

Determinação da frequência de anticorpos irregulares pós-transfusionais*

Determination of the frequency irregular antibodies in post transfusion

Bárbara Mendes Ferreira¹
Milton R. de Paula Júnior²

Resumo

A fenotipagem eritrocitária pré-transfusional constitui importante procedimento de pesquisa dos aloanticorpos irregulares produzidos por sensibilizações a antígenos estranhos durante as transfusões. O objetivo do trabalho consiste em avaliar prontuários de uma clínica particular de banco de sangue do Distrito Federal que tiveram positividade no Teste de Coombs Direto e na Pesquisa de Anticorpos Irregulares. De janeiro de 2012 a setembro de 2014, observou-se aumento de anticorpos anti-E 21%, do anti-D 20% e do anti-K 11%. Do total de aloimunizados, 73% são do gênero feminino e, dessas, 74% apresentaram histórico gestacional. Quanto à faixa etária, 63% eram de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, também foi demonstrado que a anemia foi a principal causa das transfusões com 39%. Diante da alta ocorrência de aloanticorpos antieritrocitários é relevante estender a fenotipagem e compatibilização pré-transfusional para os antígenos dos sistemas Rh e Kell, para a redução dos índices de reações transfusionais em pacientes aloimunizados.

Palavras-chave: ABO. Anticorpos. Antígenos. Sangue. Transfusão.

Abstract

Pre-transfusion red cell phenotyping is an important procedure aiming to identify irregular alloantibodies, produced by sensitization to foreign antigens during transfusions. The objective is to evaluate the clinical records of a particular blood bank within Distrito Federal, which underwent a Coombs test and Antibody Screen positivity. The findings show that between January 2012 and September 2014, there was a 21% increase of anti-E, 20% increase of anti-D and 11% increase of anti-K antibodies. Of those who were alloimmunized, 73% were female and furthermore, 74% of them had gestational history. In terms of age, 63% of patients were aged over 60 years. Concurrently, it was also demonstrated that anaemia was the leading cause of transfusions – at 39%. Given the high occurrence of erythrocytic alloantibodies, phenotyping is vital in extending the antibody screen compatibility to the antigens of the Rh and Kell systems to reduce induces of transfusion reactions in patients alloimmunized.

Keywords: ABO. Alloantibodies. Antibodies. Blood. Transfusion.

* Recebido em: 13/04/2015.
Aprovado em: 29/09/2015.

¹ Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), Brasil, Brasília.

² Biômédico graduado em Biomedicina pela Universidade Católica de Goiás, Mestrado em Patologia Molecular pela Universidade de Brasília e Doutorando em Ciências Médicas pela UnB, Professor do curso de Biomedicina do UniCEUB, Brasil, Brasília.

1 Introdução

O sangue é um tecido fluido, composto por uma porção celular de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, e por uma porção líquida, o plasma, que é constituído por água, sais minerais, vitaminas, proteínas, glicídeos e lipídeos, e representa 55% do volume total (LORENZI, 2006). Dentre as células do sistema sanguíneo, estão os linfócitos T, que exercem papel fundamental nos mecanismos das doenças alérgicas e na produção de interleucinas, e os linfócitos B, que, após contato com o antígeno se diferenciam em plasmócitos, que são as células que irão sintetizar e excretar as imunoglobulinas (Ig) circulantes, proteínas com função de anticorpo capazes de reagir com antígenos (Ag) específicos (bactérias, fungos ou vírus) e que participam de processos como opsonização, neutralização, fixação do complemento e formação de complexos imunes (CORREA; ZULIANI, 2001).

Quando uma substância é reconhecida como não própria ao seu organismo, como antígenos eritrocitários, se tem a formação de anticorpos irregulares ou aloanticorpos pela resposta imune específica, cuja principal função consiste na eliminação do antígeno. Os antígenos de grupos sanguíneos são estruturas macromoleculares localizados na superfície extracelular da membrana dos eritrócitos herdados geneticamente de um ou de ambos os pais, podendo ser um carboidrato, proteína ou lipídeo, sendo capazes de provocar reação imunitária e reagir com anticorpos ou linfócitos sensibilizados, a partir de uma resposta primária, secundária ou patológica (GENETED; ANDREU, 1999). Esse tipo de sensibilização antígeno-anticorpo ocorre principalmente em pacientes politransfundidos, com anemia falciforme e anemia talassêmica, em que se tem aumento do risco de aloimunização pelas bolsas de sangue por isogrupos diferentes (GIRELLO; KÜHN, 2002).

