



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LÍDIA MARIA SILVA LOPES REZENDE

**CARACTERIZAÇÃO DO TRAÇO FALCIFORME, ANTÍGENOS CDE E
KELL EM DOADORES DE SANGUE DA FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DE
BRASÍLIA**

Trabalho de conclusão apresentado em
forma de artigo, ao curso de Biomedicina
do UniCEUB sob a orientação da
Professora Graziela Silveira Araújo Alves.

Brasília- DF

2017

Caracterização do traço falciforme, antígenos CDE e Kell em doadores de sangue da Fundação Hemocentro de Brasília

Lídia Maria Silva Lopes Rezende¹

Graziela Silveira Araújo Alves²

Resumo

O traço falciforme é a apresentação em heterozigose do gene HbS e tem frequência de 200 mil portadores no Brasil. Para uma caracterização completa eritrocitária é relevante o estudo de antígenos, sendo de grande importância o sistema Rh (D>c>E>C>e) e antígenos Kell, esses possuem características de imunogenicidade. Esse estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de traço falciforme, antígenos CDE e Kell em doadores da Fundação Hemocentro de Brasília. Foram analisadas 202.563 amostras entre os anos de 2013 a 2016. Sendo que 2,19% se apresentaram portadores de traço falcêmico. O antígeno Kell com variância de 1,63%-4,24%, e entre os RhD negativos uma média de 10,32% com presença de CDE. O estudo apresenta a importância para políticas públicas em relação a portadores de traço falciforme, e uma melhor escolha de hemocomponentes a fim de evitar aloimunizações.

Palavras-chave: Traço falciforme, Antígenos CDE, Antígenos Kell, Doadores de sangue, Perfil de doadores.

Characterization of the sickle cell trait, CDE and Kell antigens in blood donors of the Hemocentro Foundation of Brasília

Abstract

The sickle cell trait is a heterozygous presentation of the HbS gene and has a frequency of 200,000 carriers in Brazil. For a complete erythrocyte characterization is relevant or study of antigens, being of great importance the Rh system (D> c> E> C> e) and Kell antigens, these being characteristics of immunogenicity. This study aimed at a prevalence of sickle cell trait, CDE and Kell antigens in donors from the Hemocentro Foundation in Brasília. A total of 202,563 samples were analyzed between 2013 and 2016. 2.19% of patients presented with sickle cell trait. The Kell antigen with variance of 1.63%-4.24%, and among the negative RhD an average of 10.32% with the presence of CDE. The study presents an importance for public policies regarding sickle cell trait, and a better choice of hemocomponentes in order to avoid alloimmunizations.

Keywords: Sickle cell trait, CDE Antigens, Kell Antigens, Blood donors, Donor Profile.

¹ Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

² Biomédica, professora de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

1. INTRODUÇÃO

O serviço de hemoterapia caracteriza-se pelo emprego terapêutico de hemocomponentes e hemoderivados em situações de emergência, a fim de se estabelecer o volume sanguíneo perdido, ou para tratar doenças e/ou evitar a progressão de sinais e sintomas, buscando melhorar o prognóstico do paciente. Essa área vem sendo estudada por séculos, tendo crescido nos últimos anos principalmente por aumentar a gestão e controle de qualidade na prática transfusional (JUNQUEIRA; ROSENBLIT; HAMERSCHLAK, 2005). Ao longo dos anos, novas práticas foram sendo aperfeiçoadas, bem como as regulamentações e legislações em relação ao ciclo do sangue tornaram-se mais exigentes e direcionadas, tendo como alvo a garantia da segurança no ato transfusional, tanto para o doador, quanto para o receptor. O sucesso durante uma transfusão baseia-se na compatibilidade entre sistemas sanguíneos e na qualidade dos componentes recebidos, por isso, atualmente, faz-se obrigatório a caracterização do tipo de hemoglobina presente em cada doação, e também do perfil eritrocitário das hemácias (BORTOLOTTI, 2011).

Algumas doenças hematológicas são responsáveis por atingirem as globinas, denominadas de hemoglobinopatias, que estão presentes em 7% da população mundial, sendo a anemia falciforme a mais frequente (TEIXEIRA, 2014).

