

Conversão do sangue ABO em um grupo sanguíneo universal: uma revisão de literatura

Conversion of ABO blood into a universal blood group: a literature review

Conversión de sangre ABO en un grupo sanguíneo universal: una revisión de la literatura

Diego Handeri Hermes^{1*}, Williana Garcia Braga¹, Augusto Groenner Baeta da Costa², Giovanna Vasconcelos Sousa³, Isabela Vitarelli Lima Costa¹, Lucas Antônio Garcia de Carvalho¹, Vitor Carvalho Alvarenga⁴.

RESUMO

Objetivo: Revisar os estudos já feitos na literatura sobre a obtenção do sangue universal, visando esclarecer a necessidade da prática no contexto atual e demonstrar os avanços e desafios para o sucesso do processo. **Revisão bibliográfica:** Neste estudo foram analisados métodos de conversão sanguínea, dentre eles o de camuflagem dos antígenos das células sanguíneas (PEG) e o enzimático. Ambos se mostraram inviáveis, sendo o enzimático o mais promissor. O método PEG demonstrou alguns impasses que o torna questionável: a possibilidade de o PEG se tornar imunogênico e a insciência sobre a sucessão das hemácias revestidas a longo prazo. Já a conversão enzimática apresenta pH incompatível e antígenos remanescentes como dificuldades do método. Entretanto, um estudo recente demonstrou maior eficácia com enzimas extraídas da bactéria *Flavonifractor plautii*, contudo ainda são necessários novos testes para confirmar a ausência de variabilidade em humanos. **Considerações finais:** Embora os estudos recentes apresentem bons resultados, a área ainda carece de muita pesquisa para que a prática se torne economicamente viável e não cause danos ao paciente.

Palavras-chave: Sistema ABO de grupos sanguíneos, Substitutos sanguíneos, Transfusão de sangue.

ABSTRACT

Objective: To review the literature on obtaining universal blood, aiming to clarify the need for the practice in the current context and to demonstrate the advances and challenges for the success of the process. **Literature review:** This study analyzes blood conversion methods, the camouflage of blood cell antigens (PEG) and the enzymatic. Both proved to be unfeasible, with the enzymatic being the most promising. The PEG method demonstrated some impasses that make it questionable: the possibility of PEG becoming immunogenic and the lack of knowledge about the succession of coated red cells in the long term. The enzymatic conversion, however, presents incompatible pH and remaining antigens as difficulties. Although a recent study demonstrated greater efficacy with enzymes extracted from the bacterium *Flavonifractor plautii*, further tests are still needed to confirm the absence of variability in humans. **Final considerations:** Even though modern studies show good results, the area still needs a lot of research so that the practice becomes economically viable and does not cause harm to the patient.

Keywords: ABO blood-group system, Blood substitutes, Blood transfusion.

RESUMEN

Objetivo: Revisar los estudios ya realizados sobre obtención de sangre universal, con el objetivo de aclarar la necesidad de la práctica y demostrar los avances y desafíos para el éxito del proceso. **Revisión bibliográfica:** Se analizaron los métodos de conversión de sangre, incluido el camuflaje de los antígenos de células sanguíneas (PEG) y la enzima. Ambos resultaron ser inviables, siendo la enzima la más prometedora. El método PEG demostró impases que lo hacen cuestionable: la posibilidad de que el se vuelva inmunogénico y la falta de conocimiento sobre la sucesión de glóbulos rojos recubiertos a largo plazo. La conversión enzimática presenta pH incompatible y antígenos restantes como dificultades del método. Sin

¹ Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG), Betim - MG.

*E-mail: diegohanderi@gmail.com

² Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP-MG), Ouro Preto - MG.

³ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte - MG.

⁴ Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova - MG.

SUBMETIDO EM: 7/2020

| ACEITO EM: 8/2020

| PUBLICADO EM: 10/2020

embargo, un estudio reciente demostró mayor eficacia con las enzimas extraídas de la bacteria *Flavonifractor plautii*, pero aún se necesitan más pruebas para confirmar la ausencia de variabilidad en humanos. **Consideraciones finales:** Aunque hay buenos resultados, el área aún necesita mucha investigación para que la práctica se vuelva económicamente viable y no cause daño al paciente.

Palabras clave: Sistema del grupo sanguíneo ABO, Sustitutos sanguíneos, Transfusión sanguínea.