O principal sistema sanguíneo na prática transfusional é o ABO, que foi descoberto pelo médico austríaco Karl Landsteiner no começo do século XX, que observou que ocorria aglutinação dos glóbulos vermelhos quando misturados aos soros de outros

indivíduos devido à incompatibilidade entre antígenos (denominando-os de “A”, “B”, “AB” e “O”) nas hemácias e anticorpos no soro (PEREIMA et. al., 2009). Os sistemas ABO e H são carboidratos, não são produtos primários dos genes que controlam sua expressão. Por serem antígenos de histocompatibilidade, esses sistemas possuem antígenos de mesma origem bioquímica não sendo restritos apenas à membrana dos eritrócitos, mas podendo ser encontrados também em grande variedade de células como linfócitos, plaquetas, medula óssea, além de secreções e outros fluidos como saliva, urina e leite (BATISSOCO; NOVARETTI, 2003).

Desde que o ABO foi descoberto, foram descritos mais de 285 antígenos eritrocitários, organizados em sistemas, séries e coleções. Dentre os quais 30 sistemas sanguíneos são os mais estudados, apresentando frequências bem diferenciadas entre certas populações principalmente se oriundas de diferentes grupos geográficos (MARTINS et al., 2008).

Outro sistema importante na prática transfusional é o Rh, pois é o mais polimórfico de todos os trinta sistemas já descobertos e o segundo mais importante depois do ABO devido à imunogenicidade, capacidade de estimular a produção de anticorpos com seus cinco principais antígenos (*D*, *C*, *c*, *E*, *e*) que são do grupo IgG, podendo atravessar a placenta revestindo as hemácias fetais gerando reações hemolíticas imediatas pela destruição extravascular das hemácias (NARDOZZA et al., 2010). Outros fenótipos de grupos sanguíneos como o Kell, Duffy, Kidd, MNS e Diego são importantes na área hemoterápica, pois possuem aloantígenos que também podem causar reações em pacientes pós-transfundidos (ALVES et al., 2003).

Devido à presença de anticorpos hemolíticos, devem ser realizadas sempre que possível transfusão de isogrupos e, quando estas não forem possíveis, realizar transfusões de heterogrupos respeitando o esquema clássico de compatibilidade, ou seja, não transfundir hemácias portadoras de antígenos que possam ser reconhecidos pelos anticorpos do receptor e realizar teste de Coombs Indireto ou Pesquisa de Anticorpos

Irregulares (PAI) que detecta a presença de anticorpos irregulares no soro, com finalidade de detectar anticorpos além dos esperados (anti-A e anti-B), e em pacientes com anemia hemolítica autoimune e doença hemolítica perinatal, realizar o teste de Coombs direto que permite detectar *in vivo* a sensibilização das hemácias com anticorpos antes da transfusão sanguínea (SCHNEIDER, 2013; SILVA, 2011).

Embora a transfusão seja uma forma de terapia segura e efetiva, existe o risco de efeitos adversos por procedimentos inadequados, erros ou omissões dos profissionais responsáveis pela transfusão, levando o paciente a ter diversos tipos de reações transfusionais devido a uma resposta imunológica contra antígenos estranhos podendo causar hemólise no receptor do sangue, sendo assim de grande importância clínica (FERREIRA et al., 2007).

Este trabalho tem como objetivo fazer um levantamento da frequência dos anticorpos irregulares de hospitais particulares do Distrito Federal por meio da análise retrospectiva de prontuários da Hemoclínica de Brasília.

2 Metodologia

O estudo consiste em uma pesquisa retrospectiva de análise de prontuários de pacientes do Distrito Federal atendidos em uma clínica particular de banco de sangue e que possui três unidades, representadas por unidades A, B e C neste trabalho que tiveram positividade no Teste de Coombs Direto – TAD e Pesquisa de Anticorpos Irregulares – PAI.

Somente foram analisados os prontuários de pacientes atendidos na Clínica particular de banco de sangue, com tipagem sanguínea ABO e RH e com positividade no TAD e PAI. Os prontuários de pacientes que não receberam transfusões sanguíneas e/ou que não se encaixam nos critérios acima não foram avaliados.

Os dados dos prontuários analisados foram: gênero, data da transfusão, tipagem sanguínea ABO e Rh, resultado do Teste de Antiglobulina Direta (TAD), resultado da Pesquisa de Anticorpos Irregu-

lares (PAI), resultado do eluato e painel de hemácias. As análises estatísticas dos dados percentuais foram feitas por meio do programa Excel e para observar a razão de possibilidade entre os anticorpos irregulares encontrados com os dados analisados nos prontuários o teste Odds Ratio.

