

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIAS**

Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues

**Análise molecular de variantes de
grupos sanguíneos em populações
indígenas**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2018**

Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues

Análise molecular de variantes de grupos sanguíneos em populações indígenas

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Biociências da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do grau
de Mestre

Orientador(a): Dr(a). Marilu Fiegenbaum
Coorientador(a): Dr(a). Silvana de Almeida

**Porto Alegre
2018**

Catálogo na Publicação

Moura de Oliveira Rodrigues, Mirelen

Análise molecular de variantes de grupos sanguíneos em populações indígenas / Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues. -- 2018.

83 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Biociências, 2018.

Orientador(a): Marilu Fiegenbaum ; coorientador(a): Silvana de Almeida.

1. Variabilidade genética. 2. Ameríndios. 3. Grupos sanguíneos. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

INSTITUIÇÃO E FONTE FINANCIADORA

Instituição:

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Laboratório de Biologia Molecular da UFCSPA

Fonte financiadora:

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) –
edital PqG2014/FAPERGS.

Dedico este trabalho ao meu esposo Luiz Frederico, pelo amor, carinho e apoio em todos os momentos, compreendendo a importância de mais esta etapa em nossas vidas. Não tenho palavras para descrever a magnitude do amor e compreensão demonstrados nesse período.

“O coração do homem traça o seu caminho, mas o Senhor lhe dirige os passos”

Pv 16.9

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Biociências da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, por proporcionar a realização deste trabalho.

À FAPERGS pelo apoio financeiro.

Às minhas orientadoras, Dr^a Marilu Fiegenbaum e Dr^a Silvana de Almeida, por sua orientação sempre me incentivando a melhorar, pela confiança, dedicação e exemplo profissional.

Aos professores Dr Francisco Mauro Salzano e Dr^a Mara Helena Hutz por gentilmente cederem as amostras para que o presente estudo pudesse ser realizado.

Ao Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, em especial a Msc. Grasiela Agnes, pela disposição e colaboração durante a execução deste trabalho.

À professora Dr^a Vanessa Suñé Mattevi, pela correção do artigo científico, por suas sugestões e por participar como membro da banca examinadora.

À professora Dr^a Júlia Pasqualini Genro, por aceitar participar tanto da comissão de acompanhamento durante o mestrado quanto da banca examinadora.

À professora Dr^a Sabrina Esteves de Matos Almeida, por aceitar participar como membro da banca examinadora.

À Dr^a Juliana Dal-Ri Lindenau, pela ajuda nas análises estatísticas e por aceitar participar da banca examinadora como suplente.

À professora Dr^a Sandrine Comparsi Wagner por aceitar participar da comissão de acompanhamento durante o mestrado.

Aos meus pais, Alfredo e Fátima, pelo amor, carinho e cuidados dedicados a mim em todos os momentos.

Ao meu irmão, Alcides, pelo incentivo, amizade e amor.

Aos meus sogros, Luiz Carlos e Marlise, pelo carinho e incentivo.

As minhas colegas de laboratório pelo companheirismo durante este período, pela amizade.

A todos que colaboraram para a execução deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	11
1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 POPULAÇÃO INDÍGENA NO BRASIL	13
1.2 VARIABILIDADE GENÉTICA EM POPULAÇÕES INDÍGENAS	14
1.3 SISTEMAS SANGUÍNEOS	18
1.3.1 GENOTIPAGEM DE GRUPOS SANGUÍNEOS	20
1.3.2 SISTEMA DIEGO.....	21
1.3.3 SISTEMA KELL.....	23
1.3.4 SISTEMA DUFFY	24
1.3.5 SISTEMA KIDD	25
1.3.6 SISTEMA MNS	26
3 OBJETIVOS.....	27
3.1 OBJETIVOS GERAIS	27
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
4 METODOLOGIA	28
4.1 AMOSTRAS.....	28
4.1.1 TRIBOS INDÍGENAS.....	29
4.1.2 DADOS DISPONÍVEIS NA PLATAFORMA 1000 GENOMAS	29
4.1.3 DOADORES DE SANGUE BRASILEIROS	30
4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	31
4.3 ANÁLISE MOLECULAR	31
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
5 RESULTADOS	33
5.1 ARTIGO EM PREPARAÇÃO PARA REVISTA <i>TRANSFUSION</i>	34
5.2 RESULTADOS REFERENTES AOS OBJETIVOS 2 A 4	58

6	DISCUSSÃO.....	64
7	CONCLUSÕES.....	66
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
	ANEXO A - PARECER Nº123/98	73
	ANEXO B - PARECER Nº 1.885.647.....	74
	CURRÍCULO LATTES.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS

AS-PCR – PCR alelo específico (*specific allele polymerase chain reaction*)

DHFRN – Doença hemolítica do feto e do recém-nascido

FUNAI – Fundação Nacional do Índio

GPA - glicoforina A

GPB - glicoforina B

HRM – *high resolution melting*

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ISBT – Sociedade internacional de transfusão de sangue (*International Society of Blood Transfusion*)

MAF – Frequência do alelo raro (*minor allele frequency*)

MS – Mato Grosso do Sul

NHGRI – *National Human Genome Research Institute*

PCR – Reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*)

PCR-RFLP – PCR seguido de clivagem com enzimas de restrição

qPCR – PCR em tempo real

RS – Rio Grande do Sul

RTH – Reações transfusionais hemolíticas

SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism*)

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figuras:

Figura 1: Localização geográfica das tribos Kaingang e Guarani amostradas entre as décadas de 1990-2000.

Tabelas:

Tabela 1: Localização geográfica das tribos Guarani e Kaingang, período da coleta das amostras. Adaptada de Lindenau, *et al* (2016).

Tabela 2: Comparação entre amostras de Kaingang e Guarani coletadas entre 1990-2000 e 1950-1960.

Tabela 3: MAF dos grupos sanguíneos em Kaingang e Guarani e banco de dados 1000 Genomas.

Tabela 4: Análise de F_{ST} entre Kaingang, Guarani e banco de dados 1000 Genomas.

Tabela 5: Heterozigosidade média para 6 SNPs em tribos de Nativos Americanos e banco de dados 1000 Genomas.

Tabela 6: Teste de neutralidade de Ewens-Watterson para 6 SNPs em Kaingang e Guarani.

RESUMO

A frequência dos alelos de grupos sanguíneos é diferente de acordo com a origem étnica da população, o que torna importante a determinação da variabilidade desses alelos em tribos indígenas. Devido as características culturais, que, por vezes, podem ser somadas à localização geográfica de difícil acesso, o isolamento, endocruzamentos e efeito do fundador podem propiciar o aumento da frequência de genótipos que são raros nas demais populações. Esta condição tem impacto direto na prática transfusional, visto que estes genótipos raros não são comuns na população de doadores de sangue. A presente dissertação analisou a variabilidade genética em 6 marcadores relacionados a expressão de antígenos de grupos sanguíneos (Diego, Kell, Duffy, Kidd e MNS) que apresentam impacto na prática transfusional em indivíduos de tribos indígenas Kaingang (n = 72) e Guarani (n = 234) amostradas no período entre 1990 – 2000. A variabilidade observada nesses grupos foi relacionada com a observada em tribos Kaingang e Guarani amostradas no período de 1950-1960, com o banco de dados 1000 genomas (população de Americanos, Asiáticos, Europeus e Africanos) e com doadores de sangue brasileiros das regiões Sul, Sudeste, Norte e Nordeste. A análise das variantes genéticas de grupos sanguíneos foi realizada utilizando a técnica de PCR em tempo real, com sondas de hidrólise do sistema TaqMan® (Thermo Fisher) para o sistema Diego c.2561C>T (*DI*01/*02*, rs2285644), Kell c.578 C>T (*KEL*01/*02*, rs8176058), Duffy c.125 A>G e c.1-67T>C (*FY*01/*02*, rs12075; *FY*02N.01*, rs2814778), Kidd c.838G>A (*JK*01/*02*, rs1058396) e MNS c.143T>C (*GYPB*S/GYPB*s*, rs7683365). As frequências alélicas foram comparadas utilizando o teste de Qui-quadrado com correção de Yates. Todas as frequências genotípicas estão de acordo com o esperado para populações em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Quando comparados os resultados com amostras de Kaingang e Guarani coletadas no período de 1950-1960 observamos diferenças significativas ($p < 0,05$) para os alelos do sistema Diego (*DI*01*) e Duffy (*FY*01*) sugerindo um processo de miscigenação. Para todos os alelos analisados encontramos diferença significativa ($p < 0,05$) entre as tribos indígenas avaliadas e os dados de genotipagem de doadores de sangue brasileiros (Rio Grande do Sul, Paraná, Santa Catarina, São

Paulo, Minas Gerais, Bahia e região do Norte do Brasil – $n_{\text{total}} = 3215$), com exceção da amostra de doadores de sangue descendentes de Japoneses, principalmente para a tribo Guarani. De acordo com os resultados obtidos através da análise de F_{ST} , com intervalo de confiança de 95%, a diferenciação genética foi maior entre as populações de Kaingang e Africanos ($F_{ST} = 0,168$) e de Guarani e Africanos ($F_{ST} = 0,190$) do que com as outras populações avaliadas pelo Projeto 1000 Genomas ($n_{\text{total}} = 2504$). Embora não exista grande diferenciação genética, para as variantes analisadas, entre os ameríndios do presente estudo quando comparados com populações de Europeus, Asiáticos e Americanos, as diferenças de frequências alélicas e genotípicas entre as populações indígenas e de doadores de sangue devem ser consideradas. Isso porque estas diferenças podem impactar na prática transfusional, levando a aloimunização de indígenas que necessitem de transfusão sanguínea e, também, na dificuldade de encontrar doadores de sangue compatíveis com um receptor de hemocomponentes indígena. Com base nos dados gerados pelo presente estudo, há evidências que haverá um aumento de probabilidade de se encontrar um doador de sangue compatível para transfusão sanguínea em pacientes Ameríndios entre os doadores de sangue descendentes de asiáticos.

ABSTRACT

The allele frequency of blood groups is different according to the ethnic origin of the population, which makes it important to determine the variability of these alleles in Native American populations. Due to the cultural characteristics, which can add to the geographical location of difficult access, the reproductive isolation, inbreeding and founder effect can increase the genotypes frequencies that are rare in other populations. This condition has a direct impact on transfusion medicine, since these rare genotypes are not common in the blood donor population. The current Thesis analyzed the genetic variability in 6 variants related to expression of blood groups antigens (Diego, Kell, Duffy, Kidd and MNS) that impact on the transfusion medicine in Native American populations, Kaingang ($n = 72$) and Guarani ($n = 234$) with sample collection 1990 – 2000. The genetic variability observed in these populations was related with those observed in Kaingang and Guarani populations with sample collection 1950-1960, with the 1000 Genomes database ($n_{\text{total}} = 2.504$) and blood donors from different Brazilian regions. The analysis of genetic variants was performed using the real time PCR technique with TaqMan® probes (Thermo Fisher) for the Diego c.2561C>T ($DI^*01/*02$, rs2285644), Kell c.578 C>T ($KEL^*01/*02$, rs8176058), Duffy c.125 A>G and c.1-67T>C ($FY^*01/*02$, rs12075; $FY^*02N.01$, rs2814778), Kidd c.838G>A ($JK^*01/*02$, rs1058396) and MNS c.143T>C ($GYPB^*S/GYPB^*s$, rs7683365). The observed genotype distributions in Kaingang and Guarani tribes agreed with those expected under Hardy-Weinberg equilibrium. The comparison of allelic frequencies was achieved by the chi-square test with Yate's correction using the InStat software. We found significant differences ($p < 0,05$) for the Diego (DI^*01) and Duffy (FY^*01) alleles when compared to other studies with Kaingang and Guarani, with samples collected in the 1950-1960 period. As well as for all alleles analyzed when comparing genotyping data from Brazilian blood donors ($n_{\text{global}} = 3.215$), except for the sample of Brazilian blood donor Japanese descendants. There is significantly higher genetic differentiation in the pairwise F_{ST} between Kaingang and African ($F_{ST} = 0,168$), Guarani and African ($F_{ST} = 0,190$) populations as compared with American, European and Asian population. Thus, although there is no significant genetic

differentiation for the allele frequencies compared to European, Asian and American populations, the difference between Kaingang, Guarani and blood donors should be considered since it may impact transfusion medicine, leading to alloimmunization of Amerindians and to the difficulty to find blood donors compatible with these groups. Therefore, our data suggest that blood banks should request Asian blood donors descendants when a blood transfusion is required in Amerindian patients.

1 INTRODUÇÃO

1.1 População indígena no Brasil

A população indígena no Brasil é constituída por uma grande diversidade de povos descendentes daqueles que habitavam o continente americano antes da chegada dos colonizadores. Essas populações mantiveram a continuidade histórica com sociedades pré-coloniais, uma estreita vinculação com o território e apresentam sistemas sociais, econômicos e políticos, língua, cultura e crenças definidas (LUCIANO, 2006).

A Fundação Nacional do Índio (FUNAI) considera apenas populações indígenas registradas e reconhecidas pela mesma, ou seja, os povos que habitam as aldeias localizadas em terras indígenas reconhecidas oficialmente. Já o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) considera também aqueles que habitam nas cidades e em terras ainda não demarcadas, devido ao critério de auto identificação utilizado pela mesma (LUCIANO, 2006).

Desde o descobrimento e colonização do Brasil a população indígena sofreu uma grande perda, tanto em termos numéricos como em sociais e culturais. O convívio com o colonizador mudou o estilo de vida destes povos, inicialmente pelo escambo entre o Pau-Brasil e mercadorias europeias (miçangas, espelhos, armamento bélico) e posteriormente (década de 1530) com o tráfico de escravos indígenas em troca de armas, intensificando a guerra entre tribos rivais. As doenças trazidas pelos europeus, como a varíola, sarampo, gripes, contribuíram para dizimar grandes populações indígenas. Estima-se que habitavam no país mais de um milhão de pessoas antes de 1500, o qual foi reduzido a aproximadamente 300 mil indígenas no século XXI, devido tanto as guerras quanto as doenças (VAINFAZ, 2007).

A miscigenação entre índios e europeus ocorreu principalmente pela união de mulheres indígenas com homens europeus, com os descendentes destes casamentos sendo denominados mamelucos. Esses descendentes, não estavam incluídos totalmente nas tribos indígenas e nem na sociedade que se formava no país, ora estavam aliados com os nativos ora com os colonizadores, e ajudaram na

expansão do território nacional. Em 1755 um alvará estabeleceu que os Portugueses que casassem com índias não perderiam o seu *status*, ou seja, seus privilégios, dessa forma, o governo incentivava essas uniões a fim de garantir o povoamento e também a “fidelidade” à coroa portuguesa (VAINFAZ, 2007). Desta maneira, se deu início um longo processo de miscigenação, o qual contribuiu para a diversidade da formação da população brasileira, considerada uma das mais heterogêneas do mundo (FLÔRES et al., 2014; LEITE et al., 2009).