A anemia falciforme (AF) ou doença falciforme é uma doença de cunho genético, e se apresenta na forma de homozigose, no qual ocorre a troca da base nitrogenada timina pela adenina na posição 6 na cadeia globulínica beta, substituindo o ácido glutâmico pela valina, originando a hemoglobina S (*Sickle* – HbS). Em baixa pressão de oxigênio a HbS começa a se polimerizar e formar estruturas filamentosas, alterando a morfologia eritrocitária para um aspecto de foice, o qual originou o nome da doença (LORENZI, 2006; SIZILIO et al., 2016).

A AF é bastante incidente em povos africanos, contudo, devido a forte miscigenação presente no Brasil, o gene alterado da HbS foi difundido na população brasileira. A AF prove de um indivíduo homozigoto ($\beta^s \beta^s$), enquanto o traço falciforme é apresentado por heterozigose ($\beta^s \beta$ ou HbAS), pois possui um gene que transcreve a HbA e um gene mutado que transcreve a HbS. Cerca de dois milhões de pessoas no mundo possuem o traço falciforme, e no Brasil a estimativa é de 200 mil portadores (CABRAL, 2010; CASTILHOS; BRAUN; LIMA, 2016).

O traço falciforme no Brasil tem frequência de 2 a 8%, sendo que a maioria de seus portadores apresentam-se assintomáticos e não possuem nenhum tipo de anormalidade física, nem alteração em sua expectativa de vida em relação à população em geral. O indivíduo portador do traço falcêmico possui seus exames hematológicos normais, com hemoglobina de

13 a 15g/dL e VCM de 80 a 90 fL, sem hemólise e apresentando sobrevida eritrocitária normal (MURAO; FERRAZ, 2007).

O estudo dos antígenos eritrocitários para caracterização do perfil sanguíneo das bolsas de sangue é uma etapa fundamental nos serviços de hemoterapia, principalmente em relação aos doadores de sangue em busca de antígenos compatíveis para receptores politransfundidos ou sangue raros.

Nesse contexto, os principais antígenos eritrocitários, A e B, foram descritos por Landstainer em 1900. Após trinta e nove anos foi descoberto um novo sistema, através de uma investigação de reação hemolítica transfusional, pelos pesquisadores Levine e Stetson, sendo detectado um novo tipo de antígeno, não correspondente ao sistema ABO. Ocorreu em paralelo a essa pesquisa outra, coordenada por Landstainer utilizando-se anticorpos produzidos por coelhos através do contato com hemácias do macaco *Rhesus*, e devido à espécie do macaco, foi dado o nome do sistema de Rh. Em humanos o antígeno foi denominado de D e anticorpo de anti-D (NARDOZZA et al., 2010).

Alguns anos depois quatro antígenos adicionais ao sistema Rh foram encontrados, sendo eles o C, c, E, e. Do ponto de vista clínico o antígeno D, dentre aqueles pertencentes ao sistema Rh é o mais imunogênico. Cerca de 80% das pessoas RhD negativo quando recebem em torno de 1mL a 10mL de sangue RhD positivo apresentam formação de anticorpos anti-D após o primeiro contato. Outro fator que gera a produção de anti-D é a gravidez de feto D positivo, enquanto a mãe é D negativo, gerando a aloimunização da mãe, que em uma segunda gravidez de feto D negativo pode desencadear uma doença hemolítica, denominada de Doença Hemolítica do Recém Nascido (DHRN) (GIRELLO; BELLINS, 2002; NARDOZZA et al., 2010).

Atualmente, sabe-se que existem mais de 600 antígenos eritrocitários, sendo que 308 estão distribuídos em 36 sistemas de grupos sanguíneos. Dessa forma é gerado um grande polimorfismo correspondente à presença de cada antígeno nos indivíduos, esse fato tem grande importância na medicina transfusional a fim de selecionar a unidade de sangue mais compatível com o receptor (COSTA et al., 2016).