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do UniCEUB (CAAE: 35670414.5.0000.0023), em 17 de outubro de 2014.

3 Resultados

No período de janeiro de 2012 a setembro de 2014, foram coletados dados de realizações de transfusões sanguíneas em três unidades pelo banco de sangue particular, onde 204 pacientes apresentaram reações transfusionais. Com a análise desses prontuários (Tabela 1), foi demonstrado que há diferença de fenótipos ABO, em que setenta e um pacientes (38,6%) eram do grupo A, quinze (8,1%) do grupo B, oitenta (48,9%) do grupo O e oito (4,3%) do grupo AB.

Tabela 1 - Frequência de aloimunização pós transfusional em 204 prontuários de pacientes atendidos em três hospitais de Brasília, segundo o grupo sanguíneo

ABO e rH	Unidade A	Unidade B	Unidade C	Total	%
A +	14	27	7	48	26,1%
A -	2	19	2	23	12,5%
B +	0	9	1	10	5,4%
B -	1	2	2	5	2,7%
O +	14	37	2	53	28,8%
O -	4	21	12	37	20,1%
AB +	1	1	3	5	2,7%
AB -	0	1	2	3	1,6%
Total	36	117	31	184	100,0%

Dos pacientes aloimunizados com PAI positivo, quarenta e oito (21%) apresentaram anticorpos do grupo Rh anti-E, quarenta e quatro (20%) do anti-D, vinte e cinco (11%) anticorpos contra o antígeno do grupo Kell e vinte e um (9%) indivíduos apresentaram anticorpos frios associados a anticorpos quentes, cujas especificidades não puderam ser definidas (Tabela 2).

Tabela 2 - Ocorrência de aloimunização pós transfusional em 204 prontuários de pacientes atendidos em três hospitais de Brasília, segundo a Frequência de anticorpos irregulares dos grupos Rh, Kell, Duff, Kidd e MNS.

Anticorpos						Anticorpos			
	Und. A	Und. B	Und. C	Total	%		Und. A	Und. B	Und. C
Sistema Rh						Sistema Rh			
Anti-D	6	31	7	44	20%	Anti-D	12%	23%	19%
Anti-E	14	23	11	48	21%	Anti-E	27%	17%	31%
Anti-e	2	1	0	3	1%	Anti-e	4%	1%	0%
Anti-C	3	16	2	21	9%	Anti-C	6%	12%	6%
Anti-c	6	9	4	19	8%	Anti-c	12%	7%	11%
Sistema Kell						Sistema Kell 0%			
Anti-K	9	14	2	25	11%	Anti-K	17%	10%	6%
Sistema Duff						Sistema Duff			
Anti-Fy _a	1	3	1	5	2%	Anti-Fy _a	2%	2%	3%
Anti-Fy _b	0	1	0	1	0%	Anti-Fy _b	0%	1%	0%
Sistema Kidd						Sistema Kidd			
Anti-Jk _a	1	7	3	11	5%	Anti-Jk _a	2%	5%	8%
Anti-Jk _b	0	0	0	0	0%	Anti-Jk _b	0%	0%	0%
Sistema MNS						Sistema MNS			
Anti-M	1	3	1	5	2%	Anti-M	2%	2%	3%
Anti-N	3	2	1	6	3%	Anti-N	6%	1%	3%
Anti-S	2	2	1	5	2%	Anti-S	4%	1%	3%
Anti-s	0	2	1	3	1%	Anti-s	0%	1%	3%
Sistema Lewis						Sistema Lewis			
Anti-Lwa	1	6	1	8	4%	Anti-Lwa	2%	4%	3%
*Anticorpos não especificados e/ou associados	3	17	1	21	9%	Anticorpos não especificados e/ou associados	6%	12%	3%
Total	52	137	36	225	100%	Total	100%	100%	100%

* Anticorpos associados: c+E, C+D+E, C+D, c+E+Jka, E+E, N+S, Jk_a+K.

Foi observada uma diferença epidemiológica nos índices de aloimunização quanto ao gênero, faixa etária, histórico gestacional e diagnóstico clínico (Tabela 3). Do total de aloimunizados, cento e trinta e seis (73%) são do gênero feminino e cinquenta (27%) do gênero masculino-

no, calculando o Odds Ratio (OR) verificou uma chance significativa de risco ou proteção para a ocorrência de aloimunização segundo as diferentes características clínicas e epidemiológicas de 2,72 chances a mais para o gênero feminino em relação ao masculino.