Embora o Brasil apresente um significativo número de indígenas na América do Sul, do total da população brasileira, apenas 0,4% (aproximadamente 896 mil pessoas) se autodeclara indígena (quesito cor ou raça) (IBGE, 2012). A região Norte do país apresenta o maior percentual de autodeclarados indígenas, já a região Sul o menor, sendo que ocorreu uma redução do contingente populacional indígena na região Sul nos últimos censos demográficos (IBGE, 2012). O número de tribos indígenas é variado, entre as tribos mais conhecidas estão Kaingang, Guaranis, entre outras.

1.2 Variabilidade genética em populações indígenas

As tribos Kaingang estão entre os falantes da família linguística Macro-Jê (SALZANO et al., 1997), sendo a terceira maior do Brasil, em número populacional, ficando atrás apenas dos Tikuna (Amazonas) e dos Guaraní Kaiowá (Mato Grosso do Sul) (FUNAI). Estão distribuídas em quatro estados brasileiros (São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul) (LINDENAU et al., 2013). Dados referentes aos Kaingang têm sido documentados desde o século XVI.

Os Guaranis pertencem ao tronco linguístico Tupi-Guarani, em que aproximadamente 2/3 das tribos do sul do Brasil falam o dialeto Mbyá e 1/3 o Ñandeva (SALZANO et al., 1997). Essas tribos estão presentes nos estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Mato Grosso do Sul e também em países como Argentina, Paraguai, Bolívia e Uruguai (COMISSÃO DE CIDADANIA E DIREITOS HUMANOS, 2010). Atualmente, o povo Guaraní é formado pelas etnias *Paĩ tavyterã* (ou *Kayová*), *Avá-katúeté* (ou *Chiripá*), *Mbyá* e *Chiriguano*s da Bolívia, os quais são descendentes

dos *Kayguá* (“do mato”) que fugiam para as florestas durante o período de colonização (MADEIRA, 2009). O contato das tribos Guaranis com indivíduos não indígenas teve início com a colonização portuguesa e espanhola no século XVI devido à localização geográfica das tribos que permitiram um maior contato com os europeus (MONTEIRO, 1992).

Diversas pesquisas têm sido realizadas com tribos Ameríndias permitindo uma maior compreensão sobre a formação das sociedades indígenas, cultura, dados demográficos, saúde, bem como, sobre a variabilidade genética. Muitos desses estudos tiveram início nas décadas de 1950 e 1960, representando um marco na área de genética humana brasileira (DE SOUZA; SANTOS, 2014). A coleta de dados sorológicos de tribos Ameríndias é de interesse intrínseco para que comparações entre etnias seja realizada (SALZANO, 1961). Dentre as tribos incluídas estão as de índios Kaingang e Guaranis localizadas no sul e centro-oeste do Brasil, as quais foram algumas das estudadas pelo grupo do professor Francisco M. Salzano (UFRGS), tendo amostras coletadas entre as décadas de 1950 e 1960 e posteriormente a 1975 (BATTILANA et al., 2002).

Inicialmente, foram coletadas amostras de tribos Kaingang e Guaranis das localidades de Chapecó e Duque de Caxias (Santa Catarina) (SALZANO, 1964) e de tribos Kaingang localizadas em quatro reservas da região norte do Rio Grande do Sul (Ligeiro, Guarita, Nonoai, Cacique Doble) (SALZANO et al., 1980). Esses trabalhos descreveram as características demográficas das tribos e também investigaram as características físicas (por exemplo: estatura), frequências de grupos sanguíneos (técnica de fenotipagem) e hemoglobinas. Foram coletadas amostras de sangue e saliva dos participantes a fim de realizar diferentes estudos posteriores (NEVES; SALZANO; DA ROCHA, 1985; SALZANO, 1964; SALZANO et al., 1980).

O estudo com as tribos Kaingang de Santa Catarina mostrou que as mesmas diferem entre si em relação às características de miscigenação, fluxo gênico, idade média das mães e frequência de natimortos. Entretanto, o índice de intensidade de seleção mostrou-se praticamente o mesmo para os dois locais, devido a outras características demográficas apresentarem semelhança (SALZANO, 1964).

As tribos apresentam um isolamento reprodutivo entre elas, dessa forma poderia ser explicada as diferenças genéticas entre tribos de localidades geográficas próximas. Além disso, comparação entre tribos de etnias diferentes é um importante dado para estabelecer a variabilidade genética inter-tribo, bem como as características em comum (SALZANO, 1964). Segundo estudos realizados na década de 1950-60, algumas tribos apresentam um elevado coeficiente de consanguinidade com alto grau de isolamento, e em alguns *loci* essas condições são favoráveis à ocorrência de deriva gênica. A comparação entre estudos com populações Kaingang para o sistema sanguíneo ABO mostrou uma predominância do grupo O nos indígenas sugerindo que a presença dos grupos A e B nas comunidades deve ser derivado da miscigenação com indivíduos brancos e/ou negros (SALZANO, 1961).

Após 1975 as tribos Kaingang e Guaranis foram novamente amostradas, nos estados do Mato Grosso do Sul, Paraná e Rio Grande do Sul a fim de dar continuidade aos estudos sobre variabilidade genética nas tribos indígenas.

Quando a distância genética entre Guaranis e Kaingang foi analisada, o fluxo gênico esperado entre as tribos Guarani e Kaingang da mesma localidade não ocorreu. Além disso, as distâncias genéticas entre Guarani e Kaingang da mesma localidade foram uma das mais altas quando comparadas com os outros grupos Kaingang, mostrando que mesmo as tribos residindo geograficamente próximas, ainda assim, estavam isoladas (SALZANO et al., 1997).

Dentre as análises, foi realizada a sorologia para verificar as taxas de infecções virais, como HTLV I/II nessas tribos, uma vez que outros estudos mostraram uma susceptibilidade a infecções virais em tribos de Ameríndios localizadas fora do Brasil, como Argentina, Paraguai e Colômbia (MENNA-BARRETO et al., 2005). Posteriormente, alguns estudos mostraram que populações Ameríndias apresentam uma menor variabilidade em alguns genes do sistema imunológico, contribuindo para uma maior vulnerabilidade dessas populações a diversos tipos de doenças, tornando as doenças infecciosas uma ameaça para a sobrevivência das tribos indígenas e ocasionando diminuição da expectativa de vida (LINDENAU et al., 2013). Além disso, também foi observado

uma alta diferenciação genética entre as populações nativas americanas e africanas (LINDENAU et al., 2016).

Para as amostras de Kaingang e Guarani coletadas entre 1990-2000, o estudo de genotipagem de grupos sanguíneos não foi realizado, portanto, existe a necessidade de realizar a caracterização da variabilidade genética de grupos sanguíneos nessas amostras, utilizando técnicas de biologia molecular, a fim de verificar se ocorreu uma alteração na variabilidade desses grupos e comparar com as frequências encontradas em outras populações não indígenas.

1.3 Sistemas Sanguíneos

A terminologia grupos sanguíneos refere-se a um conjunto de antígenos com características semelhantes, os quais são classificados em: a) sistemas sanguíneos: representados por um único gene ou por genes estritamente relacionados, em que os antígenos apresentam características genéticas e bioquímicas semelhantes; b) coleções: caracterizadas por antígenos que apresentam algumas características sorológicas, bioquímicas e genéticas semelhantes, porém não relacionadas aos sistemas de grupos sanguíneos já estabelecidos; c) séries: formadas por estruturas antigênicas conhecidas do ponto de vista sorológico e agrupadas em dois grupos distintos, os antígenos de baixa frequência na população (< de 1% da população) e os antígenos de alta frequência (>de 90%) (ISBT, 2017).

Na superfície extracelular da membrana dos eritrócitos podemos encontrar diferentes antígenos de grupos sanguíneos, os quais podem ser constituídos de carboidratos, proteínas ou glicoproteínas (BONIFÁCIO; NOVARETTI, 2009). Esses antígenos presentes na membrana eritrocitária podem apresentar diversas funções, como por exemplo: estrutural, de receptor/adesão, de transporte, entre outras (BONIFÁCIO; NOVARETTI, 2009; CARTRON; COLIN, 2001).

A função de transporte pode ser observada nos grupos sanguíneos Kidd, Rh, Diego, Colton, Gil. No sistema Kidd, a glicoproteína Kidd transporta ureia rapidamente (intra e extra eritrocitária) quando existe uma alta concentração de ureia na medula renal, impedindo assim, que o eritrócito desidrate (BONIFÁCIO; NOVARETTI, 2009; HAMILTON, 2015). O sistema Rh quando associado com a proteína de membrana Banda 3, funciona como um complexo de troca de O₂ e CO₂ (ANSTEE, 2011).

No sistema Kell, a proteína Kell apresenta uma ligação com o zinco presente no sítio catalítico de metaloproteases, enzimas que tem função de hidrolisar hormônios ou substratos bioativos de peptídeos envolvidos em funções fisiológicas como respostas inflamatórias. O sistema Diego, além de apresentar função estrutural agindo como um ponto de ancoragem para o citoesqueleto da membrana, também apresenta função de transporte, uma vez que é responsável pela troca de

íons, importante na manutenção do pH renal (BONIFÁCIO; NOVARETTI, 2009; CARTRON; COLIN, 2001).

Alguns antígenos de grupos sanguíneos podem ter um papel direto no desencadeamento da patogênese de uma determinada doença, uma vez que alguns microrganismos podem reconhecer os antígenos desses grupos sanguíneos como receptores. O sistema Duffy tem função de adesão/ receptor, pois os antígenos desse grupo são receptores dos merozóitos do *Plasmodium vivax* e de citocinas nos eritrócitos, podendo estar relacionados em processos de angiogênese do câncer (revisado por HOHER; FIEGENBAUM; ALMEIDA, 2017). A função de adesão/ receptor também é observada no sistema MNS, no qual as glicoforinas A e B apresentam ácido siálico, servindo como ligante para vírus, bactérias e parasitas (BONIFÁCIO; NOVARETTI, 2009).

A frequência dos antígenos de grupos sanguíneos varia de acordo com a população. Uma vez que alguns desses podem ser receptores de patógenos, a frequência pode mudar em áreas endêmicas para doenças como malária. Dessa forma, é importante avaliar as frequências de grupos sanguíneos em populações indígenas, pois elas podem ser diferentes da população de descendentes de europeus, africanos e asiáticos, devido à pressão seletiva causada por doenças já existentes no continente antes da chegada dos colonizadores (ACOSTA et al., 2014).

Dentre os antígenos eritrocitários já descritos, alguns apresentam importância clínica em relação à medicina transfusional por serem mais imunogênicos, induzindo a aloimunização, como por exemplo alguns antígenos dos sistemas, ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS e Diego. A aloimunização ocorre após a exposição a antígenos não próprios causando a produção de imunoglobulinas chamadas de anticorpos irregulares, os quais apresentam significado clínico quando implicam em reações transfusionais hemolíticas (RTH) e doença hemolítica do feto e do recém-nascido (DHFRN) (ALVES et al., 2012). Além da exposição ao antígeno não próprio outros fatores que influenciam no desencadeamento da aloimunização são: fatores genéticos relacionados ao sistema imunológico, dose e tipo do anticorpo (DASARARAJU; MARQUES, 2015).

Quando a população de doadores de sangue é geneticamente diferente da de receptores, por exemplo doadores com ancestralidade europeia e receptores com ancestralidade africana, a probabilidade de ocorrer mais aloimunizações aumenta, uma vez que a frequência de alguns antígenos de grupos sanguíneos é diferente nessas populações (YAZDANBAKHSI, 2015). Além disso, quando o paciente necessita de várias transfusões ao longo da vida, politransfundido, a possibilidade de formar novos anticorpos irregulares aumenta.

As populações de Nativos Americanos, nas quais estão incluídas as de Kaingang e Guarani, são consideradas únicas devido a sua história de isolamento genético e a grande diversidade interpopulacional encontrada (LINDENAU et al., 2016). Consequentemente, é importante realizar a pesquisa dos antígenos desses grupos sanguíneos em populações indígenas com o objetivo de diminuir o número de aloimunizações quando esses necessitarem de transfusão sanguínea, pois a frequência desses antígenos em populações indígenas pode ser diferente da de doadores de sangue.

1.3.1 Genotipagem de grupos sanguíneos

Segundo a *International Society of Blood Transfusion* (ISBT) já foram descritos 354 antígenos de grupos sanguíneos, destes 316 estão distribuídos nos 36 sistemas de grupos sanguíneos, apresentando 40 genes envolvidos com a expressão desses antígenos e outros dois genes associados (ISBT, 2017). A genotipagem dos grupos sanguíneos permite conhecer qual a alteração molecular que ocasiona a formação dos diferentes antígenos de grupos sanguíneos. A maioria dessas alterações moleculares ocorre por uma substituição de um único nucleotídeo (polimorfismo de nucleotídeo único - SNP), mas também podem ocorrer por deleções, inserções, formação de genes híbridos (FLEGEL; GOTTSCHALL; DENOMME, 2015).

Diferentes metodologias podem ser utilizadas para realização da genotipagem, entre elas, reação em cadeia da polimerase (PCR) alelo específico (AS-PCR), PCR seguido de clivagem com enzimas de restrição (PCR-RFLP), PCR multiplex, PCR em tempo real (qPCR) utilizando sondas de hidrólise, *high resolution*

melting (HRM), *microarray* (para genotipagens em larga escala). As técnicas de PCR em tempo real e HRM não necessitam de manipulação na etapa pós PCR, diminuindo assim o risco de erros referentes as etapas manuais que as outras técnicas apresentam, além de minimizar o tempo dispendido na execução da técnica (DENOMME; JOHNSON; PIETZ, 2011; TANAKA et al., 2011).

Na técnica de PCR em tempo real são utilizadas sondas específicas marcadas com fluoróforos diferentes para cada alelo investigado, a emissão de fluorescência ocorrerá apenas se existir a presença do alelo investigado na amostra biológica. Para a genotipagem de diversos sistemas sanguíneos, a realização de PCR em tempo real pode ser utilizada para a determinação dos antígenos reduzindo o risco de erros, pois há uma diminuição das etapas manuais de manipulação e reduzindo os custos (NOVARETTI et al., 2010).