Segundo Girello e Bellins (2002), o sistema Rh possui mais de 45 antígenos sendo todos eles eritrocitários. Os mais conhecidos por causarem reação transfusional (RT) e DHRN são os antígenos D, C, c, E, e, que são encontrados no cromossomo 1p34-p36. Os genes RhD e RhCE controlam a produção das proteínas responsáveis por integrar a membrana eritrocitária, atravessando-a 12 vezes. O gene RhD não possui alelos, apenas codifica a proteína que será expressa na membrana, já o gene RhCE possui vários alelos (RhCe, RhCE, RhcE, Rhce) que

codificam a proteína RhCE. A proteína D difere da proteína CcEe em 35 aminoácidos, por esse motivo é a mais imunogênica. A proteína C possui quatro aminoácidos diferentes da proteína c, apresentando uma troca importante na posição 103 da proteína mudando o aminoácido serina pela prolina. Já a proteína E difere da proteína e em apenas um aminoácido, que se encontra na posição 226 trocando uma prolina por uma alanina. Essas diferenças de aminoácidos são geradas por mutações nos nucleotídeos expressados na síntese das proteínas. De acordo com Sabino (2008), em termos de imunogenicidade segue-se a seguinte ordem para esse sistema D > c > E > C > e.

Outro sistema sanguíneo de grande importância é o sistema Kell, sendo o sexto sistema a ser descoberto e possui cerca de 23 antígenos. Seu gene se encontra no cromossomo 7q33, e seus antígenos mais importantes são o K (K1), k (K2), Kp^a(K3), Kp^b(K4), Kp^c(K21), Js^a(K6) e Js^b(K7). Possuem em média três mil sítios nas membranas dos eritrócitos, apresentam-se bem desenvolvidos ao nascimento e podem estar presentes em tecidos como cérebro, órgãos linfóides, coração e músculos esqueléticos O antígeno K (K1) é seis vezes menos imunogênico que o antígeno D, três vezes mais imunogênico que os antígenos c e E, e apresenta vinte vezes mais imunogenicidade que os demais antígenos existentes. Em uma transfusão incompatível, apresenta 10% de probabilidade de gerar sensibilização com a formação do anti-K, que por sua vez é, em sua maioria, IgG com capacidade de ocasionar reações hemolíticas graves imediatas ou tardias e DHRN grave (GIRELLO; BELLINS, 2002).

Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho será avaliar o perfil de doadores da Fundação Hemocentro de Brasília (FHB) entre os anos de 2013 a 2016, com resultado positivo para traço falcêmico, sistemas CDE e Kell, relatando a prevalência dos diferentes tipos de doadores da comunidade de Brasília, e elucidando a importância do conhecimento nessa área para atualizar a população e os profissionais de saúde em relação às diversidades referentes ao campo de hemoterapia.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho é um estudo descritivo retrospectivo no qual se analisou a frequência da hemoglobina variante para traço falciforme e fenótipos positivos para antígenos CDE e Kell, em doadores da Fundação Hemocentro de Brasília entre o período de 2013 a 2016. O projeto foi submetido ao Comitê de Pesquisa da Fundação Hemocentro Brasília apresentando o CAAE 67055417.6.0000.5553 sendo aprovado no dia 26 de Junho de 2017, e também à Fundação de Ensino e Pesquisa (FEPECS-SES-DF) com aprovação consubstanciada pelo parecer 2.138.369

A fonte de dados utilizada foi secundária e seguindo-se a normatização da portaria nº 158 de 04 de fevereiro de 2016 que regulamenta técnicas de procedimentos hemoterápicos. Os dados não-nominais foram obtidos através do registro do sistema interno da Fundação Hemocentro de Brasília, o SistHemo, sendo mantidos o sigilo e confidencialidade das informações pertinentes aos doadores.

A FHB pesquisa os antígenos das hemácias dos Kell, e em doadores RhD negativos para pesquisa de antígenos CDE pela técnica de gel de centrifugação utilizando cartão gel-teste específico (Bio-Rad) através do teste de Coombs Direto. A pesquisa de hemoglobinas variantes é realizada pela cromatografia líquida de alta performance (HPLC).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 – Caracterização dos tipos de hemoglobinas

Durante os anos de 2013 a 2016 foram coletadas 202.563 doações de sangue na FHB, sendo observadas variações no quantitativo anual com alterações nos valores dos tipos de hemoglobinas (Tabela 1).

Tabela 1: Ocorrência do número de doadores dos anos de 2013/2014/2015/2016 em relação a presença de hemoglobina AA, AS, AC, SC e outras variantes.