Tabela 3 - Frequência de aloimunização pós-transfusional em 204 prontuários de pacientes atendidos em três hospitais de Brasília, segundo gênero, faixa etária, histórico gestacional e diagnóstico clínico.

Perfil dos pacientes	Und. A	(%)	Und. B	(%)	Und. C	(%)	Total	(%)
Gênero								
Masculino	11	29%	34	29%	5	17%	50	27%
Feminino	27	71%	84	71%	25	83%	136	73%
Total	38	100%	118	100%	30	100%	186	100%
Faixa etária								
18 a 59 anos	10	26%	41	35%	18	60%	65	37%
≥60	28	74%	77	65%	12	40%	111	63%
Total	38	100%	118	100%	30	100%	176	100%
Histórico gestacional								
Sim	20	74%	53	63%	21	84%	94	69%
Não	7	26%	27	32%	4	16%	38	28%
Não Identificado	0	0%	4	5%	0	0%	4	3%
Total	27	100%	84	100%	25	100%	136	100%
Diagnóstico								
Anemia (aguda e crônica)	12	32%	43	36%	17	57%	72	39%
Hemorragia	2	5%	3	3%	1	3%	6	3%
Câncer	1	3%	1	1%	1	3%	4	2%
Não identificado	4	11%	19	16%	8	27%	30	16%
Reserva Cirúrgica	5	13%	18	15%	1	3%	24	13%
Gestante	0	0%	1	1%	0	0%	2	1%
Outros*	14	37%	33	28%	2	7%	48	26%
Total	38	100%	118	100%	30	100%	186	100%

*Outros: Mielodisplasia, lesão coronariana, insuficiência respiratória, sepse pulmonar, artrose, asma, fratura de úmero, coxoartrose, distúrbio da coagulação, AVC, choque séptico, trombocitopenia, aneurisma, bronquesctasia, antroplastia, plaquetopenia, cirrose hepática.

Em relação à faixa etária, observamos que cento e onze (63%) eram de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, enquanto sessenta e cinco (37%) tinham idade entre 18 à 59 anos, calculando o OR, constatamos relação de maior risco de aloimunização em pacientes com idade igual ou superior a 60 com 1,71 chances a mais que em pacientes abaixo dessa faixa etária. Também constatamos que vinte (74%) das mulheres multíparas apresentaram aloimunização *versus* sete (26%) daquelas sem histórico gestacional sendo também demonstrado no OR que 2,47 apresentam chances maiores que as não multíparas. Quanto ao quadro clínico, foi demonstrado que a anemia foi o quadro apresentado como a maior causa de transfusões com setenta e dois pacientes (39%), logo após de outros quadros clínicos como doenças x,y,z com 26%,

por meio do odds ratio, não se verificou nenhuma chance significativa de risco ou proteção.

Já quanto ao diagnóstico que ocasionou a transfusão, setenta e dois (39%) eram de pacientes que apresentaram anemias agudas e crônicas, quarenta e oito (26%) de pacientes que apresentaram quadros clínicos de doenças variadas, trinta (16%) de pacientes que não se soube o quadro clínico, pois não foi anotado no prontuário, e vinte e quadro de reserva cirúrgica.

4 Discussão

O risco de aloimunização depende da exposição dos antígenos do receptor, da imunidade, do número de transfusões e da suposta doença, pela sensibilização dos

antígenos eritrocitários, logo, devem ser realizados exames de PAI com o sangue da bolsa do doador e o soro do receptor para evitar o risco de reação transfusional e exames de compatibilidade sanguínea ABO determinando o antígeno presente na membrana eritrocitária (SANTOS et al., 2007).

Após análise da distribuição dos grupos sanguíneos ABO, verificou-se que a incidência de pacientes do grupo O sobrepõem as demais, seguindo do grupo A, B e AB, sequentemente, assim como no estudo feito por Silva (2010), em que foi analisado prontuários de 1.276 doadoras voluntárias de sangue do Serviço de Hemoterapia, para detectar a distribuição da frequência dos diversos grupos sanguíneos do sistema ABO em que 601 mulheres (47,1%) eram do grupo sanguíneo O, 472 mulheres (36,99%) do grupo A, 157 mulheres (12,3%) do grupo B e 46 mulheres (3,61%) do grupo AB. Mattos et al. (2001) cita também que no município de São Paulo 46,13% de indivíduos doadores de sangue apresentaram do tipo O, 36,4% tipo A, 9,8% tipo B e 7,5% o tipo AB. Segundo Beiguelman (2003), os grupos sanguíneos mais comuns no Brasil são O e A, abrangendo 87% da população, já o grupo B corresponde 10% e o AB apenas 3%.