INTRODUÇÃO

Em 1616, William Harvey descobriu a circulação sanguínea. Futuramente, o médico austríaco Karl Landsteiner, descobriu o sistema de grupos sanguíneos ABO, o sistema mais importante a ser considerado na Medicina de transfusão e que perpetua até os dias atuais. Esse sistema se baseia na presença ou ausência dos antígenos do grupo sanguíneo A e B, criando, quatro grandes grupos: "A", "B" e "AB", e um outro tipo, substituído pela vogal "O", que não possui nenhum antígeno (TAN SY e GRAHAM C, 2013).

Em 1942, Landsteiner descobre que 85% das pessoas têm fator diferente no sangue daqueles tipos já listados, e que 15% não o possuem. O sangue passou a ser classificado quanto a presença do fator Rh, em positivo ou quanto a sua ausência, em negativo, possibilitando a compatibilidade da transfusão sanguínea e seus componentes (SCHWARZ HP e DORNER F, 2003). No Brasil, a hemoterapia teve início na década de 1930, com a criação de serviços de transfusão nos hospitais de pronto socorro. As transfusões eram diretas, sem uso de técnicas de anticoagulação e preservação do sangue (JUNQUEIRA PC, et al., 2005).

Na Medicina transfusional, o sistema ABO, descoberto por Landsteiner, é considerado o mais importante sistema de grupos sanguíneos e base para todas as transfusões sanguíneas realizadas no mundo todo (BATISSOCO AC e NOVARETTI MCZ, 2003).

Os epítomos ABO são resíduos encontrados no final de carboidratos presentes, não só nas superfícies celulares das hemácias, como também nas secreções que são biossintetizadas por glicosiltransferases específicas codificadas no locus ABO. Dessa forma, os antígenos ABO estão presentes, também, em células, como linfócitos, plaquetas, endotélio capilar venular e arterial, células sinusoidais do baço, medula óssea, mucosa gástrica, além de secreções e fluidos, como saliva, urina e leite (BATISSOCO AC e NOVARETTI MCZ, 2003). Os diferentes fenótipos surgem da adição ou não de dois resíduos de açúcar – $\alpha 1 \rightarrow 3$ -N-acetilgalactosamina transferase ou $\alpha 1 \rightarrow 3$ -N-galactosil transferase – ao antígeno H, gerando os tipos A, B, AB ou O (BATISSOCO AC e NOVARETTI MCZ, 2003).

Nesse sentido, essa revisão objetiva os estudos já feitos e apontados na literatura sobre a conversão dos tipos sanguíneos A, B e AB em sangue tipo O. Espera-se que a síntese dessas informações desperte a comunidade científica sobre a importância e os principais desfechos desses trabalhos, motivando o aprofundamento nas pesquisas a respeito do tema para que em breve haja sucesso na sua aplicabilidade clínica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Importância da conversão para o sangue universal

Tendo em vista o crescente aumento da população, a carência de sangue nos bancos de doação e os importantes avanços tecnológicos ocorridos no campo da Medicina, o setor de assistência hemoterápica apresenta-se como área fértil para o desenvolvimento de estudos mercadológicos. Nesse contexto, um estudo de natureza biomolecular, com destaque para a conversão de sangue universal, é relevante, uma vez que a hemoterapia trata-se de um mercado carente e com múltiplas necessidades.

O percentual de doadores no Brasil corresponde a 1,6% da população e, apesar de estar dentro dos parâmetros preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que recomenda 1% a 3% da população, em 2004, que visava alcançar os 3% até o ano de 2007 não foi alcançada. "Esse é o nível e o limite que nos dá mais segurança e que nos permitirá contar com estoques reguladores". A meta, devido à grande demanda, deve ser elevada por meio de incentivos e fatores além das campanhas de doação (OMS, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Em todos os sistemas de saúde, é essencial a existência de um suporte e reserva para a transfusão de sangue, contudo, nem sempre há estoque suficiente para atender toda a demanda. Essa escassez deve-se, especialmente, ao fato de que, dos 4 tipos sanguíneos do ser humano (A, B, AB e O), apenas o tipo sanguíneo O pode ser considerado como doador universal, ou seja, possa doar sangue para os demais tipos. Dessa forma, têm surgido cada vez mais pesquisas que visam tornar determinados tipos sanguíneos (tipo A e tipo B) em doadores universais, a exemplo do tipo sanguíneo O (RAHFELD P e WITHERS SG, 2019).