A técnica de genotipagem de grupos sanguíneos é importante: 1) para grupos sanguíneos em que a fenotipagem se torna muito dispendiosa; 2) na identificação de grupos sanguíneos em pacientes transfundidos recentemente (nos últimos 3 meses); 3) quando o teste de antiglobulina direto (TAD) é positivo; 4) em situações com risco de DHFRN; 5) na identificação de variantes genéticas de grupos sanguíneos que causam fraca ou nula expressão do antígeno na membrana eritrocitária; 6) em estudos populacionais, permitindo a avaliação de grupos sanguíneos em amostras coletadas há muitos anos, em que já não é mais possível realizar a técnica de fenotipagem eritrocitária, como nas amostras coletadas em tribos indígenas utilizadas no presente estudo (REID, 2007; VAN DER SCHOOT et al., 2009).

1.3.2 Sistema Diego

Em 1953, a partir do óbito de um recém-nascido na Venezuela por DHFRN, começou a ser descrito o anticorpo, anti-Di^a, produzido pela mãe do recém-nascido. Em 1955 o sistema Diego foi nomeado, a partir de uma nova gestação da mesma mulher. Em 1967 foi descrito o outro anticorpo, anti-Di^b, no México (JUNQUEIRA; CASTILHO, 2002; PHILIP LEVINE et al., 1956).

Os antígenos do sistema Diego são codificados pelo gene *SLC4A1* (*Solute Carrier Family 4, Anion Exchanger, Member 1*), localizado no cromossomo 17q21–q31 (NOVARETTI et al., 2010), o qual é constituído por 20 éxons, codificando a proteína de membrana denominada Banda 3, presente nos eritrócitos (BALEOTTI et al., 2014). A proteína Banda 3 é uma das principais glicoproteínas de membrana intrínseca dos glóbulos vermelhos (eritrócitos), apresentando aproximadamente 1,2 milhões de cópias por célula. Essa glicoproteína apresenta três domínios: um domínio citoplasmático N-terminal, um transmembrana hidrofóbico e uma cauda citoplasmática C-terminal (DANIELS, 2002).

O domínio transmembrana da proteína Banda 3 funciona como canal iônico mediando as trocas de íons cloreto (Cl^-) e bicarbonato (HCO_3^-), aumentando a capacidade dos eritrócitos de transportar CO_2 , garantindo o equilíbrio ácido-básico e a homeostase. A região amino-terminal da proteína é fundamental para manter o eritrócito de forma íntegra através da interação com o citoesqueleto (ISBT, 2017; MURADOR; DEFFUNE, 2007). Mutações no gene *SLC4A1* podem causar acidose tubular renal distal hereditária e distúrbios na membrana dos eritrócitos como, ovalocitose e esferocitose (HAMILTON, 2015; SHAYAKUL et al., 2004).

Esse sistema é composto por aproximadamente 22 antígenos: dois pares de antígenos antitéticos, 17 antígenos de baixa frequência populacional e 1 antígeno de alta frequência na população. Entretanto os mais significativos clinicamente são os antígenos antitéticos Di^a e Di^b e também Wr^a e Wr^b (BALEOTTI et al., 2014; ISBT, 2017).

Os alelos *DI*01* e *DI*02* são originados por um SNP c.2561C>T do éxon 19 (rs2285644), ocorrendo a substituição do aminoácido prolina (Di^b) por leucina (Di^a) na posição 854 (p.Pro854Leu) da proteína (BALEOTTI et al., 2014). Os antígenos Di^a e Di^b correspondem aos alelos *DI*01* (*T) e *DI*02* (*C), respectivamente.

O antígeno Di^a é o principal antígeno do sistema Diego, pois pode causar RTH e, principalmente, DHFRN. Esse antígeno é considerado de baixa frequência populacional, e seu antitético (Di^b) apresenta maior frequência populacional (BALEOTTI et al., 2014). O antígeno Di^a apresenta menor frequência entre os derivados de Europeus e maior frequência em populações de índios americanos e asiático-mongólicos, podendo ser considerado um marcador antropológico, esse

antígeno foi o primeiro marcador genético a ligar a origem dos povos Nativos Americanos à Sibéria (Estreito de Bering) (BÉGAT et al., 2015).

A distribuição genotípica se dá através de 3 possibilidades: *DI*01/DI*01* (*Di^a+Dib⁻*), *DI*01/DI*02* (*Di^a+Dib⁺*) e *DI*02/DI*02* (*Di^a-Dib⁺*). Em populações derivadas de Europeus e Africanos a frequência do alelo raro (*DI*01*) é de aproximadamente 0,01%, em asiáticos em torno de 10% e em algumas populações de índios-americanos a frequência do alelo *DI*01* (*Di^a*) pode ser maior do que 30% (DEAN, 2005a; FLÔRES et al., 2014).

1.3.3 Sistema Kell

Em 1946 foi descrito o primeiro anticorpo contra um antígeno do Sistema Kell, anti-K, em uma paciente com um filho K-positivo que foi acometido pela DHRN. O sistema Kell está localizado no cromossomo 7q32–q36, no gene *KEL* que codifica a glicoproteína transmembrana Kell (*metallo-endoropeptidase*) também conhecida como CD238, na qual estão localizados os antígenos desse sistema. Essa enzima é dependente de zinco e tem como função processar uma variedade de peptídeos ativos biologicamente. Para a correta expressão dos antígenos do sistema Kell, deve existir uma ligação covalente entre as proteínas Kell e Xk (Gene *XK*). Quando não há expressão da proteína Xk ocorre a síndrome de McLeod, caracterizada pela presença de acantocitose e anormalidades neurológicas (DANIELS, 2013).

O sistema Kell é considerado o terceiro mais imunogênico devido a capacidade dos seus antígenos causarem aloimunização. Esse grupo sanguíneo é composto por 32 antígenos, sendo sete antitéticos: K – “Kell” (*KEL*01*) e k – “Cellano” (*KEL*02*), *Kp^a* (*KEL*03*), *Kp^b* (*KEL*04*) e *Kp^c* (*KEL*21*), *Js^a* (*KEL*06*) e *Js^b* (*KEL*07*). Desses antígenos alguns apresentam alta frequência populacional e outros são considerados raros, como *KEL*01*, *KEL*03*, *KEL*21* e *KEL*06*. O SNP na posição c.578 C>T (rs8176058) codifica os alelos *KEL*02* (*C) e *KEL*01* (*T) ocasionando uma troca de aminoácidos treonina (antígeno k) por metionina (antígeno K) na posição 193 (p.Thr193Met) (ARNONI et al., 2013; ISBT, 2017).

O antígeno K (*KEL*01*) é fortemente imunogênico causando RHT graves e quando implicado em DHFRN pode causar anemia grave com eritropoiese

suprimida, sendo os níveis de bilirrubina no líquido amniótico e os títulos de anticorpos maternos preditores para a gravidade da doença (WESTHOFF; REID, 2004). Em indivíduos com fenótipo Kell-nulo, K_o, nenhum dos antígenos do sistema Kell é expresso devido ao genótipo heterozigoto *KELL*^{null} (DANIELS, 2013).

1.3.4 Sistema Duffy

O primeiro anticorpo contra um antígeno do sistema Duffy, anti-Fy^a, foi descrito em 1950, a partir de um paciente hemofílico politransfundido, um ano depois foi descrito o anti-Fy^b em uma paciente múltipara. Esse sistema está localizado no cromossomo 1q23.2 no gene *ACKR1*, o qual codifica uma glicoproteína transmembrana que atua como receptor de quimiocinas e de *Plasmodium vivax* (DEAN, 2005b). Um SNP no éxon 2 do gene, c.125 A>G (rs12075) dá origem aos alelos *FY*01* (*G) e *FY*02* (*A) causando uma alteração de aminoácidos (p.Asp42Gly), codificando os antígenos antitéticos Fy^a (*G) e Fy^b (*A), respectivamente (MENY, 2010).

A expressão dos antígenos Fy^a e Fy^b também é influenciada por outros SNPs e deleções no gene *ACKR1*, como a fraca expressão do antígeno Fy^b (Fy^x) devido ao SNP c.265C>T e a deleção na região promotora do gene GATA, c.1-67T>C (rs2814778) que leva a não expressão do antígeno Fy^b, principalmente. Essa deleção é altamente frequente em africanos, em que a frequência do alelo raro é de 96,4%, pois a glicoproteína é um receptor de *P. vivax*. E em áreas endêmicas, a frequência dos alelos que determinam a menor expressão dos antígenos do sistema Duffy é maior, isso porque a homozigosidade, para a não expressão dos alelos Duffy, confere uma proteção contra o protozoário e uma vantagem seletiva nessas áreas (revisado por HOHER; FIEGENBAUM; ALMEIDA, 2017).

Os anticorpos contra os antígenos do sistema Duffy (anti-Fy^a e anti-Fy^b) estão associados a RHT tanto imediatas quanto tardias e são predominantemente da subclasse IgG1. O anticorpo anti-Fy^a, o qual é mais frequente do que o anti-Fy^b, é encontrado após transfusões de concentrado de hemácias, porém raramente ocorre devido a uma sensibilização durante a gestação (DANIELS, 2002).

1.3.5 Sistema Kidd

Em 1951 foi descrito o 9º sistema de grupos sanguíneos, sistema Kidd, a partir da identificação do anticorpo, anti-Jk^a, no plasma da senhora Kidd, a qual teve um filho com DHRN. O anticorpo anti-Jk^b foi descrito em 1953 a partir de uma reação transfusional hemolítica (PLAUT et al., 1953).

A glicoproteína Kidd (43-kDa) é constituída por 389-aminoácidos com 10 domínios transmembrana, essa proteína funciona como transportadora de ureia tanto em células renais como nos eritrócitos. O gene *SLC14A1*, localizado no cromossomo 18q12.3 constituído por 11 éxons é responsável por codificar a glicoproteína Kidd e, conseqüentemente, os alelos que codificam os antígenos do sistema Kidd (LAWICKI; COVIN; POWERS, 2017). Os alelos codominantes *JK*01* (*G) e *JK*02* (*A) são determinados por uma mutação, c.838G>A (rs1058396), em que há a troca do aminoácido aspartato por asparagina (p.Asp280Asn), os quais dão origem aos antígenos Jk^a e Jk^b, respectivamente. Além desses dois antígenos codominantes o sistema Kidd também apresenta o antígeno Jk3, o qual tem alta frequência populacional (HAMILTON, 2015).

A frequência dos alelos, *JK*01* e *JK*02*, é diferente de acordo com a população estudada, por exemplo o alelo *JK*01* é mais frequente em africanos (77,2%) e asiáticos do Sul (Indianos) (62,9%). Já o alelo *JK*02* em americanos (51,9%) (HAMILTON, 2015).

Em relação à medicina transfusional, os antígenos do sistema Kidd além de causar RHT imediata, causam principalmente reações transfusionais tardias com forte resposta dos anticorpos dirigidos contra antígenos Kidd. Os fenótipos desse sistema são Jk(a+b-), Jk(a-b+), Jk(a+b+), and Jk(a-b-). O fenótipo nulo Jk(a-b-) é causado por várias mutações, sendo a mais frequentes *JK*02N.01* (c.342-1G>A). Esse fenótipo é raro, porém clinicamente significativo devido à capacidade de formação do anticorpo Jk3, levando a uma dificuldade de encontrar unidades de hemácias compatíveis para transfundir o paciente com esse fenótipo (HAMILTON, 2015; LAWICKI; COVIN; POWERS, 2017).

1.3.6 Sistema MNS

O sistema MNS foi o segundo sistema de grupos sanguíneos descoberto, sendo altamente complexo, apenas o sistema Rh apresenta maior complexidade (DANIELS, 2002). Segundo a ISBT o sistema MNS até o momento apresenta 48 antígenos localizados nas glicoproteínas transmembrana glicoforinas A e B (GPA e GPB) ou em híbridos dessas glicoproteínas. A GPA é constituída por 131 aminoácidos e a GPB por 72 aminoácidos. Os principais antígenos desse sistema foram descritos em 1927 (M e N) e em 1947 e 1950 (S e s). As GPA e GPB são codificadas pelos genes *GYPA* e *GYPB*, os quais estão localizados no cromossomo 4q31.21 (ISBT, 2017; REID, 2009).

Os SNPs c.59C>T (rs7682260), c.71G>A (rs7687256), c.72G>T (rs7658293) no gene *GYPA* são responsáveis pela expressão dos antígenos M e N. A expressão dos antígenos S e s é determinada pelo SNP c.143C>T (rs7683365) no gene *GYPB*, o qual resulta em uma troca de aminoácidos (p.Tre48Met) na posição 48 da proteína (DEAN, 2005c; DENOMME et al., 2010; ISBT, 2017). Esses antígenos são codominantes e podem estar em desequilíbrio de ligação e suas frequências variam de acordo com a população estudada (DANIELS, 2002; DEAN, 2005c).

No ambiente transfusional, os anticorpos do sistema MNS estão relacionados tanto com RHT quanto com DHFRN, os anticorpos anti-S e anti-s podem causar DHFRN muito grave e até mesmo fatal (DANIELS, 2002).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Avaliar a variabilidade de genes relacionados aos grupos sanguíneos em indivíduos de tribos indígenas Guarani e Kaingang do Centro-Oeste e Sul do Brasil.

3.2 Objetivos específicos

1. Analisar os polimorfismos do sistema Diego c.2561C>T (*DI*01/*02*, rs2285644), Kell c.578 C>T (*KEL*01/*02*, rs8176058), Duffy c.125 A>G e c.67T>C (*FY*01/*02*, rs12075; *FY*02N.01*, rs2814778), Kidd c.838G>A (*JK*01/*02*, rs1058396) e MNS c.143C>T (*GYPB*S/s*, rs7683365) através da técnica de PCR em tempo real, determinando a frequência dessas variantes.
2. Comparar as frequências encontradas na amostra coletada entre 1990 – 2000 com os dados já publicados de amostras coletadas entre 1950 – 1960, a fim de verificar se ocorreu aumento da variabilidade desses grupos devido ao processo de miscigenação ou se ocorreu uma diminuição devido a processos de redução do número de indivíduos na comunidade indígena.
3. Comparar as frequências obtidas entre as tribos, verificando diversidade genética entre elas.
4. Comparar as frequências obtidas com as do banco de dados 1000 Genomas.
5. Comparar as frequências obtidas nas tribos Kaingang e Guarani com dados de doadores de sangue do Brasil.