	Hemoglobina AA	Hemoglobina AS	Hemoglobina AC	Hemoglobinas variantes	Hemoglobina SC	TOTAL
Nº de doadores do ano de 2013	49.976 (97,15%)	976 (1,90%)	472 (0,92%)	19 (0,04%)	1 (0,002%)	51.444
Nº de doadores do ano de 2014	37.568 (96,23%)	939 (2,40%)	494 (1,26%)	31 (0,08%)	6 (0,01%)	39.038
Nº de doadores do ano de 2015	53.876 (96,33%)	1512 (2,70%)	471 (0,84%)	65 (0,12%)	5 (0,009%)	55.929
Nº de doadores do ano de 2016	54.792 (97,58%)	1002 (1,78%)	324 (0,58%)	32 (0,057%)	2 (0,004%)	56.152

Fonte: Elaborado pela autora.

A pesquisa das hemoglobinopatias em doadores de sangue passou a ser obrigatória com a RDC 153/04 de Junho de 2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Contudo, não foi indicada uma forma de diagnóstico padrão para a detecção desse tipo de patologia (SILVA; GIOVELLI, 2010).

No presente estudo, a pesquisa de hemoglobinopatias foi realizada através de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) sendo analisadas no total 202.563 amostras entre os anos de 2013 a 2016, apresentando uma média de 2,19% (DP = 0,37) de doadores com traço falcêmico durante os quatro anos examinados. O estudo de Vieira (2016) encontrou dados similares ao analisar 26.976 doadores de sangue do Distrito Federal em um centro clínico particular de hemoterapia, entre os anos de 2013 a 2015, com 2% de prevalência do traço falciforme entre os doadores. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2002), a média de prevalência do gene da doença falciforme na população do sudeste é de 2%, variando de 6-10% na população negra.

A porcentagem de traço falcêmico pode variar em cada região onde o estudo é feito, pois o Brasil apresenta forte miscigenação. Um estudo realizado em Curitiba entre os anos 2007-2008 demonstrou a presença de traço falcêmico em 0,9% dentre os doadores de sangue, enquanto em Tocantins avaliou quatro comunidade quilombolas e apresentou 6,6% da população avaliada com o traço falciforme (LIDANI; BARROS; BOVO, 2015; SOUZA et al., 2013). A porcentagem apresenta variação dependendo do número de amostragem e presença prevalente de determinadas etnias na região.

A hemoglobina S surgiu no cenário endêmico de malária na África, sendo um fator de resistência à infecção pelo *Plasmodium falciparum*, feito observado em portadores do traço falciforme, fazendo com que a população negra possua um índice maior da portabilidade desse gene. Considera-se que o gene da HbS surgiu no Brasil durante a colonização do país onde estabeleceu um grande fluxo de escravos vindos da África (ALVEZ et al., 2015).

Segundo o IBGE (2010), o Centro-Oeste possui 5.881.790 (42%) das pessoas de cor ou raça branca, 6.900.822 (49,81%) das pessoas de cor parda, 939.976 (6,7%) das pessoas de cor ou raça preta e 130.494 (0,94%) indígenas. Acredita-se pelo predomínio de raça branca e parda não há uma incidência maior do traço falcêmico no Distrito federal, já que o gene é prevalente na população de raça negra.

3.2 – Caracterização dos antígenos eritrocitários

Já em relação à caracterização dos antígenos eritrocitários de acordo com a portaria nº 158, de 04 de Fevereiro de 2016 recomenda-se a pesquisa dos antígenos C (maiúsculo) e E

(maiúsculo) em doadores de sangue tipados como RhD negativos. Os dados dos doadores dos anos de 2013, 2014, 2015 e 2016 são apresentados na Tabela 2:

Tabela 2: Distribuição por sistema ABO de CDE positivos em doadores entre os anos de 2013 a 2016.

	O – CDE +	A – CDE +	B – CDE +	AB – CDE +	Total de CDE positivos	Total de RhD negativos
Nº de doadores do ano de 2013	357 (5,30%)	201 (2,99%)	63 (0,94%)	35 (0,52%)	656 (9,75%)	6.731
Nº de doadores do ano de 2014	436 (6,61%)	218 (3,30%)	70 (1,06%)	31 (0,47%)	755 (11,44%)	6.598
Nº de doadores do ano de 2015	425 (5,77%)	216 (2,93%)	96 (1,30%)	34 (0,46%)	771 (10,46%)	7369
Nº de doadores do ano de 2016	443 (5,33%)	232 (2,79%)	101 (1,21%)	26 (0,31%)	802 (9,65%)	8.310

Fonte: Elaborado pela autora.

