programa de Pós-Graduação em Genética – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte]; 2010.

44. Fives KR, Chism DA, Beetz B, Elkins I, Butala M. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn Due to Anti-Gonzales Antibody. **Cureus** [Internet]. 2023 Mar 29 [cited 2024 May 6];15(3). Available from: <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.36860>

45. Machado AMF. Prevalência da doença hemolítica perinatal e seus determinantes: variação com a posição sócio-econômica Açores, São Miguel [Dissertação defendida em provas

públicas]. [Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa]; 2015.

46. Titze TL, Hamnvik LHD, Hauglum IM, Carlsen AET, Tjeldhorn L, Nguyen NT, et al. Management of Wrong Blood Transfusion to an RhD Negative Woman in Labor. **International Journal of Women's Health** [Internet]. 2023 Jan [cited 2024 May 29];Volume 15:1–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9826603/>

47. Pacheco CAMS. Doença hemolítica perinatal RhD: um problema de saúde pública no Brasil [Tese (Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher)]. [Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ]; 2013.

48. Routray SS, Behera R, Mallick B, Acharya D, Sahoo JP, Kanungo GN, et al. The Spectrum of Hemolytic Disease of the Newborn: Evaluating the Etiology of Unconjugated Hyperbilirubinemia Among Neonates Pertinent to Immunohematological Workup. **Cureus** [Internet]. 2021 Aug 6 [cited 2024 May 29];13(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8418802/pdf/cureus-0013-00000016940.pdf>

49. Maximiano A, Barone A. Doença hemolítica perinatal por incompatibilidade ao fator de Rh. **Revista Eletrônica de Análises Clínicas**. 2014 Sep 28;2(4).

50. Sherwood MR, Clayton S, Leeper CM, Yazer M, Moise KJ, Granger ME, et al. Receipt of RhD-positive whole blood for life-threatening bleeding in female children: A survey in alloimmunized

mothers regarding minimum acceptable survival benefit relative to risk of maternal alloimmunization to anti-D. **Transfusion** [Internet]. 2024 Apr 2 [cited 2024 May 29];64(S2):S100–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/traf.17807>

51. Basu S, Kaur R, Kaur G. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives. **Asian Journal of Transfusion Science**. 2011;5(1):3–7.

52. Yu D, Ling LE, Krumme AA, Tjoa ML, Jr KJM. Live birth prevalence of hemolytic disease of the fetus and newborn in the United States from 1996 to 2010. **AJOG Global Reports**. 2023 Mar 24;3(2):100203.

53. Narciso TARM, Hoshida MS, Costa PR, Niquirilo A, Biancolin SE, Lin LH, et al. Fetal-Maternal Hemorrhage in First-Trimester Intrauterine Hematoma. **Fetal Diagnosis and Therapy**. 2021;48(3):227–34.

54. Oliveira LCO, Cozac APCNC. Reações transfusionais: Diagnóstico e Tratamento. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 2003 Dec 30 [cited 2022 May 25];36(2/4):431–8. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/758/771>

55. Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, Le Terrier C. Blood Transfusion Reactions—A Comprehensive Review of the Literature Including a Swiss Perspective. **Journal of Clinical Medicine** [Internet]. 2022 May 19 [cited 2024 May 8];11(10):2859. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9144124/pdf/jcm-11-02859.pdf>