4 METODOLOGIA

4.1 Amostras

As amostras utilizadas são parte do estudo intitulado “Variabilidade genética em populações indígenas Sul-americanas e seu significado evolutivo”, avaliado e aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (Parecer nº123/98 – Anexo A). Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (ANEXO B - Parecer nº 1.885.647).

Este estudo foi composto por 306 amostras coletadas no período entre 1990 – 2000, das quais 72 são de Kaingang e 234 de Guaraní, amostradas nos seguintes locais Amambai, Limão Verde, Porto Lindo e Nonoai (Tabela 1, Figura 1).

Tabela 1: Localização geográfica das tribos Guaraní e Kaingang, período da coleta das amostras. Adaptada de Lindenau, *et al* (2016).

Características	População	
	Guaraní	Kaingang
Localização	Amambai/ MS	Nonoai/ RS
	Limão Verde/ MS	
	Porto Lindo/ MS	
Grupo Linguístico	Macro-Gê	Tupi-Guarani
Ano das coletas	1992 – 1993	2000
Miscigenação com não índios	3%	6,6%

Figura 1: Localização geográfica das tribos Kaingang e Guaraní amostradas entre as décadas de 1990 – 2000.



1: Limão verde/ MS; 2: Amambai/ MS; 3: Porto Lindo/ MS; 4: Nonoai/ RS

A comparação das frequências alélicas entre as amostras de Kaingang e Guaraní foi realizada com as seguintes populações:

4.1.1 Tribos indígenas

Amostras coletadas entre as décadas de 1950-1960 de tribos Guaraní (n= 34) localizadas em Chapecó e Duque de Caxias, Santa Catarina (SALZANO, 1964) e de tribos Kaingang das localidades de Chapecó e Duque de Caxias, Santa Catarina (n= 122) (SALZANO, 1964) e das reservas de Ligeiro, Guarita, Nonoai e Cacique Doble, Rio Grande do Sul (n= 214) (SALZANO et al., 1980).

4.1.2 Dados disponíveis na plataforma 1000 Genomas

A nomenclatura utilizada para definir as populações cujas amostras estão incluídas no *National Human Genome Research Institute* (NHGRI) reflete a geografia ancestral ou a etnia de cada população e a localização geográfica onde as amostras dessa população foram coletadas. Para efetuar as comparações necessárias para o presente estudo dividimos as amostras em cinco grupos: Africanos (AFR), Europeus (EUR), Asiáticos (SAS e EAS) e Americanos (AMR).

As amostras de Africanos (n= 661) são constituídas pelas seguintes populações: Yoruba em Ibadan, Nigéria (YRI); Luhya em Webuye, Quênia (LWK); Gambiano das Divisões Ocidentais na Gâmbia (GWD); Mende em Serra Leoa (MSL); Esan na Nigéria (ESN); Americanos com ancestralidade africana em SW USA (ASW); Caribenhos com descendência africana que vivem em Barbados (ACB).

O grupo classificado como Europeus (n= 503) foi constituído por amostras provenientes das seguintes localidades: residentes de Utah (CEPH) descendentes do Norte e da Europa Ocidental (CEU); Toscana na Itália (TSI); Finlândia (FIN); Inglaterra e Escócia (GBR); Espanha (IBS).

A população de Asiáticos (n= 993) foi dividida em Asiáticos do Leste (EAS, n= 504) e Asiáticos do Sul (SAS, n= 489). As amostras EAS são provenientes da China (Pequim - CHB, região Sul - CHS e Xishuangbanna - CDX), Japão (Tóquio - JPT) e Vietnã (Ho Chi Minh – KHV). As amostras SAS são procedentes das seguintes populações: Indiano Gujarati de Houston, Texas (IH); Punjabi de Lahore, Paquistão (PJT); Bengali de Bangladesh (BEB); Tamil do Sri Lanka que vivem no Reino Unido (STU); Indianos Telugu que moram no UK (ITU).

O grupo classificado como Americanos (n= 347) foi formado por amostras de residentes de Los Angeles descendentes de mexicanos (MXL), de Porto Rico (PUR), de Medellín, Colômbia (CLM) e de Lima, Peru (PEL).

4.1.3 Doadores de sangue brasileiros

As frequências alélicas de grupos sanguíneos foram obtidas em estudos com as populações do Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR-POP1 e PR-POP2), Santa Catarina (SC), São Paulo (SP-POP1 e SP-POP2), região Norte do Brasil (NO), Minas Gerais (MG) e Bahia (BA).

A população do Rio Grande do Sul foi constituída por doadores de sangue classificados em brancos e não brancos amostrados em Porto Alegre. Foram selecionados dois estudos com a população do estado do Paraná, a PR-POP1 (ZACARIAS et al., 2016) composta por doadores de sangue da região sudoeste do Paraná e a PR-POP2 (FLÔRES et al., 2014) por doadores de sangue descendentes de japoneses das regiões norte e nordeste do Paraná. A população SC foi

constituída por doadores de sangue de sete regiões diferentes do estado de Santa Catarina (COSTA et al., 2016). Para a população de São Paulo foram selecionados dois estudos com dados sobre doadores de sangue (LATINI et al., 2014; RIBEIRO et al., 2009). O grupo classificado como NO foi composto por amostras de doadores de sangue da região Norte do Brasil: Macapá/ Amapá, Belém/ Pará; Porto Velho/ Rondônia e Rio Branco/ Acre (CAVASINI et al., 2007). A população de Minas Gerais (MG) foi composta por doadores de sangue classificados em 'Branco', 'Pardo', 'Preto', 'Amarelo' e 'Indígena' agrupados em um único grupo por Martins, et al (2017) (MARTINS et al., 2017). O grupo da população BA é formado por uma amostra mista da população da Bahia (COSTA et al., 2016).

4.2 Delineamento do estudo

Estudo observacional descritivo.

4.3 Análise molecular

A análise molecular foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular da UFCSPA. O processo de extração de DNA foi realizado previamente por precipitação em alta concentração e sal e o DNA está armazenado sob responsabilidade do Dr. Francisco M. Salzano no Departamento de Genética da UFRGS. Uma alíquota das amostras que está armazenada no Laboratório de Biologia Molecular da UFCSPA foi utilizada para realização deste trabalho, as alíquotas das amostras foram quantificadas quanto a concentração de DNA, utilizando o equipamento BioSpec-nano (Shimadzu), espectrofotômetro de UV-visível, e diluídas a uma concentração de 10 ng/μL.

A análise das variantes genéticas de grupos sanguíneos foi realizada utilizando a técnica de PCR em tempo real, com sondas de hidrólise do sistema TaqMan® (Thermo Fisher) para o sistema Diego c.2561C>T (C__26654865_10, *DI*01/*02*, rs2285644), Kell c.578 C>T (AHABI4V, *KEL*01/*02*, rs8176058), Duffy c.125 A>G e c.1-67T>C (C__2493442_10, *FY*01/*02*, rs12075; C__15769614_10, *FY*02N.01*, rs2814778), Kidd c.838G>A (C__1727582_10,

JK*01/*02, rs1058396) e MNS c.143T>C (AH7003A, GYPB*S/GYPB*s, rs7683365).

4.4 Análise estatística

A análise dos dados foi realizada no programa SPSS versão 20.0. As frequências genotípicas foram obtidas por contagem simples. A verificação se a distribuição das frequências genotípicas estava de acordo com esperado para populações em equilíbrio de Hardy-Weiberg foi realizada pelo teste de Qui-quadrado de ajustamento. A comparação das frequências genotípicas entre os diferentes grupos e os dados descritos na literatura foi realizada por teste Qui-quadrado e a comparação das frequências alélicas entre os grupos realizada por Qui-quadrado com correção de Yates, utilizando o programa InSat.

A frequência alélica foi calculada a partir da frequência fenotípica para os estudos com tribos Kaingang e Guaraní amostrados nas décadas de 19650-19660 (SALZANO, 1964; SALZANO et al., 1980) utilizando a seguinte equação: $p(\text{alelo} * 01) = 1 - \sqrt{1 - f(\text{antígeno}(1+))}$, em que a $f(\text{antígeno}(1+))$ é a proporção dos portadores do antígeno na população estudada (BÉGAT et al., 2015).

As heterozigosidade esperadas foram determinadas para cada locus. Como essas estimativas não seguem uma distribuição normal, elas foram comparadas entre as populações com o teste de Friedman usando o software SPSS v.18. O teste de neutralidade de Ewens-Watterson (EWENS, 1972; WATTERSON, 1978) foi utilizado para testar os desvios da distribuição da variabilidade genética dentro do esperado para populações sob neutralidade. O teste de Ewens-Watterson compara a homozigosidade observada com a homozigosidade de equilíbrio sob a teoria de neutralidade em uma simulação de populações geradas aleatoriamente (1000 neste caso). Essas análises foram realizadas no software Arlequin v.3.5 (EXCOFFIER; LISCHER, 2010). A variabilidade interpopulacional foi obtida a partir da estimativa de F_{ST} e seus intervalos de confiança de 95% foram estimados com o software R usando o pacote *diveRsity* usando 3000 *bootstrap* (KEENAN et al., 2013).

5 RESULTADOS

Os resultados da presente dissertação de mestrado serão apresentados da seguinte forma:

- Objetivos 1 e 5: artigo em preparação para revista *Transfusion*
- Objetivos 2 a 4: resultados tabelados e apresentados no corpo da dissertação.

5.1 ARTIGO EM PREPARAÇÃO PARA REVISTA *TRANSFUSION*

“Blood donor and receptor compatibility: where to find blood for Native Americans in Southern Brazil”

Fator de impacto: 3.386

Online ISSN: 1537-2995

<[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1537-2995/homepage/ForAuthors.html](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1537-2995/homepage/ForAuthors.html)>

Blood donor and receptor compatibility: where to find blood for Native Americans in Southern Brazil

Mirelen Rodrigues,¹ Gabriela Höher,¹ Gabriela Waskow,¹ Pâmela von Burg,² Mara Hutz,³ Francisco Salzano,³ Maria Luiza Petzl-Erler,⁴ Silvana Almeida,^{1,5} Marilu Fiegenbaum^{1,5}

¹Programa de Pós-Graduação em Biociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Porto Alegre, Brazil;

²Curso de Biomedicina, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Porto Alegre, Brazil;

³Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil;

⁴Universidade Federal do Paraná (UFPR);

⁵Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Marilu Fiegenbaum

Rua: Sarmento Leite, 245/403, 90050-170, Porto Alegre, RS, Brazil;

Phone: 55 51 33038773; e-mail: mariluf@ufcspa.edu.br

This work was supported by the grant PqG2014/FAPERGS 2373-2551/14-4

CONFLICT OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest relevant to the manuscript submitted to TRANSFUSION.

WORD COUNT: 1951

SHORT RUNNING TITLE: **Blood compatibility for Kaingang and Guarani**

Abstract

BACKGROUND: The evaluations about variability of red blood cell (RBC) polymorphisms at the DNA level allow understanding of genetic variants distribution in a population. In the Native American population, these researches are important because allele frequencies of some blood groups may be different from the blood donor allele frequencies. The aim of the present study is to evaluate the allele frequencies of Diego (*c.2561C>T*), Kell (*c.578C>T*), Duffy (*c.125A>G* and *c.1-67T>C*), Kidd (*c.838A>G*) and MNS (*c.143T>C*) variants on Kaingang and Guarani populations from Brazil and to compare the observed frequencies with data from blood donors of Brazil.

STUDY DESIGN AND METHODS: The genetic profile of the 6 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of blood groups described above was performed in 306 individuals of Native American populations (Kaingang n=72 and Guarani n=234). SNPs genotyping was performed by allelic discrimination using TaqMan 5'-nuclease assays on real-time PCR system. Allele frequencies were compared with data from Brazilian population studies by chi-square test with Yate's correction.

Results: Our data demonstrate high frequencies of *DI*01* and *FY*01* alleles, 11.8% and 57.6% in Kaingang and 6.8% and 75.7% in Guarani samples, respectively. For all other SNPs, there were differences in the allele frequencies of RBC polymorphisms between Kaingang and Guarani samples when compared to other studies of Brazilian blood donors.

Conclusion: Our study contributes to understand that variability of RBC polymorphisms in two Amerindians tribes, Kaingang and Guarani, is very different from RBC blood donors, suggesting it is necessary a better ethnic characterization of blood unit receptors.

Introduction

The International Society of Blood Transfusion (ISBT) currently describes 354 blood group antigens, of which 316 are dispersed within 36 blood group systems and some of that cause alloimmunization. Alloimmunization occurs after exposure to non-specific antigens inducing to the production of immunoglobulins (irregular antibodies), which have clinical significance when they implicate hemolytic transfusion reactions (RTH) and hemolytic disease of the fetus and newborn (DHFRN).¹ The knowledge of variability of red blood cell (RBC) polymorphisms at the DNA level is of great interest to understand the distribution of these polymorphisms at the population level and to facilitate in providing the adequate hemocomponent to blood unit receptor.²⁻⁴

Brazil has more than 207 million inhabitants and is one of the most admixed countries in the world, which was formed by successive migratory waves (European, African and Asian) in addition to the Native American populations that were already lives in the Brazilian territory at the beginning of the colonization.^{5,6} These populations have maintained historical continuity with pre-colonial societies, a close link with the territory and present social, economic and political systems, beliefs, language and culture well defined.⁷

The Guarani are the Brazilian most populous Native American population, living in Brazilian states of Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo and Mato Grosso do Sul and also in Argentina, Paraguay, Bolivia and Uruguay.⁸ Kaingang are the third most frequent Native Americans in Brazil, living in São Paulo, Paraná, Santa Catarina and Rio Grande do Sul states.⁹ Although Brazil presents a significant number of Amerindians in

South America, of the total Brazilian population, only 0.4% self-classify as Indigenous (“indígena”), 896 thousand people,¹⁰ according to the Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) classification. However, this value is underestimated, since Brazilian Native American people considered “isolated Indians” and also indigenous tribes that are in the process of ethnic reaffirmation after years of domination and cultural repression are not included in this counting.^{7,11}

Due to the benefits that donor-recipient blood group genotype matching would have in reducing the incidence of HTR¹² knowing the ethnicity of the recipient of the blood unit is relevant. Therefore, the investigation of genetic variability of blood groups polymorphisms in Native American population is important to understand if the allele frequencies of blood group are different from the blood donor frequencies and to provide to blood centers information about this specific ethnic group.