Criar um mecanismo de conversão sanguínea, para eliminar os riscos de transfusão, principalmente, as reações transfusionais, e simplificar a logística é uma ideia que vem se provando desafiadora desde sua teorização por Goldstein em 1982.

A respeito das reações transfusionais mencionadas, é possível descrever aquelas do tipo imunológicas e não imunológicas, variando ainda entre agudas e tardias, que podem cursar com hemólise intra e extravascular, manifestando sintomas como febre, rubor, hipotensão, hemoglobinúria urticária e até reação anafilática, e possuem como manejo clínico imediato a interrupção da transfusão e estabilização dos sintomas, terapia anti-histamínica e oxigênio suplementar, a depender do tipo desencadeado (OLIVEIRA LCO e COZAC APCNC, 2003; OLSSON ML e CLAUSSEN H, 2007; RAMOS PS, et al., 2017). Essas reações hemolíticas possuem uma fatalidade em torno de 10%, sendo diretamente proporcionais a quantidade de sangue recebido (KRUSKALL MS, et al., 2000).

Inicialmente, utilizou α -galactosidase extraída de grãos de café para conversão enzimática dos glóbulos vermelhos dos grupos sanguíneos A e B em O. Porém, a enzima em questão possui propriedades cinéticas fracas e baixo pH ideal, tornando o processo não economicamente viável (OLSSON ML e CLAUSSEN H, 2007).

Felizmente, na primeira década dos anos 2000 foram identificadas famílias inteiramente novas de exoglicosidases bacterianas – *Bacteriodes spp.* e *Streptomyces spp.* – com propriedades cinéticas notavelmente aprimoradas para clivar os antígenos A e B, revigorando novamente o campo de conversão sanguínea. A partir desse momento, a conversão pôde ser alcançada com baixo consumo de proteína enzimática, curtos tempos de incubação e pH neutro (LIU QP, et al., 2007; OLSSON ML e CLAUSSEN H, 2007).

Em 2019, a triagem de uma biblioteca metagenômica derivada das fezes de um doador AB permitiu a descoberta de um sistema de duas enzimas significativamente mais eficiente, composto por uma desacetilase de GalNAc e uma galactosaminidase. Essa composição funciona bem tanto em condições padrão quanto em sangue total, tornando-se atualmente uma das linhas de frente do estudo de conversão sanguínea no mundo (RAHFELD P e WITHERS SG, 2019).

Métodos de conversão dos tipos sanguíneos

Foram encontrados diversos estudos sobre o tema, com duas principais abordagens experimentais. A primeira consiste na camuflagem dos antígenos com polietilenoglicol e seus derivados e a segunda na conversão enzimática de antígenos específicos do sangue. O método polietilenoglicol (PEG), ou o metoxipolietilenoglicol (mPEG), descrito inicialmente por Jeong ST e Byun SM (1996), envolve a incubação, em temperatura ambiente (com o mínimo de 4°C), por um período entre 30 minutos e 1 hora, das hemácias com um derivado de PEG, e a posterior lavagem para remoção do excesso dessa substância. O PEG atrai água, criando uma cápsula de água em volta das células revestidas com PEG. É essa esfera de hidratação que impede imunoglobulinas IgG e IgM de atingir as hemácias (BAGNIS C, et al., 2011).

Para mascarar os antígenos, pode-se utilizar cloreto cianúrico, propionil-*N*-hidroxissuccinimida ou benzotriazolilcarbonato. Alguns resultados do estudo mostraram que o acoplamento hemáceas-PEG evitou a hemoaglutinação em soros de pacientes com sangue ABO incompatível, porém outros demonstraram que o uso de mPEG não cumpriu com o objetivo, porque não impediu a lise das hemácias. A conclusão foi que haviam células que não foram “camufladas” de maneira adequada. A ligação destas substâncias na membrana das hemácias, bloqueou a ligação antígeno-anticorpo, porém demonstrou alguns impasses, como a possibilidade de o PEG se tornar imunogênico, produzindo anti-PEG IgG e IgM (BAGNIS C, et al., 2011).