A herança genética do fator Rh é monogênica e possui apenas dois alelos, dessa forma existe o alelo dominante (R) e o recessivo (r), a ausência do alelo dominante no indivíduo traduz falta do antígeno Rh, gerando um indivíduo Rh negativo (BATISTETI et al., 2007)

No presente trabalho foi apresentado a prevalência de 14,32% de doadores RhD negativo entre os anos de 2013 a 2016, que entra em concordância com a literatura, e estudos realizados anteriormente. O estudo realizado entre os anos de 1999 a 2007 em Belo Horizonte e regiões metropolitanas contendo 4.800 pessoas demonstrou que apenas 7% da população possuía fator RhD negativo (COELHO et al., 2010). Estudos mais recentes como o da cidade de Quinze de Novembro realizado em 2010 apresentou dentre os 166 voluntários 10,84% com RhD negativo, enquanto a pesquisa realizada em 2015 na feira do Centro universitário Amparense demonstrou que entre os 78 participantes 12% possuíam RhD negativo (SCHMITT et al., 2010; LIMA et al., 2016).

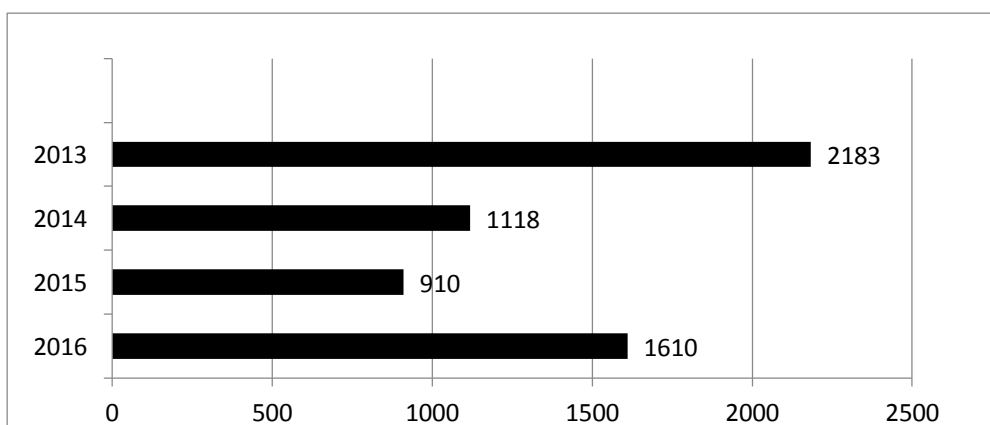
Entre a população de doadores RhD negativos estudados alguns apresentaram CDE positivo, esse número é representado pela média de 10,32% (DP = 0,71) durante os quatro anos

analisados. De acordo com Thakral et al. (2010) 82 doadores do norte da Índia são RhD negativos sendo que 8,54% possuem antígeno “C” e 3,66% antígeno “E”, frequência relativamente semelhante a encontrada nos doadores da FHB. Contudo, Kahar e Patel (2014) evidenciam que entre 18 doadores RhD negativos do sul de Gujarat, Índia, que 3 (16,67%) doadores possuem antígeno “C” positivo e 3 possuem antígeno “E” positivo, demonstrando um aumento na prevalência de indivíduos portadores de antígenos C e/ou E.

Em estudo mais recente envolvendo pesquisa de antígenos CDE, mas não se restringindo a pesquisa apenas em RhD negativos, de tal forma que os dados apresentados na quantificação da presença de antígenos CDE são divergentes dos encontrados nessa pesquisa. Em uma população de 200 doadores voluntários da região de Maule no Chile, 79 % são positivos para o antígeno “C” e 35,5% positivos para antígeno “E”, sendo que apenas 4% possuem RhD negativo (ROJAS et al., 2015).

A portaria nº 158, 04 de fevereiro de 2016 recomenda em seu artigo 124 a realização da fenotipagem de antígenos eritrocitários do sistema Kell (K1) nas amostras de sangue de doadores. Dessa forma são apresentados na Figura 1 a quantidade de doadores Kell positivos entre os anos de 2013 à 2016.

Figura 1: Número de doadores Kell positivos nos anos de 2013 a 2016.