The aim of this study was to determine the frequency of following clinically important blood groups: Diego (c.2561C>T – *DI*01/*02* – rs2285644), Kell (c.578C>T – *KEL*01/*02* – rs8176058), Duffy (c.125A>G – *FY*01/*02* – rs12075 and c.1-67T>C – *FY*02N.01/*02* – rs2814778), Kidd (c.838A>G – *JK*01/*02* – rs1058396) and MNS (c.143T>C – *GYPB*S/ GYPB*s* – rs7683365), in two Native American populations from Brazil (Kaingang and Guarani) and to compare the observed frequencies with data from blood donors of Brazil.

Materials and Methods

Sample characterization and data collection

We analyzed data from 306 Native American individuals of which 72 Kaingang and 234 Guarani (154 Kaiowá and 80 Ñandeva). In Table 1 we present the characteristics concerning our sample (locality, geographical location and sampling period). This study was approved by the Ethics Research Committee from Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) (Nº1.885.647), at Rio Grande do Sul, Brazil.

In order to compare the allele frequencies of blood groups on Guarani and Kaingang samples with other Brazilian samples, we reviewed previous studies about blood groups in blood donors from different states of Brazil of four regions of the country and ascertained the frequency of each investigated polymorphism. The data of allele frequencies on voluntary blood donors of South region: Rio Grande do Sul state (RS, n=407, unpublished data), Santa Catarina state (SC, n=373)³ and Paraná state (PR-POP1 – Southwest region of the Paraná state, n=251; PR-POP2-Brazilian Japanese descendants, n=209);^{4,13} Southeast region: São Paulo state (SP-POP1, n=305; SP-POP2, n=949)^{14,15} and Minas Gerais state (MG, n=195);¹⁶ North region of Brazil (NO, n=330 – blood donors from Macapá/Amapá state, Belém/ Pará state, Porto Velho/Rondônia state and Rio Branco/ Acre state)¹⁷ were included. We also included in the analysis data from one study with data of blood group frequencies that did not include blood donors from Northeast region: Mixed population from state of Bahia (BA, n=196).³ From these previous studies, allele frequencies were estimated using the genotype frequencies. For blood group genotyping, the following methodologies were used

in previous studies: multiplex assay,³ restriction fragment length polymorphism - polymerase chain reaction (RFLP-PCR),^{4,13,17} multiplex SNaPshot,¹⁴ DNA array analysis performed by using the Human Erythrocyte Antigen BeadChip ('HEA')¹⁵ and real-time PCR.¹⁶

DNA extraction and genotyping

Genomic DNA was previously extracted from peripheral blood leukocytes by a standard salting out procedure.¹⁸ DNA samples were quantified by optical density at 260 nm (BioSpec-Nano, Shimadzu, Columbia, MD) and diluted to 10 ng/μL.

The genotypes of the 6 polymorphisms of blood groups were ascertained by allele discrimination using hydrolysis probe with TaqMan 5'-nuclease assays on a real-time PCR system (StepOnePlus, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). The following assays were used (Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA): C__26654865_10 (*DI**01/*02 – rs2285644), AHABI4V (*KEL**01/*02 – rs8176058), C__2493442_10 (*FY**01/*02 – rs12075), C__15769614_10 (*FY**02N.01/*02 – rs2814778), C__1727582_10 (*JK**01/*02 – rs1058396) and AH7003A (*GYPB**S/*GYPB**s – rs7683365). The reactions were performed with fast thermal cycling conditions and the reagent concentrations were: 10 ng of DNA, 1X TaqMan genotyping assay, 1X TaqMan genotyping master mix and nuclease-free water.

Statistical analyses

Data were analyzed in the Statistical Package for Social Sciences Version 18.0 (SPSS, Chicago, IL) software. To determine whether the distribution of

observed genotype frequencies agreed with those expected under Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) we used a Chi-squared test of adjustment. We estimated homozygosity using the following equation $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, which $p = \sqrt{\text{homozygote1}}$ and $q = \sqrt{\text{homozygote2}}$. The comparison of allelic frequencies was achieved by the chi-square test with Yate's correction Using the InStat software. A p-value < 0.05 was considered significant.

Results

The minor allele frequencies (MAF) of the investigated polymorphisms in Kaingang and Guarani samples compared with other Brazilian studies are shown in Table 2 and Figure S1, S2, S3 and S4. The Guarani cultural-linguistic subdivisions (Ñandeva and Kaiowá) did not present significant differences in allele frequencies and, therefore, we clustered them in the same group named Guarani. The observed genotype distributions in Kaingang and Guarani tribes were in agreement with HWE expected.

Our data demonstrate large variations in allele frequency ranges when comparing Kaingang and Guarani with voluntary blood donors and other samples from Brazil. Overall, when Kaingang group is compared with these studies we detected differences in the allele frequencies of *DI*01* (RS, PR-POP1, PR-POP2, SC, SP-POP1, SP-POP2, BA), *KEL*01* (RS, PR-POP1, SC), *FY*01* (RS, PR-POP1, PR-POP2, SP-POP2, NO, MG, BA), *FY*02N.01* (PR-POP2, SP-POP2, NO, MG, BA), *JK*02* (RS, PR-POP1, PR-POP2, SC, SP-POP2) and *GYPB*S* (RS, SP-POP2) (Table 2). Regarding the Guarani population, significant differences were observed for the alleles *DI*01* (RS, PR-POP1, SC, SP-POP1, SP-POP2,

BA), *KEL*01* (RS, PR-POP1, SC, SP-POP2, BA), *FY*01* (RS, PR-POP1, SC, SP-POP2, NO, MG, BA), *FY*02N.01* (RS, SC, SP-POP2, NO, MG, BA), *JK*02* (PR-POP1, PR-POP2, SP-POP2) and *GYPB*S* (SP-POP2) (Table 2).

Despite this large difference in the frequency of blood group antigens in Kaingang and Guarani in relation to blood donors and other samples from Brazil, the main observed difference was for *DI*01* (Di^a+) allele, a known anthropological marker of Native American populations, with frequencies of 11.8% in Kaingang and 6.8% in Guarani. These frequencies are extremely higher than all other published data (frequency range 0.9%-4.3%),^{3,4,13-17} except from Guarani *versus* Brazilian Japanese descendants (PR-POP2). Considering only the Diego blood group, it is observed that there is a very small probability of finding a compatible donor for (Di^a+Di^b-) phenotype. From the observed allele frequencies, it is possible to calculate the probability of finding an individual with (Di^a+Di^b-) phenotype in Kaingang (1.39%, 14/1000 individuals) and Guarani (0.46%, 4/1000 individuals). Considering data from published articles, the best probability of finding a compatible donor for this profile would be in the Japanese population of Paraná, where 0.18% (2/1000 individuals) of the sample is homozygous for Di^a+ . In the other blood donors' samples, the best probability would be in Santa Catarina state with 9/10000 individuals (0.09%). The lowest probability of finding an individual homozygous for the *DI*01* allele is among blood donors from the Rio Grande do Sul state (0.0081%, that is 8/100000 individuals).

Our data also demonstrate high frequencies of the *FY*01* allele in Kaingang (57.6%) and in Guarani (75.7%), not statistically significantly different from PR-POP2 (Guarani) and from RS (Kaingang). The *FY*02N.01* variant, common in

African populations, shows low frequency on Kaingang (4.8%) and Guarani (1.2%) samples, which are similar to RS, PR-POP1 and SC (Kaingang) and PR-POP2 (Guarani) frequencies. For the low frequency antigen *KEL*01*, the Guarani and Kaingang populations resemble the population of Japanese origin in Paraná (PR-POP2), and the population of Kaingang also does not differ from SP and BA.

Besides that, we found significant differences for some SNPs when we compared the frequencies between the Kaingang and Guarani for *FY*01/*02* (rs12075) ($p < 0.0001$) and *FY*02/FY*02N.01* (rs2814778) alleles ($p = 0.0229$).

Discussion

The frequencies of blood groups antigens are different according to the population studied, such as D_i^a antigen (*Di*01* allele), which is considered an anthropological marker of Native American populations.¹⁹ Knowing the different frequencies of RBC polymorphisms around the populations is useful to understand anthropology and helpful in transfusional medicine.³ Several studies have been performed with Amerindian tribes in order to allow a greater understanding of their genetic variability,^{9,20–26} however no study evaluates the context of variability of blood groups from a clinical perspective. In Brazil, we have many Amerindian tribes, among them Kaingang and Guarani.

The Brazilian population has a highly heterogeneous ethnic admixture, product of the genetic admixture of ancestral roots: Amerindians, Europeans, Africans and Asians.²⁷ This can have important implications in transfusional medicine, when blood donors are not matched to the receptor of the blood unit, mainly when the patient are polytransfused. If these receptors were Native

American, the blood bank may have a problem to find one compatible blood unit, considering the Amerindian are a very unique population with a great interpopulation diversity and history of genetic isolation.⁹ Data from a study of 934 Brazilian individuals from four regions of the country, self-categorized as having White, Brown and Black color, showed that genomic ancestry for European is 0.688 in the North region, 0.601 in the Northeast region, 0.742 in the Southeast region and 0.795 in the South region, for African is 0.105, 0.293, 0.173 and 0.103, respectively, and for Amerindian is 0.185, 0.089, 0.073 and 0.094, respectively.²⁸

We found a significant difference in frequencies for all the genetic markers used in our study, which can cause immune reaction. The *DI*01* has often been associated with hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN), but it can also cause hemolytic transfusion reaction (HTR).²⁹ There are three possible genotypic (phenotypes) distribution: *DI*01/DI*01* (Di^a+Di^b-), *DI*01/DI*02* (Di^a+Di^b+) and *DI*02/DI*02* (Di^a-Di^b+).⁴ As the *DI*01* (Di^a+) allele is a genetic marker of Amerindians²⁴ and the frequencies observed in other populations are small, there is a very small probability to find a compatible donor for the (Di^a+Di^b-) phenotype, as happened with a Pataxó Indian who was waiting for a blood donation to perform heart surgery in 2012.³⁰ When considering the allele frequencies of *DI*01* allele the best probability of finding a compatible blood donor would be in the Japanese population of Paraná, this can occur because *DI*01* allele present high frequencies in Asian population around 3.8% in Japanese and 2.9% in Han Chinese (data from 1000 Genomes) different of the frequencies of European (0%) and African (0.1%) population (data from 1000 Genomes). However, the frequency of the *DI*01* allele is much higher in the Gê language family (17.1%)

and in the Tupi language family (18.4%)²⁴ than in the Brazilian blood donors, these data are according to our results of which Kaingang (Gê language family) present 11.8% of *DI*01* allele and Guarani present 6.8% (Tupi language family). The allele frequency found in our study are slightly smaller than those proposed by Bégat, *et al* (2015)²⁴ for the *DI*01* allele in Native Americans, these can be caused by admixture with non-Amerindians.

Considering the other alleles investigated, it is observed that *KEL*01* allele (K antigen) is the third most potent for triggering an alloimmunization,⁴ hence it is relevant to determine the presence of the K antigen when there is a blood transfusion in Kaingang and Guarani populations, since this antigen presents a lower frequency than in the blood donors. The complete absence of K antigen (K-k+) was observed in other studies with South American tribes²⁶ and these data confirm our results and the importance to identify the presence of this antigen when an Native American need a blood transfusion. The Kidd antibodies are suspected to be a common cause of delayed HTRs and often difficult to detect⁴ and the MNS antigens (S and s) have been implicated in immediate and delayed HTRs.³¹

Duffy blood group antigens (Fy^a – *FY*01* allele and Fy^b – *FY*02* allele) are associated with immediate and delayed haemolytic transfusion reactions and allele *FY*02N.01* is caused by a point mutation c.1-67T>C (rs2814778) in the 5' untranslated region which prevents Fy^b antigen expression only in red blood cells.³² The frequencies of *FY*02N.01* allele were similar in Guarani and Kaingang and South Brazilian population (RS, PR and SC), but in other Brazilian populations

the frequencies were higher than in Guarani and Kaingang due to the African contribution in the admixture of the Brazilian population.

To the best of our knowledge, no data show how many Native American are transfused in Brazil. However, this screening is important to find the best blood unit considering the ethnic classification. Therefore, our study contributes to understand that variability of RBC polymorphisms in Kaingang and Guarani is very different from that of RBC blood donors, with exception of Japanese descendants compared with Guarani. Thus, we suggest that blood centers recruit blood donors descendants from Asian when blood transfusion is required in Native American populations.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank to FAPERGS (2373-2551/14-4) for financial support.

Web Resources

Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology. International Society of Blood Transfusion. ISBT, <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/> accessed on December 2017.

1000 Genomes project. IGSR: The International Genome Sample Resource, <http://www.internationalgenome.org/> accessed on February 2018.

References

1. Alves VM, Martins PRJ, Soares S, et al. Pesquisa de aloimunização após transfusão de concentrados de hemácias em um estudo prospectivo. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(3):206-211. doi:10.5581/1516-8484.20120051.
2. Van Der Schoot CE, De Haas M, Engelfriet CP, et al. Genotyping for red blood cell polymorphisms: International Forum. *Vox Sang.* 2009;96(2):167-179. doi:10.1111/j.1423-0410.2008.01131.x.
3. Costa DC, Schinaider AA, Santos TM, et al. Frequencies of polymorphisms of Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego systems of Santa Catarina, southern Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(3):199-205. doi:10.1016/j.bjhh.2016.09.001.
4. Flôres MALR, Visentainer JEL, Guelsin GAS, et al. Rh, Kell, Duffy, Kidd and Diego blood group system polymorphism in Brazilian Japanese descendants. *Transfus Apher Sci.* 2014;50(1):123-128. doi:10.1016/j.transci.2013.09.014.
5. IBGE. Resolução nº 4, de 28 de agosto de 2017. *Diário Of da União.* 2017;seção 1(167):58.
6. Leite FPN, Santos SEB, Rodríguez EMR, et al. Linkage disequilibrium patterns and genetic structure of Amerindian and non-Amerindian Brazilian populations revealed by long-range X-STR markers. *Am J Phys Anthropol.* 2009;139(3):404-412. doi:10.1002/ajpa.20998.
7. Luciano G dos S. *O Índio Brasileiro: O Que Você Precisa Saber Sobre Os Povos Indígenas No Brasil de Hoje.* Brasília: Secretaria de Educação Continuada, Alfabetização e Diversidade (Secad), Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (Unesco) e Projeto Trilhas de Conhecimentos – LACED/Museu Nacional; 2006.
8. Comissão de Cidadania e Direitos Humanos AL do E do R. *Coletivos Guarani No Rio Grande Do Sul. Territorialidade, Interetnicidade, Sobreposições E Direitos Específicos.* Porto Alegre: Assembleia Legislativa do Estado do Rio Grande do Sul; 2010.
9. Lindenau JDR, Salzano FM, Hurtado AM, et al. Variability of innate immune system genes in Native American populations - Relationship with history and epidemiology. *Am J Phys Anthropol.* 2016;159(4):722-728. doi:10.1002/ajpa.22917.
10. IBGE. *O Brasil Indígena.*; 2012.
11. IBGE. *Os Indígenas No Censo Demográfico 2010: Primeiras Considerações Com Base No Quesito Cor Ou Raça.* Rio de Janeiro: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE Diretoria de Pesquisas; 2012.
12. da Costa DC, Pellegrino J, Guelsin GAS, Ribeiro KAR, Gilli SCO, Castilho L. Molecular matching of red blood cells is superior to serological matching in sickle cell disease patients. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(1):35-38. doi:10.5581/1516-8484.20130012.
13. Zacarias JMV, Langer IBV, Visentainer JEL, Sell AM. Profile of Rh, Kell, Duffy, Kidd, and Diego blood group systems among blood donors in the Southwest region of the Paraná state, Southern Brazil. *Transfus Apher Sci.* 2016;55(3):302-307. doi:10.1016/j.transci.2016.08.001.