Dos 225 prontuários analisados com PAI positivo, houve maior ocorrência de aloanticorpos contra determinados antígenos dos sistemas Rh (anti-E 21%, anti-D 20%) e do grupo Kell (anti-K 11%) que está de acordo com a literatura, pois ambos os sistemas contêm antígenos fortemente imunogênicos os quais são reativos a 37° C em fase de antiglobulina humana, podendo ocasionar reações hemolíticas transfusionais tardias e, às vezes, severas. Já 5% dos casos foram do grupo Kidd, sendo os antígenos desse sistema de moderada imunogenicidade e os anticorpos envolvidos em severas reações hemolíticas imediatas e tardias em politransfundidos, pois podem ativar complemento. 2% dos casos foram do grupo Duff, em que anticorpos de classe IgG podem fixar o complemento causando reações transfusionais agudas e tardias e 8% do grupo MNS (GIRELLO; KÜHN, 2002).

Em estudo feito por Martins et al. (2008), em que foram avaliadas a presença de anticorpos irregulares com base nos prontuários de 173 pacientes do Hospital regional de Uberaba, os mais encontrados foram o anti-D (24,28%), anti-E (18,50%), anti-K (13,87%), anti-M (10,41%) e a associação de diferentes anticorpos

em 36 indivíduos (20,81%), sendo demonstrado que os resultados são similares por mais que o estudo tenha apresentado com mais anticorpos do subgrupo anti-D, o estudo está concordando com os achados da literatura, pois faz parte do grupo Rh. Já no estudo feito por Alves et al. (2012), foram avaliados 143 pacientes adultos atendidos em situações de emergências clínicas ou cirúrgicas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC/UFTM) onde receberam transfusões sanguíneas e desenvolveram aloanticorpos irregulares eritrocitários contra os sistemas Rh (53,76%) e Kell (13,87%).

Foi observada diferença epidemiológica quanto aos índices de aloimunização quanto ao gênero, em que as mulheres apresentaram 73% dos pacientes que foram identificados com anticorpos irregulares, também sendo o mesmo resultado no estudo de Martins et al. (2008) em que foi avaliada a frequência de anticorpos anti-eritrocitários irregulares em politransfundidos, em que 72,83% dos pacientes foram do gênero feminino, mostrando que tais fatos podem ser explicados pelas gestações que constituem importante risco de sensibilização, pois poderiam apresentar resposta imune secundária devido à probabilidade de reações imunoeritrocitária materno-fetal anterior contribuindo para aumentar o índice de sensibilização, assim como foi mostrado no nosso estudo em que, das pacientes aloimunizadas, 69% apresentaram histórico gestacional, sendo demonstrado no OR que são 2,47 de chances a mais de ocorrer em pacientes alíparas do que as pacientes sem histórico gestacional.

Ao analisamos a faixa etária dos pacientes, a maioria tinha idade superior a 60 anos, podendo ser explicado, pois as taxas de produção de anticorpo vão cessando de acordo com o passar dos anos e esses indivíduos são mais propensos a doenças para as quais o tratamento hemotérapico se faz necessário, logo são mais expostos à sensibilização eritrocitária quando comparados aos mais jovens (ALVES et al., 2012).

Em relação ao quadro clínico, observamos que 39% dos pacientes receberam transfusão sanguínea por estarem apresentando quadro de anemia crônica e/ou aguda, que é comum em pacientes graves onde as transfusões são recomendadas quando os valores de Hemoglobina (Hb) estão abaixo de 10 g/dl em mulheres, e abaixo de 13 g/dl nos homens (MARVULO et al., 2006).

5 Conclusão

Diante desses fatos, é relevante propor a ampliação da fenotipagem e compatibilização para os antígenos C, c, E, e (sistema Rh) e K (sistema Kell), sempre que possível, para os pacientes passíveis de receberem transfusões crônicas, como os portadores de doença falciforme, talassemias, anemias e para todos os indivíduos com cirurgias programadas e/ou com eventos clínicos agudos que não necessitem de transfusões emergenciais. A implantação de tal rotina em todos os serviços de medicina transfusional contribuirá, sensivelmente, para aumentar a segurança transfusional em nosso país com essas medidas que certamente contribuirão para reduzir os índices de aloimunização eritrocitária e de reações transfusionais hemolíticas também nesses receptores eventuais de concentrados de hemácias, com reflexos positivos na segurança transfusional e na qualidade da hemoterapia brasileira.