Fonte: Elaborado pela autora.

A presença do antígeno Kell nos doadores da FHB entre os anos de 2013, 2014, 2015 e 2016 é respectivamente 4,24%; 2,86%; 1,63% e 2,87%, com a média de 2,9% (DP = 0,92). Essa variação de frequência é representada em estudos realizados no norte da Índia que apresenta um estudo com 1240 doadores com 5,56% de presença de antígeno Kell (k1) (THAKRAL et al., 2010). Já em Delhi e sul de Gujarat, Índia, apresentam respectivamente à seguinte frequência de antígeno k1 (3,5% e 6,09%) (MAKROO et al., 2013; KAHAR; PATEL, 2014).

Em Maule no Chile foram encontrados dentre os 200 doadores 4% positivos para o antígeno (ROJAS et al., 2015).

No estudo realizado no hemocentro de Alagoas (HEMOAL) com 102 voluntários positivos para anemia falciforme e 100 doadores de sangue do hemocentro, desses respectivamente apresentaram 7,8% e 4% positivos para a presença do antígeno Kell, dado importante para uso de hemocomponentes positivos em pacientes que apresentem o antígeno, dessa forma evitando-se aloimunizações (PINTO; BRAGA; SANTOS, 2011).

A pesquisa de antígenos eritrocitários é importante para se evitar possíveis aloimunizações causadas pelo contato com fenótipos não compatíveis. A aloimunização é frequente em pacientes polintransfundidos isso pode ocasionar grandes dificuldades, principalmente quando há presença de antígenos em alta frequência e/ou combinação de anticorpos, uma vez que as pesquisas por esses parâmetros não fazem parte da rotina do Banco de Sangue (CRUZ et al., 2011).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados obtidos no estudo demonstraram uma média de 2,19% de doadores com presença de traço falciforme entre os anos de 2013 a 2016. Dessa forma salienta-se a importância do estudo da frequência regional que possui o traço falcêmico, levando em consideração a nova geração possivelmente vinda desses indivíduos, e para possíveis políticas públicas orientação em caso de anemia falciforme e sua devida assistência aos portadores.

Em relação aos doadores RhD negativos foi encontrado o número de 14,32% entre o total de doadores durante os quatro anos de dados pesquisados, valor considerado na média de indivíduos com RhD negativos. Contudo, entre os doadores RhD negativos foi obtido o dado de 10,32% portadores de CDE. Já o antígeno Kell se apresentou variável entre os anos de 2013 a 2016, apresentando menor prevalência no ano de 2015 e maior prevalência no ano de 2013. O conhecimento desses dados torna possível uma melhor escolha de hemocomponentes liberados aos pacientes, principalmente polintransfundidos, na tentativa de minimizar aloimunizações e conseqüentemente reações transfusionais.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVEZ, A. M. G. et al. **Doença falciforme conhecer para cuidar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Manual de diagnóstico e tratamento das doenças falciformes**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2002.

BATISTETI, C. B. et al. O sistema de grupos sanguíneos Rh. **Filosofia e História da Biologia**, São Paulo, v. 2, p. 85-101, jan. 2007.

BORTOLOTTI, A. N. S. **Prevalência e fenotipagem eritrocitária em doadores de sangue no hemocentro regional de Santa Maria**. 2011. 83 f. Dissertação (Mestrado) do Programa de Pós Graduação em ciências farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2011.

CABRAL, C. H. K. **Determinação de haplótipos do gene β^s em pacientes com doença falciforme**. 2010. 97 f. Dissertação (Mestrado) do Programa de Pós Graduação em ciências farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Rio Grande do Norte, 2010.

CASTILHOS, L. G.; BRAUN, J. B. S; LIMA, S. B. S. Atenção primária e doença falciforme: uma revisão sobre o papel do gestor. **Revista Saúde: Suplemento artigos de revisão**, Santa Maria, v. 42, suplemento, p. 45-52, jul. 2016.

COSTA, D. C. et al. Frequencies of polymorphisms of the Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego systems of Santa Catarina, Southern Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 38, n. 3, p. 199-205, jul./set. 2016.

COELHO, E. A. F. et al. Frequência de grupos sanguíneos dos sistemas ABO e Rh na população de Belo Horizonte – MG. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 4, p. 245-247, out./dez. 2010.