Além disso, outro impasse diz respeito a ausência de conhecimento quanto ao que ocorre com as hemácias revestidas com PEG a longo prazo e quanto aos impactos nas interações entre cada célula vermelha e entre as células e o soro após a modificação. Assim, apesar desse método ser atraente, há várias questões que dificultam a produção universal das hemácias por meio dessa técnica, tornando o método questionável e insuficiente para incentivar estudos avançados, principalmente, ensaios com humanos (BAGNIS C, et al., 2011).

O segundo método foi produzido por Goldstein e colaboradores, em 1982, e tinha como objetivo fazer com que o sangue tipo B se tornasse doador universal. Isso foi feito, por meio da conversão do antígeno B usando a enzima galactosidase, através de um método que ficou conhecido como ECO-RBC, ou *Enzyme Converted Group O Red Blood Cell* (OLSSON ML e CLAUSSEN H, 2007).

Na primeira geração de pesquisas da conversão enzimática, foi utilizada uma α -galactosidase, derivada de grãos de café verde, que removia os antígenos B. Esse estudo se tornou inviável, devido ao pH necessário para a reação ser muito baixo e a quantidade de enzimas para a conversão ser elevada (JAMAL, et al., 2016; OLSSON ML e CLAUSSEN H, 2007; RAHFELD P e WITHERS SG, 2019).

Já na segunda geração, a empresa Zyme Quest deu continuidade nas pesquisas, desenvolvendo uma enzima galactosidase derivada da soja, que clivava o antígeno B. No estudo em questão, o pH ótimo para a conversão foi de 5,8 o que torna a reação incompatível com a sobrevivência das hemácias, apesar da baixa quantidade de enzima necessária para a conversão (OLSSON ML, et al., 2004).

Na terceira geração dos estudos, foram utilizadas enzimas derivadas da bactéria *Clostridium perfringens*, mas houve a manutenção da ineficácia durante os testes, devido às situações como a presença de antígenos remanescentes no sangue resultante da clivagem incompleta pelo método enzimático (RAHFELD P e WITHERS SG, 2019; LIU QP, et al., 2007). Outros microrganismos foram testados sendo os melhores aqueles feitos com a bactéria *Flavonifractor plautii*, entretanto ainda são necessários novos testes para confirmar a ausência de variabilidade nos experimentos em humanos (RAHFELD P, et al., 2019).

O estudo promovido por Malinski TJ e Singh H (2019), demonstrou uma nova enzima que converte hemácias do tipo A em tipo O, a α -N-acetilgalactosaminidase (α -NAGA). A técnica funciona por meio da hidrólise da α -N-acetilgalactosamina do açúcar terminal do etípoço utilizando a exoglicosidade, α -N-acetilgalactosaminidase, da família GH109, codificada por meio do *Spirosoma linguale*, um organismo não patogênico de vida livre.

O estudo introduziu no *S. linguale* um gene e seu mutante, modificado com alanina, após ser amplificado por PCR em diferentes temperaturas. A expressão da proteína foi analisada em quatro culturas e a atividade enzimática avaliada de acordo com a titulação da sua dose, temperatura, pH, atividade cinética, sistema tampão, inibição de produto e atividade enzimática reversa. Utilizaram hemácias do tipo A1 e A2, sendo que a conversão de hemácias do tipo A1 em O exigiu maior quantidade de enzima. Após a conversão, cada amostra foi avaliada por citometria de fluxo.

A estrutura molecular do antígeno A é mais complexa que a do antígeno B. Isso ocorre, pois existem dois subgrupos nas células sanguíneas do tipo A: A1 e A2. Além disso, o subgrupo A1 possui cinco vezes mais antígenos que o subgrupo A2, gerando uma dificuldade extra na conversão desse tipo sanguíneo (GAO H, et al., 2012).

Para adequar as quantidades, a enzima α -NAGA foi testada em várias concentrações. Em hemácias do tipo A2, o teste em temperatura ambiente utilizou valores de 1 a 100 $\mu\text{g} / \text{mL}$, tendo ocorrido a conversão das hemácias. Para temperaturas menores, foram necessárias quantidades maiores de enzimas, chegando a 400 $\mu\text{g} / \text{mL}$. Para a avaliação das hemácias tipo A1, como ela possui maior quantidade de antígenos, a concentração de 100 a 500 $\mu\text{g} / \text{mL}$ não foi suficiente em temperaturas refrigeradas, enquanto que 500 $\mu\text{g} / \text{mL}$ de enzima produziu resultados mistos em temperatura ambiente.