56. Sousa Neto AL de, Barbosa MH. Incidentes transfusionais imediatos: revisão integrativa da literatura. **Acta**

- Paulista de Enfermagem** [Internet]. 2012 [cited 2024 May 29];25(1):146–50. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002012000100025
57. Rodrigues AT. Aloimunização dos doadores de sangue como fonte de anti-soros e hemácias raras [Dissertação (Mestrado)]. [Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu]; 2016.
58. American Association of Blood Banks (AABB). Technical Manual of the American Association of Blood Banks. 16th ed. Bethesda, Maryland: AABB; 2008.
59. American Association of Blood Banks (AABB). Technical Manual of the American Association of Blood Banks: Methods and Appendices [Internet]. 20th ed. AABB; 2020 [cited 2024 May 14]. Available from: https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/publications/technical-manual-20th-edition-methods-and-appendices.docx?sfvrsn=8c9876fe_2.
60. Hashmi G, Shariff T, Zhang Y, Cristobal J, Chau C, Seul M, et al. Determination of 24 minor red blood cell antigens for more than 2000 blood donors by high-throughput DNA analysis. **Transfusion**. 2007 Apr;47(4):736–47.
61. Safic Stanic H, Dogic V, Bingulac-Popovic J, Kruhonja Galic Z, Stojic Vidovic M, Puljic K, et al. RhD alloimmunization by DEL variant missed in donor testing. **Transfusion** [Internet]. 2022 May [cited 2024 May 14];62(5):1084–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/trf.16862>
62. Barriteau CM, Lindholm PF, Hartman K, Sumugod RD, Ramsey G. RHD genotyping to resolve weak and discrepant RhD patient phenotypes. **Transfusion** [Internet]. 2022 Nov [cited 2024 May 15];62(11):2194–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9828470/>
63. Walhof ML, Leon J, Greiner AL, Scott JR, Knudson CM. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the sensitizing pregnancy where anti-D was incorrectly identified as RhIG. **Journal of Clinical Laboratory Analysis** [Internet]. 2022 Apr [cited 2024 May 15];36(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8993642/>
64. ISBT (International Society of Blood Transfusion). ISBT: Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology [Internet]. www.isbtweb.org. 2015 [cited 11AD May]. Available from: <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology>
65. Jeong D, Oh SJ, Eun Young Song EY, Hong YC, Park KU. Molecular Characteristics of the Serological Weak D Phenotype in Koreans. **Diagnostics** [Internet]. 2021 May 21 [cited 2024 May 17];11(6):920–0. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8223775/>
66. Müller T, Wagner FF, Trockenbacher A, Eicher NI, Flegel WA, Schönitzer D, et al. PCR screening for common weak D types shows different distributions in three Central European populations. **Transfusion**. 2001 Jan 1;41(1):45–52.
67. Rizzo C, Castiglia L, Arena E, Gangi S, Mazzola G, Caruso C, et al. Weak D and partial D: our experience in daily activity. **Blood Transfusion** [Internet]. 2012 Apr

[cited 2024 May 29];10(2):235–6. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3320789/>

68. Flegel WA. Molecular genetics and clinical applications for RH. *Transfusion and Apheresis Science* [Internet]. 2011 Feb [cited 2024 May 29];44(1):81–91.

Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3042511/>

69. Aburto A, Zapata D, Retamales E, Fernández J, Barra G, Peña F, et al. Genotype analysis to clarify RhD variants in discrepant samples of Chilean population. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2023 Dec 5 [cited 2024 May 19];14. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10728993/pdf/fimmu-14-1299639.pdf>

70. Zacarias JMV, Pereira EM de F, Visentainer JEL, Guelsin GAS, de Melo FC, Sell AM. Frequency of RHD variants in Brazilian blood donors from Parana State, Southern Brazil. *Transfusion and Apheresis Science*. 2016 Aug;55(1):120–4.

71. Daniels G, Bromilow I. The Rh blood group system. In: **Essential Guide to Blood Groups**. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 33–44.

72. Moulds MK. Immunohematology Reference Laboratory Conference. *Immunohematology*. 2006;22(2):78–81.

73. Polavarapu I, Mishra G, Shastry S, Kulkarni S. Molecular characterization of RhD variant phenotypes among blood donors: A study from the coastal region of India. *Transfusion and Apheresis Science*. 2021 Aug;60(4):103142.

74. Barros C, Otta M, Wakim VL, Zaqueroni M, Baleotti Júnior W, Castilho

L. Avaliação de reagentes anti-D na detecção dos antígenos D fraco e D parcial. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2006;28(4):269–74.

75. Mota M, Fonseca NL, Rodrigues Á, Kutner JM, Castilho L. Anti-D alloimmunization by weak D type 1 red blood cells with a very low antigen density. *Vox Sanguinis*. 2005;88(2):130–5.

76. Kulkarni SS, Vasantha K, Gupte SC, Mohanty D, Ghosh K. Potential of commercial anti-D reagents in the identification of partial D variants in Indian population. *Indian Journal of Medical Research*. 2007 May 1;125(5):641–4.

77. Barrera S, Bolívar M, Rodríguez A, Urbina A. The Crawford variant as a cause of RhD typing discrepancies in blood banks: A case report. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2022 Aug;29(3):261–4.

78. Tsuji I, Dominguez D, Egan MA, Dean HJ. Development of a Novel Assay to Assess the Avidity of Dengue Virus-Specific Antibodies Elicited in Response to a Tetravalent Dengue Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022 May 4;225(9):1533–44.

79. Ying Y, Zhang J, Hong X, Xu X, He J, Zhu F. The Significance of RHD Genotyping and Characteristic Analysis in Chinese RhD Variant Individuals. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 24];12:755661. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8633534>

80. Miranda MR, dos Santos TD, Castilho L. Systematic RHD genotyping in Brazilians reveals a high frequency of partial D in transfused patients serologically typed as weak D.

Transfusion and Apheresis Science. 2021
Aug 7;60(6):103235.