CRUZ, R. O et al. Prevalence of erythrocyte alloimmunization in polytransfused patients. **Einstein**, São Paulo, v. 9, n. 1, p. 173-83-178, jun. 2011.

GIRELLO, A. L.; BELLIS, T. I. B. K. **Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária**. São Paulo: Senac, 2002.

IBGE. **Atlas do censo demográfico 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2013.

JUNQUEIRA, P. C.; ROSENBLIT, J.; HAMERSCHLAK, N. História da Hemoterapia no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José de Rio Preto, v. 27, n. 3, p. 201-207, jul./set. 2005.

KAHAR, M. A.; PATEL, R. D. Phenotype frequencies of blood group systems (Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, P, Lewis, and Lutheran) in blood donors of south Gujarat, India. **Asian Journal of Transfusion Science**, Mumbai, v. 8, n. 1, p. 51-55, jan./jun. 2014.

LIDANI, K. C. F.; BARROS, R. F.; BOVO, F. Relationship between the prevalence of hemoglobin S and the ethnic background of blood donors in Paraná state. **Jornal Brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 4, p. 212-217, ago. 2015.

LIMA, T. N. et al. Frequência dos grupos sanguíneos do sistema ABO entre indivíduos participantes da Feira de Responsabilidade Social realizada no Centro Universitário Amparense em 2015, **Revista Eletrônica do Grupo UNISEPE**, Amparo, v. 8, p. 729-741, jan. 2016.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2006.

MAKROO, R. N. et al. Prevalence of Rh, Duffy, Kell, Kidd & MNSs blood group antigens in the Indian blood donor population. **Indian Journal of Medical Research**, Mumbai, v. 137, n. 3, p. 521-526, mar. 2013.

- MURAO, M.; FERRAZ, M. H. C. Traço falciforme: heterozigose para hemoglobina S. **Revista brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 223-225, jul. 2007.
- NARDOZZA, L. M. M. et al. Bases moleculares do sistema Rh e suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 724-728. nov./dez. 2010.
- PINTO, P. C. A.; BRAGA, J. A. P.; SANTOS, A. M. N. Fatores de risco para aloimunização em pacientes com anemia falciforme. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 57, n. 6, p. 668-673, nov./dez. 2011.
- ROJAS, M. V. et al. Frecuencia de antígenos del sistema sanguíneo Rh y del sistema Kell en donantes de sangre. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, La Habana, v. 31, n. 2, p. 160-171, abr./jun. 2015.
- SABINO, J. S. **Determinação da incidência de Rh D fraco e Rh D parcial na população da área de abrangência do hemocentro de Botucatu**. 2008. 68 f. Dissertação (Mestrado) do Programa de Pós Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica da Universidade estadual Paulista, São Paulo, 2008.
- SCHMITT, B. A. M. et al. Frequência fenotípica dos sistemas: ABO e Rh na população da cidade de XV de Novembro – RS. In: **Anais do XV Seminário Interinstitucional de Ensino Pesquisa e Extensão da UniCruz**, 2010.
- SILVA, J. E. P.; GIOVANELLI, L. L. Traço falciforme: uma visão para centros de hemoterapia. **Revista Saúde**, Santa Maria, v. 36, n. 1, p. 23-28, jan./jun. 2010.
- SIZILIO, F. M. et al. Anemia falciforme e as complicações cardiopulmonares. **Conexão eletrônica**, Três Lagoas, v. 13, n. 1, p. 21-27, jan. 2016.
- SOUZA, L. O. et al. Triagem das hemoglobinas S e C e a influência das condições sociais na sua distribuição: um estudo em quatro comunidades quilombolas do Estado do Tocantins. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 1236-1246, out./dez. 2013.
- TEIXEIRA, P. M. S. **Hemoglobinopatias: clínica, diagnóstico e terapêutica**. 2014. 83 f. Trabalho de conclusão de curso (Tese) do curso de mestrado integrado em Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014.
- THAKRAL, B. et al. Phenotype frequencies of blood group systems (Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, P, Lewis, and Lutheran) in north Indian blood donors. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 43, n. 1, p. 17-22, ago. 2010.
- VIEIRA, A. G. **Prevalência do traço falciforme em doadores de sangue do Distrito Federal**. 2016. 15 f. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso) do Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2016.