Quanto à temperatura, a enzima teve sua atividade comparada em temperaturas de 4°C a 25°C, e demonstrou redução da atividade aos 4°C, assim como teve sua atividade nivelada e diminuída com maiores elevações (MALINSKI TJ e SINGH H, 2019).

A enzima demonstrou funcionar de forma mais eficaz em pH neutro, mantendo afinidade pelas hemácias, rotatividade e eficiência catalítica alta nessa faixa. Sabe-se que a α -NAGA está presente nas hemácias com uma quantidade aproximada de 0,4 μ M / L, portanto foi feito um teste de inibição, para certificar de que o aumento da concentração enzimática não inibiria a sua atividade (MALINSKI TJ e SINGH H, 2019).

Foram testadas, também, quatro soluções para determinar o meio ideal de conversão. Como resultado, o estudo supracitado demonstrou que os solutos glicina e alanina foram eficientes, porém, a lisina e o fosfato mostraram-se inadequados. Tanto a glicina, quanto a alanina neutralizam o ambiente negativo ao redor da membrana das hemácias propiciando maior interação da enzima com elas, já a lisina e o fosfato, não possibilitam tal interação. Por fim, foi avaliada a atividade enzimática reversa, que consiste em converter o sangue tipo O em tipo A, adicionando os açúcares que compõem cada tipo de hemácia, porém não houve a conversão por meio do uso da N- acetilgalactosamina (MALINSKI TJ e SINGH H, 2019).

Essa técnica se mostrou eficaz, dado que a enzima possui alta especificidade para o substrato alvo, alta atividade enzimática usando vários tampões, temperaturas e atividade ideal a um pH neutro. Existe a dúvida quanto à possibilidade de o procedimento causar estresse eritrocitário. O estudo demonstrou pequena variação na contagem de hemácias, concentração de hemoglobina e hematócrito entre as hemácias originais e as convertidas, mas sugere que mais estudos sejam feitos. Além disso, não se sabe se a enzima do *S. linguale* induz resposta imune e qual seria a extensão da resposta dos anticorpos após o sangue convertido ser transfundido (MALINSKI TJ e SINGH H, 2019).

Avanços nos estudos

Sabe-se que as células sanguíneas contêm antígenos, que são carboidratos terminados em-1,3-linked N-acetilgalactosamina (GalNAc) para o grupo A e-1,3-linked galactose (Gal) para o grupo B. O grupo O não possui nenhum desses antígenos, embora possua anticorpos contra os dois grupos. O desafio da transfusão sanguínea é eliminar os antígenos presentes nos diferentes tipos sanguíneos, já que o plasma do sangue tipo A contém anticorpos contra o sangue B e vice-versa, o que pode levar à ativação do sistema do complemento e destruição do sangue doado (RAHFELD P, et al., 2019).

A conversão de sangue B em sangue O foi feita utilizando uma derivada de café verde, o que promoveu a remoção do antígeno B. Goldstein demonstrou que há viabilidade em realizar essa conversão e que as células resultantes podem funcionar tão bem quanto às células naturais do sistema ABO de transfusão. Contudo, a maior dificuldade desse método é a grande quantidade de enzimas necessárias para a realização da conversão, uma vez que para cada unidade de sangue do Grupo B submetido à reação de conversão do sangue são necessários de 1 a 2 gramas de enzimas. Vale ressaltar, também, que a α -galactosidase tem a melhor reação em um pH de 3,5 e, durante a conversão, é usado um pH de 5,5, sendo outro fator que dificulta o processo (JAMAL, et al., 2016).

Segundo Bagnis, Chiaroni e Bailly (2011) a enzima ideal é aquela de alta atividade, que permite a produção de hemácias em larga escala, possui um pH que garanta a sobrevivência das hemácias, seja específica para os antígenos A e B e que consiga eliminar antígenos residuais. O estudo relacionado a clivagem do antígeno B compara a enzima utilizada por Goldstein. Nesse caso, a conversão do antígeno B necessitaria de 0,5g de enzimas e essa atuaria em um pH ótimo de 5,8, incompatível com a sobrevivência das hemácias. Contudo, apesar da melhora dos resultados, o procedimento ainda não se tornou viável economicamente (RAHFELD P e WITHERS SG, 2019).