14. Latini FRM, Gazito D, Arnoni CP, et al. A new strategy to identify rare blood donors: Single polymerase chain reaction multiplex SNaPshot reaction for detection of 16 blood group alleles. *Blood Transfus.* 2014;12(SUPPL.1). doi:10.2450/2013.0242-12.
15. Ribeiro KR, Guarnieri MH, Da Costa DC, Costa FF, Pellegrino J, Castilho L. DNA array analysis for red blood cell antigens facilitates the transfusion support with antigen-matched blood in patients with sickle cell disease. *Vox Sang.* 2009;97(2):147-152. doi:10.1111/j.1423-0410.2009.01185.x.
16. Martins ML, da Silva AR, Santos HC, et al. Duffy blood group system: New genotyping method and distribution in a Brazilian extra-Amazonian population. *Mol Cell Probes.* 2017;35:20-26. doi:10.1016/j.mcp.2017.06.001.
17. Cavasini CE, de Mattos LC, Couto Á, et al. Duffy blood group gene polymorphisms among malaria vivax patients in four areas of the Brazilian Amazon region. *Malar J.* 2007;6(1):167. doi:10.1186/1475-2875-6-167.
18. Lahiri DK, Numberger JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res.* 1991;19(19):5444. doi:10.1093/nar/19.19.5444.
19. Daniels G. *Human Blood Groups*. second. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2002.
20. de Souza VS, Santos RV. The emergence of human population genetics and narratives about the formation of the Brazilian nation (1950-1960). *Stud Hist Philos Sci Part C Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 2014;47:97-107. doi:10.1016/j.shpsc.2014.05.010.
21. Salzano FM, Franco MHLP, Weimer TA, et al. The Brazilian Xavante Indians revisited: New protein genetic studies. *Am J Phys Anthropol.* 1997;104(1):23-34. doi:10.1002/(SICI)1096-8644(199709)104:1<23::AID-AJPA2>3.0.CO;2-E.
22. Reich D, Patterson N, Campbell D, et al. Reconstructing native American population history. *Nature.* 2012;488(7411):370-374. doi:10.1038/nature11258.Reconstructing.
23. Hünemeier T, Gomez-Valdes J, Ballesteros-Romero M, et al. Cultural diversification promotes rapid phenotypic evolution in Xavante Indians. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109(1):73-77. doi:10.1073/pnas.1118967109.
24. Bégat C, Bailly P, Chiaroni J, Mazières S. Revisiting the diego blood group system in amerindians: Evidence for gene-culture comigration. *PLoS One.* 2015;10(7):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0132211.
25. Salzano FM, Callegari-Jacques SM, Franco MHLP, et al. The Caingang Revisited: Blood Genetics and Anthropometry. *Am J Phys Antropol.* 1980;53:513-524.
26. Salzano FM. Blood groups of indians from Santa Catarina, Brazil. *Am J Phys Anthropol.* 1964;22(1):91-106.
27. Suarez-Kurtz G, Pena SDJ, Struchiner CJ, Hutz MH. Pharmacogenomic diversity among Brazilians: Influence of ancestry, self-reported color, and geographical origin. *Front Pharmacol.* 2012;3 NOV(November):1-7. doi:10.3389/fphar.2012.00191.
28. Pena SDJ, di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One.* 2011;6(2). doi:10.1371/journal.pone.0017063.

29. BYRNE KM, BYRNE PC. Review: other blood group systems—Diego, Yt, Xg, Scianna, Dombrock, Colton, Landsteiner- Wiener, and Indian. *Immunohematology*. 2004;20(1):50-58.
30. G1. Índio com sangue raro consegue doação para realização de cirurgia na BA. <http://g1.globo.com/bahia/noticia/2012/05/indio-com-sangue-raro-consegue-doacao-para-realizacao-de-cirurgia-na-ba.html>. Published 2012.
31. Reid ME. MNS blood group system: a review. *Immunohematology*. 2009;25(3):95-101. doi:10.1097/01.NND.0000320699.47006.a3.
32. Höher G, Fiegenbaum M, Almeida S. Molecular basis of the Duffy blood group system. *Blood Transfus*. 2017;1-8. doi:10.2450/2017.0119-16.

Tables

Table 1: Characteristics concerning geographic location and year of sample collection

Characteristics	Population	
	Guarani	Kaingang
Localities	Amambai/MS Limão Verde/ MS Porto Lindo/ MS	Nonoai/ RS
Geographical coordinates	55°12'W, 23°6'S 55°6'W, 23°12'S 54°30'W, 23°48'S	52°45'W, 27°20'S
Sampling period	1992 – 1993	2000

Adapted table of Lindenau, *et al.*⁹

Table 2: MAF of blood groups in Kaingang and Guarani compared with other Brazilian studies.

Population (n)	BGS					
	Diego	Kell	Duffy	Duffy	Kidd	MNS
	<i>DI*01</i>	<i>KEL*01</i>	<i>FY*01</i>	<i>FY*02N.01</i>	<i>JK*02</i>	<i>GYPB*S</i>
	rs2285644	rs8176058	rs12075	rs2814778	rs1058396	rs7683365
Kaingang (72)	0.118	0	0.576	0.048	0.326	0.430
Guarani (234)	0.068	0.002	0.757	0.012	0.407	0.381
RS (407)	0.009*‡	0.030*‡	0.402*‡	0.103‡	0.442*	0.327*
PR-POP1 (251)	0.022*‡	0.043*‡	0.436*‡	0.023	0.498*‡	nt
PR-POP2 (209)	0.043*	0.002	0.784*	0.011*	0.538*‡	nt
SC (373)	0.030*‡	0.030*‡	0.560‡	0.050‡	0.460*	nt
SP-POP1 (305)	0.021*‡	nt	nt	nt	nt	nt
SP-POP2 (949)	0.020*‡	0.024‡	0.360*‡	0.185*‡	0.460*	0.279*‡
NO (330)	nt	nt	0.365*‡	0.230*‡	nt	nt
MG (195)	nt	nt	0.282*‡	0.318*‡	nt	nt
BA (196)	0.020*‡	0.020‡	0.247*‡	0.436*‡	0.380‡	nt

Legend

Table 2:

MAF: Minor allele frequencies according to 1000 Genomes database. BGS: Blood group system.

RS: Blood donors from Rio Grande do Sul state (unpublished data)

PR-POP1: Blood donors in the Southwest region of the Parana state ¹³

PR-POP2: Blood donors Brazilian Japanese descendants from Parana state ⁴

SC: Blood donors from Santa Catarina state ³

SP-POP1: Blood donors from São Paulo ¹⁴

SP-POP2: Blood donors from São Paulo ¹⁵

NO: Blood donors from North region of Brazil ¹⁷

MG: Blood donors from Minas Gerais state ¹⁶

BA: Mixed population from state of Bahia ³

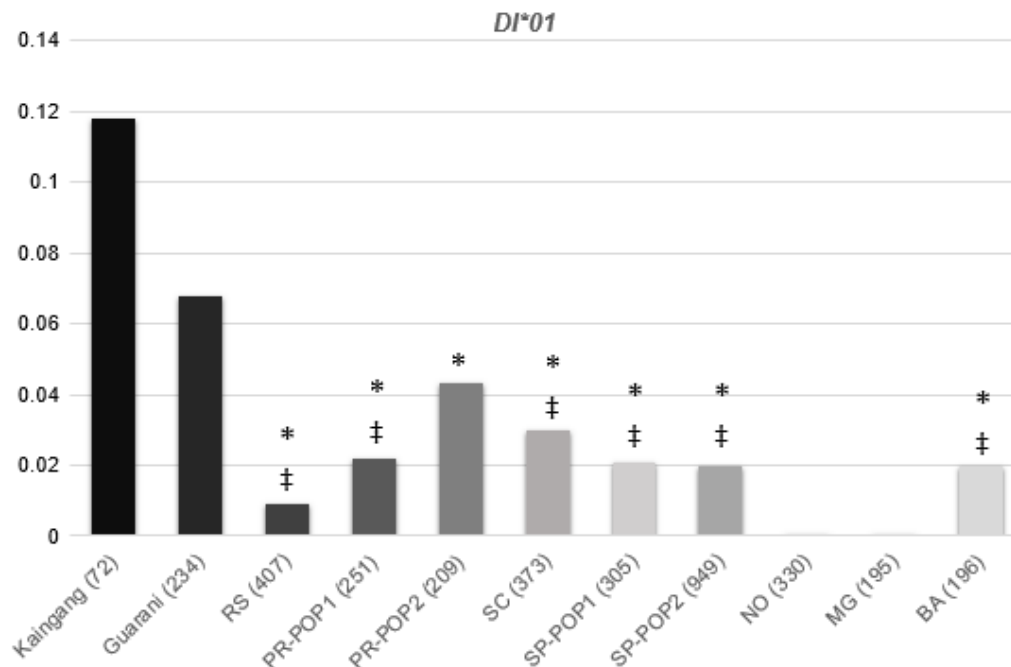
* Considered significant when compared Kaingang with other studies, $p < 0.05$

‡ Considered significant when compared Guarani with other studies, $p < 0.05$

nt: not tested

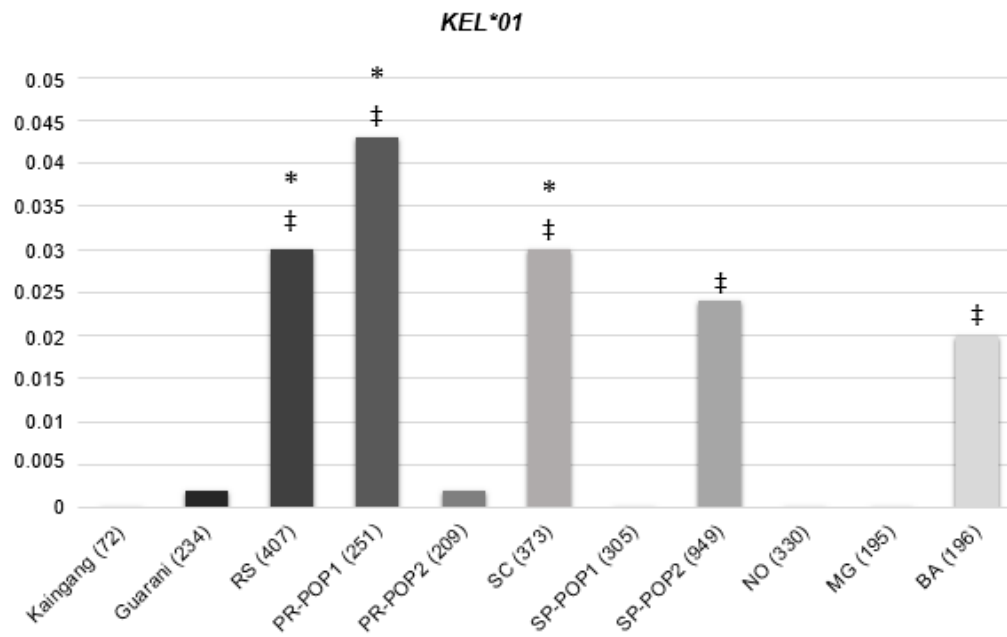
Supplementary material

Figure S1: *DI*01* in Kaingang and Guarani compared with other Brazilian studies



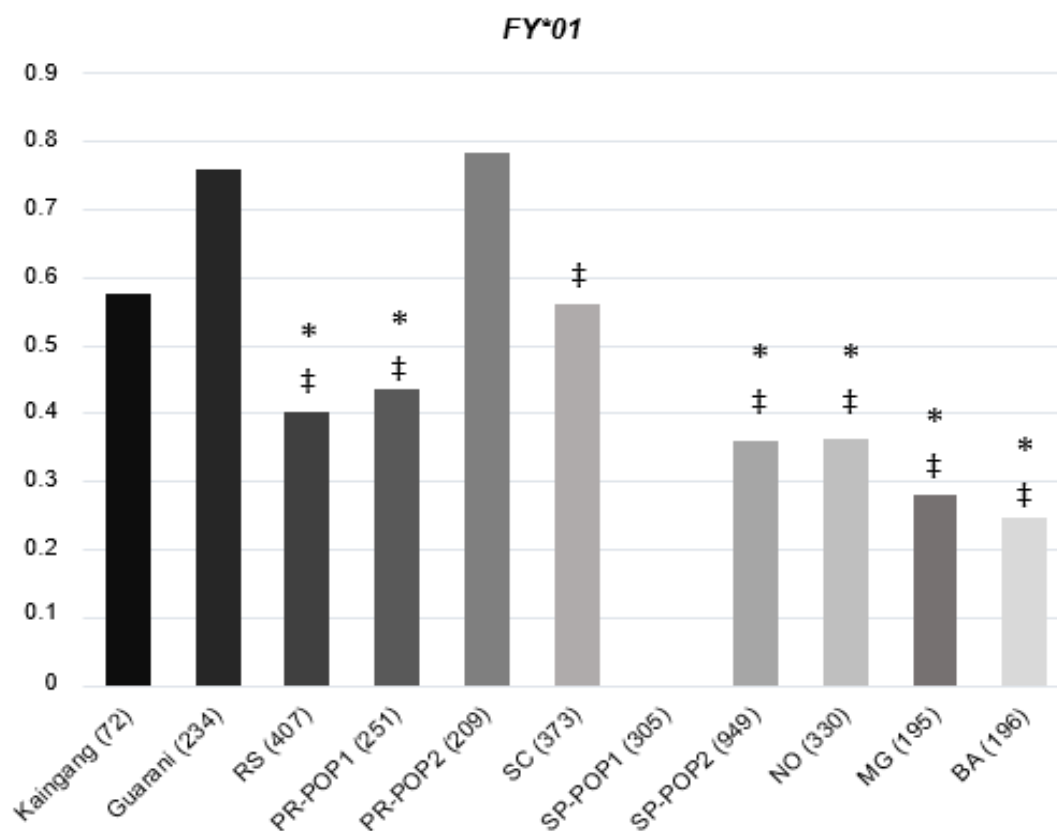
* Considered significant when compared Kaingang with other studies, $p < 0.05$