Referências

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Portaria nº 1353, de 13 de junho de 2011.** Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1353_13_06_2011.html>. Acesso em: 06 out. 2015.
- ALVES, R. T. et al. Avaliação do polimorfismo de grupos sanguíneos e fenótipo de hemoglobinas em um grupo de universitários de São José do Rio Preto, SP. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 65-71, maio 2003. doi.org/10.1590/S1516-84842003000100012.
- ALVES, V. M. et al. Pesquisa de aloimunização após transfusão de concentrados de hemácias em um estudo prospectivo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 206-211, maio/jun. 2012. doi: 10.5581/1516-8484.20120051.
- ANSTEE, D. J. The functional importance of blood group-active molecules in human red blood cells. **Vox Sanguinis**, Oxford, v. 100, n. 1, p. 140-149, jan. 2011. doi: 10.1111/j.1423-0410.2010.01388.x.
- ARAÚJO F. B. R. et al. Doadores de sangue de primeira vez e comportamento de retorno no hemocentro público do Recife. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 384-390, set./out. 2010. doi: 10.1590/S1516-84842010000500011.
- BATISSOCO, A. C.; NOVARETTI, M. C. Z. Aspectos moleculares do sistema sanguíneo ABO. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 47-58, jan./mar. 2003. doi: 10.1590/S1516-84842003000100008.
- BEIGUELMAN, B. **Os sistemas sanguíneos eritrocitários.** Ribeirão Preto: FUNPEC, 2003.
- CORREA, J. M. M.; ZULIANI, A. Imunidade relacionada à resposta alérgica no início da vida. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 6, p. 441-446, nov./dec. 2001. doi: 10.1590/S0021-75572001000600005.
- FERREIRA, O. et al. Avaliação do conhecimento sobre hemoterapia e segurança transfusional de profissionais de enfermagem. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 160-167, abr./jun. 2007. doi: 10.1590/S1516-84842007000200015.
- GENETED, B.; ANDREU, G. **Guia de hemoterapia prática.** Rio de Janeiro: Atheneu, 1999.
- GIRELLO, A. L.; KÜHN, T. I. B. B. **Fundamentos da imunohematologia eritrocitária.** São Paulo: Senac, 2002.
- HARMENING, D. M. **Técnicas modernas em banco de sangue e transfusão.** Rio de Janeiro: Revinter, 2006.
- LORENZI, T. **Manual de hematologia, propedêutica e clínica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- MARTINS, P. et al. Frequência de anticorpos irregulares em politransfundidos no Hemocentro Regional de Uberaba-MG, de 1997 a 2005. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Rio de Janeiro, v. 30, n. 4, p. 272-276, jul./aug. 2008. doi: 10.1590/S1516-84842008000400008.
- MARVULO, N. L. et al. Transfusão de eritrócitos em crianças internadas em unidade de terapia intensiva pediátrica. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 18, n. 4, p. 390-395, out./dez. 2006. doi: 10.1590/S0103-507X2006000400012.

NARDOZZA, L. et al. Bases moleculares do sistema Rh e suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional. **Revista Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 724-728, out. 2010. doi: 10.1590/S0104-42302010000600026.

PEREIMA, R. S. M. et al. Doação de sangue: solidariedade mecânica versus solidariedade orgânica. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 63, n. 2, p. 322-327, mar./abr. 2009. doi: 10.1590/S0034-71672010000200024.

SANTOS, F. et al. Post-transfusion red cell alloimmunisation in patients with acute disorders and medical emergencies. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Fortaleza, v. 29, n. 4, p. 369-372, out./dec. 2007. doi: 10.1590/S1516-84842007000400009.

SCHNEIDER, R. **Teste de Coombs na rotina laboratorial hemoterápica**. 2013. 12 f. Monografia (Especialização) – Programa de Pós Graduação Lato Sensu em Hematologia Laboratorial, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2013.

SILVA, R. et al. Variabilidade dos sistemas de grupos sanguíneos ABO e RH em mulheres doadoras de sangue em Primavera do Leste, MT. **Biodiversidade**, Rondonópolis, v. 10, n. 1, p. 208-212, jan./dez. 2011.