O sangue com o antígeno B retirado foi administrado em humanos e não foram relatados quadros de reação imune hemolítica. Porém, além das dificuldades já relatadas, o fato de nos Estados Unidos (EUA) haver escassez de pessoas com o tipo sanguíneo B, visto que menos de 10% da população possui esse tipo sanguíneo, também dificultou a aplicação desse estudo de forma mais ampla (RAHFELD P e WITHERS SG, 2019).

Posteriormente, vários novos estudos surgiram, buscando a clivagem do antígeno A, visando tornar esse tipo também em doador universal, assim como haviam feito com o antígeno B. A enzima utilizada, inicialmente, neste estudo foi a α -N-acetilgalactosaminidases extraída através da bactéria *Clostridium perfringens* (RAHFELD P e WITHERS SG, 2019).

Vários testes e enzimas de famílias diferentes foram utilizadas desde então, sendo a já citada α -N-acetilgalactosaminidases, para o antígeno A, e α -galactosidase, para o antígeno B as mais amplamente utilizadas. Além dessas, houveram, ainda, estudos que tentaram a conversão para o sistema AB, dessa vez utilizando a enzima endo- α -galactosidase (BARBOSA MS, et al., 2015). Com isso, muitas vezes, houveram resultados positivos na conversão, porém os problemas já encontrados nos estudos anteriores focados no antígeno B se repetiram nesse caso. Por vezes era necessária uma quantidade de até 3 gramas de enzimas para a conversão de uma unidade de sangue do Grupo A, além do sangue resultante não ter apresentado estabilidade (RAHFELD P e WITHERS SG, 2019).

A exemplo da bactéria *Clostridium perfringens* usada previamente, vários estudos seguiram essa linha e analisaram enzimas de centenas de fungos e bactérias para encontrarem a que melhor servia ao propósito da pesquisa. Com isso, foi identificada uma família de enzimas nomeada como GH109, assim como depois foi identificada a GH110 (RAHFELD P e WITHERS SG, 2019; LIU QP, et al., 2007). Em relação ao estudo de Rahfeld e Withers, tanto a GH109 quanto a GH110 conseguiram realizar a clivagem do antígeno B em um pH de 7 e utilizando uma quantidade de enzimas que variavam de 15 a 60 miligramas (RAHFELD P e WITHERS SG, 2019).

Mesmo com o avanço citado, o estudo não foi capaz de ter sucesso clinicamente. Apesar do sucesso precoce na clivagem do antígeno B, em 1982, e todo o avanço feito em relação a sua conversão, os problemas de viabilidade clínica foram mantidos e isso dificulta a sua aplicabilidade prática. Além disso, tem ocorrido a presença de alguma quantidade de antígenos remanescentes no sangue após a reação devido a uma clivagem incompleta, levando a aglutinação do sangue transfundido, em alguns casos (RAHFELD P e WITHERS SG, 2019).

Atualmente, os melhores resultados foram obtidos através de *Flavocctor plautii*, no estudo “An enzymatic pathway in the human gut microbiome that converts A to universal O type blood”, através da enzima *FpCBM32*, que é uma diacetilase do antígeno A (*FpGalNAcDeAc*) e *FpGH36* que é uma galactoseminidase do antígeno B (*FpGalNase*). Essas enzimas atuam em um pH ótimo de 8, com uma baixa quantidade de enzima necessária para a conversão. A enzima *FpGalNase* não apresentou eficácia na clivagem dos antígenos do sangue B, durante as pesquisas. Entretanto, a enzima *FpGalNAcDeAc* em incubação sozinha com o sangue A, devido à sua alta especificidade pelo grupo sanguíneo, conseguiu remover os antígenos totais do grupo A. Isso foi possível com apenas 3 $\mu\text{g ml}^{-1}$ da enzima, sem a adição de dextrano. Com a adição de dextrano, a quantidade é ainda menor, são necessárias apenas 0.5 $\mu\text{g ml}^{-1}$ mais os 300 mg ml^{-1} de dextrano, para o sucesso da conversão enzimática (RAHFELD P, et al., 2019).