‡ Considered significant when compared Guarani with other studies, $p < 0.05$

Figure S2: *KEL*01* in Kaingang and Guarani compared with other Brazilian studies

* Considered significant when compared Kaingang with other studies, $p < 0.05$

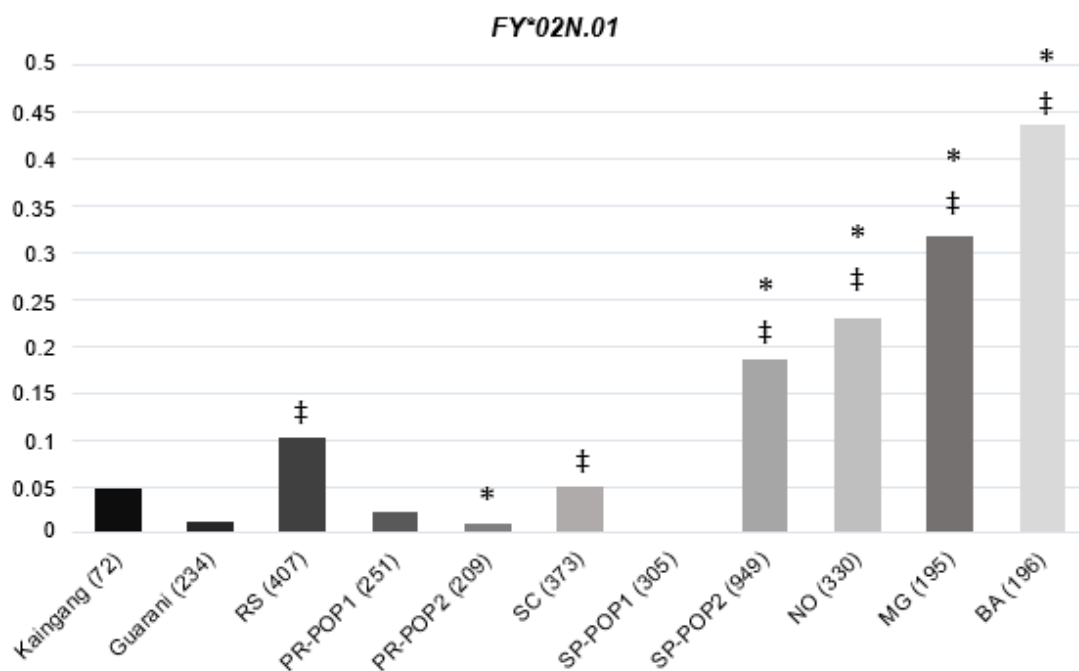
‡ Considered significant when compared Guarani with other studies, $p < 0.05$

Figure S3: *FY*01* in Kaingang and Guarani compared with other Brazilian studies

* Considered significant when compared Kaingang with other studies, $p < 0.05$

‡ Considered significant when compared Guarani with other studies, $p < 0.05$

Figure S4: *FY*02N.01* in Kaingang and Guarani compared with other Brazilian studies



* Considered significant when compared Kaingang with other studies, $p < 0.05$

‡ Considered significant when compared Guarani with other studies, $p < 0.05$

5.2 RESULTADOS REFERENTES AOS OBJETIVOS 2 A 4

Os resultados da genotipagem eritrocitária das amostras coletadas entre 1990-2000 (presente estudo) foram comparados com dados de fenotipagem das amostras coletadas nas décadas de 1950-1960. A técnica de fenotipagem eritrocitária consiste na pesquisa dos antígenos na membrana eritrocitária utilizando anti-soros com os anticorpos correspondentes.

Conforme demonstrado na tabela 2 encontramos diferença significativa para alelos dos grupos sanguíneos Diego (*DI*01/02*) e Duffy (*FY*01/02*) entre as amostras da tribo Kaingang do presente estudo comparadas com dados de tribos Kaingang avaliados por Salzano (1964) e Salzano, *et al.* (1980) e entre as de tribos Guarani do presente estudo comparadas com dados de tribos Guarani avaliados por Salzano (1964).

As frequências alélicas foram comparadas com o banco de dados 1000 Genomas, para as populações representativas das populações continentais de Americanos (AMR), Europeus (EUR), Africanos (AFR) e Asiáticos (EAS e SAS) (Tabela 3). A análise de F_{ST} mostrou que amostras de Kaingang e Guarani apresentam maior diferenciação genética quando comparadas com a população de Africanos em 0.168 e 0.190, respectivamente. Em relação as outras populações (Americanos, Europeus e Asiáticos) os resultados da análise mostram que não há grande diferenciação genética (Tabela 4).

A análise de heterozigosidade média teste de Friedman para os 6 SNPs avaliados apresentou *p-valor* de 0,044, o qual é significativo. Entretanto, quando comparamos par a par cada grupo avaliado, nenhuma dessas comparações foi considerada significativa, devido ao desvio-padrão calculado para cada grupo analisado (Tabela 5). O teste de neutralidade de Ewens-Watterson mostrou que não há diferença significativa entre as frequências de homozigosidade observadas e esperadas para as variantes analisadas, sugerindo que esses marcadores não estão sob forte pressão seletiva (Tabela 6).

Tabela 2: Comparação entre amostras de Kaingang e Guarani coletadas entre 1990-2000 e 1950-1960.

População (n)	Ano da coleta	Grupo sanguíneo					
		Diego	Kell	Duffy	Duffy	Kidd	MNS
		<i>DI*01</i>	<i>KEL*01</i>	<i>FY*01</i>	<i>FY*02N.01</i>	<i>JK*02</i>	<i>GYPB*S</i>
		(*T)	(*T)	(*G)	(*C)	(*A)	(*T)
		rs2285644	rs8176058	rs12075	rs2814778	rs1058396	rs7683365
Kaingang ¹ (122)	1950 – 1960	0,322‡	0,013	0,467‡	nt	nt	nt
Kaingang ² (214)	1950 – 1960	0,240‡	0	0,710‡	nt	0,370	0,600
Kaingang (72)*	2000	0,118	0	0,576	0,048	0,326	0,430
Guarani ¹ (34)	1950 – 1960	0,233‡	0	0,450‡	nt	nt	nt
Guarani (234)*	1992 – 1993	0,068	0,002	0,757	0,012	0,407	0,381

* Amostras analisadas no presente estudo

¹ Amostra de Kaingang e Guarani de Santa Catarina (Amostras coletadas entre as décadas de 1950 e 1960) (SALZANO, 1964);

² Amostra de Kaingang do Rio Grande do Sul (Amostras coletadas entre as décadas de 1950 e 1960) (SALZANO et al., 1980);

nt: não testado; (n): número de indivíduos; ‡: $p < 0,05$.

Tabela 3: MAF dos grupos sanguíneos em Kaingang e Guarani e banco de dados 1000 Genomas.

População (n)	Grupo sanguíneo					
	Diego	Kell	Duffy	Duffy	Kidd	MNS
	<i>DI*01</i>	<i>KEL*01</i>	<i>FY*01</i>	<i>FY*02N.01</i>	<i>JK*02</i>	<i>GYPB*S</i>
	(*T)	(*T)	(*G)	(*C)	(*A)	(*T)
	rs2285644	rs8176058	rs12075	rs2814778	rs1058396	rs7683365
Kaingang (72)*	0,118	0	0,576	0,048	0,326	0,430
Guarani (234)*	0,068	0,002	0,757	0,012	0,407	0,381
AMR (347)	0,052	0,022	0,461	0,078	0,519	0,344
EUR (503)	0	0,038	0,398	0,006	0,501	0,339
AFR (661)	0,001	0,002	0,019	0,964	0,228	0,185
EAS (504)	0,026	0	0,923	0	0,526	0,035
SAS (489)	0,002	0,006	0,640	0	0,371	0,325

* Amostras analisadas no presente estudo (coletadas entre 1990 a 2000).

AMR: Americanos; EUR: Europeus; AFR: Africanos; EAS: Asiáticos do Leste; SAS: Asiáticos; (n): número de indivíduos; MAF: frequência do alelo raro de acordo com o banco de dados 1000 Genomas.

Tabela 4: Análise de F_{ST} entre Kaingang, Guarani e banco de dados 1000 Genomas.

	Kaingang*	Guarani*	AFR	EUR	EAS	SAS
Kaingang*	-					
Guarani*	0,008 (0,003 - 0,016)	-				
AFR	0,168 (0,154 - 0,180)	0,190 (0,182 - 0,197)	-			
EUR	0,063 (0,053 - 0,074)	0,061 (0,055 - 0,066)	0,155 (0,150 - 0,160)	-		
EAS	0,090 (0,076 - 0,104)	0,066 (0,059 - 0,073)	0,237 (0,232 - 0,242)	0,069 (0,064 - 0,074)	-	
SAS	0,064 (0,054 - 0,076)	0,057 (0,050 - 0,063)	0,187 (0,181 - 0,192)	0,018 (0,014 - 0,022)	0,044 (0,039 - 0,049)	-
AMR	0,061 (0,051 - 0,070)	0,062 (0,055 - 0,069)	0,158 (0,149 - 0,167)	0,010 (0,007 - 0,013)	0,060 (0,053 - 0,066)	0,010 (0,006 - 0,013)

* Amostras analisadas no presente estudo (coletadas entre 1990 a 2000). AFR: Africanos; EUR: Europeus; EAS: Asiáticos do Leste; SAS: Asiáticos; AMR: Americanos.

Tabela 5: Heterozigosidade média para 6 SNPs em tribos de Nativos Americanos e banco de dados 1000 Genomas.

	Kaingang*	Guarani Kaiowá*	Guarani Nandeva*	AFR	EUR	EAS	SAS	AMR
rs8176058	0,000	0,006	0,000	0,004	0,073	0,000	0,012	0,042
rs12075	0,492	0,366	0,374	0,037	0,480	0,143	0,461	0,498
rs2814778	0,093	0,026	0,025	0,070	0,012	0,000	0,000	0,144
rs1058396	0,443	0,487	0,480	0,352	0,501	0,499	0,467	0,500
rs7683365	0,494	0,475	0,472	0,302	0,449	0,067	0,439	0,452
rs2285644	0,210	0,134	0,118	0,002	0,000	0,050	0,004	0,099
Média ± SD	0,289 ± 0,217	0,249 ± 0,221	0,245 ± 0,222	0,129 ± 0,157	0,252 ± 0,247	0,126 ± 0,190	0,231 ± 0,247	0,289 ± 0,216

* Amostras analisadas no presente estudo (coletadas entre 1990 a 2000). AFR: Africanos; EUR: Europeus; EAS: Asiáticos do Leste; SAS: Asiáticos; AMR: Americanos. SD: desvio-padrão (standard derivation)

Comparação entre heterozigosidades: Friedman; $p = 0,044$; Nenhuma correlação par a par significativa.

Tabela 6: Teste de neutralidade de Ewens-Watterson para 6 SNPs em Kaingang e Guarani.

		Kaingang	Guarani
rs8176058	Obs	-	0,996
	Esp	-	0,847
	<i>p-valor</i>	-	0,999
rs12075	Obs	0,511	0,633
	Esp	0,818	0,846
	<i>p-valor</i>	0,054	0,180
rs2814778	Obs	0,907	0,975
	Esp	0,820	0,848
	<i>p-valor</i>	0,544	0,654
rs1058396	Obs	0,544	0,517
	Esp	0,815	0,849
	<i>p-valor</i>	0,120	0,055
rs7683365	Obs	0,509	0,528
	Esp	0,813	0,858
	<i>p-valor</i>	0,059	0,066
rs2285644	Obs	0,792	0,872
	Esp	0,821	0,852
	<i>p-valor</i>	0,367	0,398

Obs: homozigosidade observada; Eps: homozigosidade esperada

6 DISCUSSÃO

Segundo uma revisão (BÉGAT et al., 2015) que determinou a distribuição atual do antígeno Di^a em populações Nativas Americanas, o alelo DI^*01 (antígeno Di^a) é um marcador antropológico principalmente para populações de Ameríndios da América do Sul, com baixa frequência em populações de Ameríndios do Norte e ausência em populações do Ártico. Em tribos da família linguística Gê a frequência de DI^*01 é de aproximadamente 17,1% e na família Tupi é de aproximadamente 18,4%. Esse marcador tem grande importância para confirmar a teoria do Estreito de Bering em que a América foi povoada inicialmente por indivíduos que vieram da Sibéria (BÉGAT et al., 2015). A comparação entre as frequências alélicas temporais dos grupos sanguíneos avaliados entre tribos Kaingang e entre tribos Guarani (tabela 2), revelou uma diminuição do alelo DI^*01 , sugerindo um processo de miscigenação com indivíduos não indígenas.

Além disso, também observamos diferença significativa para o alelo FY^*01 , o qual apresentou aumento da frequência na tribo Guarani (presente estudo) quando comparado com amostras de Guarani coletadas em Santa Catarina (SALZANO, 1964) e em relação a tribo Kaingang avaliada ocorreu aumento quando comparado com tribos Kaingang amostradas em Santa Catarina (SALZANO, 1964) e uma redução em quando comparado com Kaingang amostrados no Rio Grande do Sul (SALZANO et al., 1980). Correlacionando esses dados com informações disponíveis na tabela 3, a frequência do alelo FY^*01 é de 1,9% em Africanos e 39,8% em Europeus e também com a frequência do alelo $FY^*02N.01$ na população avaliada de Kaingang (4,8%) e Guarani (1,2%), podemos sugerir que o processo de miscigenação na tribo Kaingang está ocorrendo, predominantemente, com indivíduos descendentes de Africanos e em Guarani com indivíduos descendentes de Europeus.