Em todos os outros estudos, sem a adição do dextrano ou outros aditivos, era impossível se atingir a conversão enzimática, e mesmo assim, eram necessárias maiores quantidades de enzimas. Aparentemente a conversão foi total, sendo que em 26 doadores A+, não sobraram antígenos A, por isso não houve aglutinação do sangue, o que representa um grande avanço nessa área (RAHFELD P, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse é um tema de extrema relevância e importância, visto que diversos lugares sofrem com a falta de abastecimento dos bancos de sangue e isso poderia ser amenizado ou solucionado, com a conversão dos tipos sanguíneos A, B e O, em um único tipo sanguíneo universal, além de prevenir a incompatibilidade sanguínea. A área ainda carece de muita pesquisa, mas já demonstra bons resultados, o que denota a necessidade da continuidade dos estudos e testes, para quem sabe assim, chegar ao resultado esperado, que seja economicamente viável de ser produzido em larga escala e que não cause danos aos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. BAGNIS C, et al. Elimination of blood group antigens: hope and reality. *British Journal of Haematology*, 2011; 152(4): 392-400.
2. BARBOSA MS, et al. Conversão dos grupos sanguíneos dos eritrócitos humanos A e B para o grupo O por enzimas bacterianas: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Biodiversidade e Biotecnologia*, Teresina, 2015.

3. BATISSOCO AC, NOVARETTI MCZ. Aspectos moleculares do Sistema Sanguíneo ABO. Rev Bras Hematol Hemoter, 2003; 25(1): 47-58.
4. GAO H, et al. Application of α -N-acetylgalactosaminidase and α -galactosidase in AB to O red blood cells conversion. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2013; 41(1): 32-36.
5. JEONG ST, BYUN SM. Decreased agglutinability of methoxy-polyethylene glycol attached red blood cells: significance as a blood substitute. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol, 1996; 24:503-511.
6. JUNQUEIRA PC, et al. História da Hemoterapia no Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter, 2005; 27(3): 201-207.
7. KRUSKALL MS, et al. Transfusion to blood group A and O patients of group B RBCs that have been enzymatically converted to group O. Transfusion, 2000; vol 40, issue 11: 1290-1298.
8. LIU QP, et al. Bacterial glycosidases for the production of universal red blood cells. Nature Biotechnology, Springer Science and Business Media LLC, 2007; 25(4): 454-464.
9. MALINSKI TJ, SINGH H. Enzymatic Conversion of RBCs by α -N-Acetylgalactosaminidase from *Spirosoma linguale*. Enzyme Research, 2019; 2019:1-27.
10. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Saúde. Dezesesseis a cada mil brasileiros doam sangue. Brasília, 2019.
11. OLIVEIRA LCO e COZAC APCNC. Transfusion reactions: Diagnosis and treatment. Medicina, Ribeirão Preto, 2003; 36:431-438.
12. OLSSON ML, CLAUSSEN H. Modifying the red cell surface: towards an ABO-universal blood supply. British Journal of Haematology, 2007; 140:3-12.
13. OLSSON ML, et al. Universal red blood cells—enzymatic conversion of blood group A and B antigens. Transfusion Clinique et Biologique, v11 (2004): 33–39.
14. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. 2012. The journey of blood: from one life to another.
15. RAHFELD P, et al. An enzymatic pathway in the human gut microbiome that converts A to universal O type blood. Nature Microbiology, 2019; 4(9): 1475-1485.
16. RAHFELD P, WITHERS SG. Towards universal donors blood: enzymatic conversion of A and B to O type. Journal of Biological Chemistry, 2019; 295(2): 325-334.
17. RAMOS OS, et al. Reação hemolítica transfusional: diagnóstico e manejo anestésico. Rev Med Minas Gerais, 2017; 27:46-51.
18. SCHWARZ HP, DORNER F. Karl Landsteiner and his major contributions to haematology. Br J Haematol, 2003 Jul;122(2):341. 2003;121(4):556-565.
19. TAN SY, GRAHAM C. Karl Landsteiner (1868-1943): originator of ABO blood classification. Singapore Med J, 2013; 54(5):243-244.
20. WANG B, et al. Antigenically shielded universal red blood cells by polydopamine-based cell surface engineering. Chem Sci, 2014; 5(9): 3463-3468.