A análise de F_{ST} representa uma estimativa do grau de diferenciação genética entre as populações avaliadas, variando de 0 a 1. Os valores entre 0 e 0,05 indicam que há pouca diferenciação, valores de 0,05 a 0,15 moderada diferenciação, entre 0,15 e 0,25 indicam uma alta diferenciação e valores maiores do que 0,25 representam diferenciação genética muito alta (WRIGHT, 1969). De

acordo com os resultados obtidos existe alta diferenciação, com diferenças significativamente maiores entre as populações de Kaingang e Africanos ($F_{ST} = 0,168$) e de Guarani e Africanos ($F_{ST} = 0,190$), uma vez que os intervalos de confiança não estão sobrepostos. Em relação as demais populações avaliadas (Americanos, Europeus e Asiáticos) em comparação com Kaingang e Guarani, como há sobreposição dos intervalos de confiança não diferença significativas entre elas (tabela 4). Para os 6 SNPs avaliados, observamos que as tribos Kaingang e Guarani apresentam pouca diferenciação genética entre si ($F_{ST} = 0,008$), o mesmo foi observado em outro estudo que avaliou 14 SNPs marcadores do sistema imune inato (LINDENAU et al., 2016). A alta diferenciação genética das populações de Kaingang e Guarani com relação a Africanos era esperada, uma vez que já foi observada para outras variantes genéticas, como por exemplo as relacionadas ao sistema imunológico (LINDENAU et al., 2016).

Embora a diferenciação genética das tribos indígenas Kaingang e Guarani em relação às populações representativas das populações continentais de Europeus, Americanos e Asiáticos (Projeto 1000 Genomas) não tenha sido significativamente alta, em relação ao ambiente transfusional há grande importância em identificar os receptores de sangue de etnias indígenas. Isso devido às frequências dos grupos sanguíneos avaliados apresentarem diferença significativa quando comparadas com a população de doadores de sangue de diversas regiões brasileiras (tabelas 2 e 3 do artigo), mesmo o Brasil sendo um dos países mais miscigenados do mundo (SUAREZ-KURTZ et al., 2012). Identificar previamente os receptores da unidade de hemácias pertencentes a tribos indígenas é importante para que se identifiquem os antígenos mais frequentes nessa população e, a partir disso, seja selecionada uma unidade de sangue o mais compatível possível, a fim de diminuir as aloimunizações primárias. Isto porque quando o indivíduo ainda não apresenta anticorpo para um determinado antígeno a prova de compatibilidade maior, realizada como rotina nos serviços de hemoterapia, tende a ser negativa e a unidade de hemácias será liberada para transfusão.

7 CONCLUSÕES

Em relação a comparação temporal entre as tribos Kaingang e Guaraní amostradas nas décadas de 1950-1960 com as amostradas entre 1990 – 2000 observamos que há um processo de miscigenação dessas tribos com indivíduos não indígenas. Entretanto, mesmo com esta miscigenação em relação aos doadores de sangue brasileiros há uma diferença altamente significativa para as variantes de grupos sanguíneos avaliadas. Portanto, existe a necessidade de classificar e informar aos serviços de hemoterapia quando um indígena for o receptor da unidade de concentrado de hemácias, a fim de compatibilizar adequadamente os hemocomponentes a serem transfundidos, minimizando as aloimunizações primárias nessa população e otimizando a utilização de hemocomponentes.

Os dados sobre o número de indígenas transfundidos no Brasil não são divulgados, entretanto, podemos citar o exemplo do menino de 13 anos da tribo Pataxó que precisou receber transfusão sanguínea em 2012 para realizar uma cirurgia de coração e aguardou mais de dois meses para receber quatro unidades de concentrado de hemácias (G1, 2012). O serviço de hemoterapia teve dificuldade em encontrar um doador de sangue compatível, pois o indígena era homozigoto para o alelo *DI*01*, fenótipo (Di^a+Di^b-), o qual tem risco de aloimunização com a formação do anticorpo para o antígeno de alta frequência populacional (anti- Di^b). Este é um exemplo da necessidade de se conhecer o perfil genético da população brasileira. Nosso estudo colabora identificando possíveis populações em que há maior probabilidade de encontrar um doador de sangue compatível com populações indígenas, sendo que nossos dados indicam que haverá uma maior probabilidade de doadores de sangue compatíveis entre descendentes de asiáticos. Dessa forma, os serviços de hemoterapia poderiam otimizar a busca por doadores compatíveis quando houver necessidade de transfundir indígenas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACOSTA, O. et al. Frequencies of blood group systems MNS, diego, and duffy and clinical phases of carrion's disease in amazonas, Peru. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v. 2014, 2014.
- ALVES, V. M. et al. Pesquisa de aloimunização após transfusão de concentrados de hemácias em um estudo prospectivo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 34, n. 3, p. 206–211, 2012.
- ANSTEE, D. J. The functional importance of blood group-active molecules in human red blood cells. **Vox Sanguinis**, v. 100, n. 1, p. 140–149, 2011.
- ARNONI, C. P. et al. An easy and efficient strategy for KEL genotyping in a multiethnic population. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 35, n. 2, p. 99–102, 2013.
- BALEOTTI, W. et al. HLA-DRB1*07:01 allele is primarily associated with the Diego a alloimmunization in a Brazilian population. **Transfusion**, v. 54, n. 10, p. 2468–2476, 2014.
- BATTILANA, J. et al. Alu insertions versus blood group plus protein genetic variability in four Amerindian populations. **Annals of Human Biology**, v. 29, n. 3, p. 334–347, 2002.
- BÉGAT, C. et al. Revisiting the diego blood group system in amerindians: Evidence for gene-culture comigration. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. 1–14, 2015.
- BONIFÁCIO, S. L.; NOVARETTI, M. C. Z. Funções biológicas dos antígenos eritrocitários. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 2, p. 104–111, 2009.
- CARTRON, J.; COLIN, Y. Structural and functional diversity of blood group antigens. **Transfusion Clinique et Biologique**, v. 8, n. 3, p. 163–199, 2001.
- CAVASINI, C. E. et al. Duffy blood group gene polymorphisms among malaria vivax patients in four areas of the Brazilian Amazon region. **Malaria Journal**, v. 6, n. 1, p. 167, 2007.
- COMISSÃO DE CIDADANIA E DIREITOS HUMANOS, A. L. DO E. DO R. **Coletivos Guarani no Rio Grande do Sul. Territorialidade, interetnicidade, Sobreposições e Direitos Específicos**. Porto Alegre: Assembleia Legislativa do

Estado do Rio Grande do Sul, 2010.

COSTA, D. C. et al. Frequencies of polymorphisms of Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego systems of Santa Catarina, southern Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 38, n. 3, p. 199–205, 2016.

DANIELS, G. **Human blood groups**. second ed. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2002.

DANIELS, G. Kell and Kx Blood Group Systems. In: third ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2013. p. 278–205.

DASARARAJU, R.; MARQUES, M. B. Adverse Effects of Transfusion. **Cancer Control**, v. 22, n. 1, p. 16–25, 2015.

DEAN, L. The Diego blood group. In: **Blood Groups and Red Cell Antigens**. Bethesda: National Center for Biotechnology Information (NCBI), National Library of Medicine, National Institutes of Health, 2005a.

DEAN, L. The Duffy blood group. In: **Blood Groups and Red Cell Antigens**. Bethesda: National Center for Biotechnology Information (NCBI), National Library of Medicine, National Institutes of Health, 2005b.

DEAN, L. The MNS blood group. In: **Blood Groups and Red Cell Antigens**. Bethesda: National Center for Biotechnology Information (NCBI), National Library of Medicine, National Institutes of Health, 2005c.

DE SOUZA, V. S.; SANTOS, R. V. The emergence of human population genetics and narratives about the formation of the Brazilian nation (1950-1960). **Studies in History and Philosophy of Science Part C :Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences**, v. 47, p. 97–107, 2014.

DENOMME, G. A. et al. Consortium for Blood Group Genes (CBGG): 2009 report. **Immunohematology**, v. 26, n. 2, p. 47–50, 2010.

DENOMME, G. A.; JOHNSON, S. T.; PIETZ, B. C. Mass-scale red cell genotyping of blood donors. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 44, n. 1, p. 93–99, 2011.

EWENS, W. The sampling theory of selectively neutral alleles. **Theoretical population biology**, v. 3, n. 1, p. 87–112, 1972.

EXCOFFIER, L.; LISCHER, H. E. L. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. **Molecular Ecology Resources**, v. 10, n. 3, p. 564–567, 2010.

FLEGEL, W. A.; GOTTSCHALL, J. L.; DENOMME, G. A. Implementing mass-scale red cell genotyping at a blood center. **Transfusion**, v. 55, n. 11, p. 2610–2615, 2015.

FLÔRES, M. A. L. R. et al. Rh, Kell, Duffy, Kidd and Diego blood group system polymorphism in Brazilian Japanese descendants. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 50, n. 1, p. 123–128, 2014.

FUNAI. **Índios no brasil quem são?** Disponível em: <<http://www.funai.gov.br/index.php/indios-no-brasil/quem-sao>>.

G1. **Índio com sangue raro consegue doação para realização de cirurgia na BA.** Disponível em: <<http://g1.globo.com/bahia/noticia/2012/05/indio-com-sangue-raro-consegue-doacao-para-realizacao-de-cirurgia-na-ba.html>>.

HAMILTON, J. R. Kidd blood group system: a review. **Immunohematology**, v. 31, n. 1, p. 29–35, 2015.

HÖHER, G.; FIEGENBAUM, M.; ALMEIDA, S. Molecular basis of the Duffy blood group system. **Blood transfusion**, p. 1–8, 2017.

IBGE. **Os indígenas no Censo Demográfico 2010: primeiras considerações com base no quesito cor ou raça.** Rio de Janeiro: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE Diretoria de Pesquisas, 2012.

ISBT. **Blood Group Terminology.** Disponível em: <<http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/>>.

JUNQUEIRA, P. C.; CASTILHO, L. The history of the Diego blood group. **Rev.bras.hematol.hemoter**, v. 24, n. 1, p. 15–23, 2002.

KEENAN, K. et al. diveRsity: An R package for the estimation and exploration of population genetics parameters and their associated errors. **Methods in Ecology and Evolution**, v. 4, n. 8, p. 782–788, 2013.

LATINI, F. R. M. et al. A new strategy to identify rare blood donors: Single polymerase chain reaction multiplex SNaPshot reaction for detection of 16 blood group alleles. **Blood Transfusion**, v. 12, n. SUPPL.1, 2014.

LAWICKI, S.; COVIN, R. B.; POWERS, A. A. The Kidd (JK) Blood Group System. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 31, n. 3, p. 165–172, 2017.

- LEITE, F. P. N. et al. Linkage disequilibrium patterns and genetic structure of Amerindian and non-Amerindian Brazilian populations revealed by long-range X-STR markers. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 139, n. 3, p. 404–412, 2009.
- LINDENAU, J. D. et al. Distribution patterns of variability for 18 immune system genes in Amerindians - relationship with history and epidemiology. **Tissue Antigens**, v. 82, n. 3, p. 177–185, 2013.
- LINDENAU, J. D. R. et al. Variability of innate immune system genes in Native American populations - Relationship with history and epidemiology. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 159, n. 4, p. 722–728, 2016.
- LUCIANO, G. DOS S. **O Índio Brasileiro: o que você precisa saber sobre os povos indígenas no Brasil de hoje**. Brasília: Secretaria de Educação Continuada, Alfabetização e Diversidade (Secad), Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (Unesco) e Projeto Trilhas de Conhecimentos – LACED/Museu Nacional, 2006.
- MADEIRA, R. M. Ser Guarani, ser ambiente. In: **RS Índio. Cartografias sobre a produção do conhecimento**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2009. p. 211–228.
- MARTINS, M. L. et al. Duffy blood group system: New genotyping method and distribution in a Brazilian extra-Amazonian population. **Molecular and Cellular Probes**, v. 35, p. 20–26, 2017.
- MENNA-BARRETO, M. et al. Human T-cell lymphotropic virus type II in Guaraní Indians , Southern Brazil Vírus linfotrópico de células T-humanas do tipo II em Índios Guaraní , Sul do Brasil. **Blood**, v. 21, n. 6, p. 1947–1951, 2005.
- MENY, G. M. The Duffy blood group system: a review. **Immunohematology**, v. 26, n. 2, p. 51–56, 2010.
- MONTEIRO, J. M. Os Guarani e a história do Brasil meridional: Séculos SXI-SXII. **História dos índios no Brasil**, p. 475–498, 1992.
- MURADOR, P.; DEFFUNE, E. Aspectos estruturais da membrana eritrocitária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 2, p. 168–178, 2007.
- NEVES, W. A.; SALZANO, F. M.; DA ROCHA, F. J. Principal components analysis of Brazilian Indian anthropometric data. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 67, n. 1, p. 13–17, 1985.

- NOVARETTI, M. C. Z. et al. Application of real-time PCR and melting curve analysis in rapid Diego blood group genotyping. **Immunohematology**, v. 26, n. 2, p. 66–70, 2010.
- PHILIP LEVINE et al. The Diego Blood Factor. **Nature**, v. 177, p. 40–41, 1956.
- PLAUT, G. et al. A new blood group antibody, anti-Jkb. **Nature**, v. 7, p. 431, 1953.
- REID, M. Overview of molecular methods in immunohematology. **Transfusion**, v. 47, n. 1, p. 10S–16S, 2007.
- REID, M. E. MNS blood group system: a review. **Immunohematology**, v. 25, n. 3, p. 95–101, 2009.
- RIBEIRO, K. R. et al. DNA array analysis for red blood cell antigens facilitates the transfusion support with antigen-matched blood in patients with sickle cell disease. **Vox Sanguinis**, v. 97, n. 2, p. 147–152, 2009.
- SALZANO, F. M. Studies on the Caingang Indians. III. Blood groups. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 19, n. 4, p. 391–404, 1961.
- SALZANO, F. M. Blood groups of indians from Santa Catarina, Brazil. **American journal of physical anthropology**, v. 22, n. 1, p. 91–106, 1964.
- SALZANO, F. M. et al. The Caingang Revisited: Blood Genetics and Anthropometry. **American Journal of physical antropology**, v. 53, p. 513–524, 1980.
- SALZANO, F. M. et al. Electrophoretic protein polymorphisms in Kaingang and Guarani Indians of Southern Brazil. **American Journal of Human Biology**, v. 9, n. 4, p. 505–512, 1997.
- SHAYAKUL, C. et al. Characterization of a highly polymorphic marker adjacent to the SLC4A1 gene and of kidney immunostaining in a family with distal renal tubular acidosis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, n. 2, p. 371–379, 2004.
- SUAREZ-KURTZ, G. et al. Pharmacogenomic diversity among Brazilians: Influence of ancestry, self-reported color, and geographical origin. **Frontiers in Pharmacology**, v. 3 NOV, n. November, p. 1–7, 2012.
- TANAKA, M. et al. High-resolution melting analysis for genotyping Duffy, Kidd and Diego blood group antigens. **Legal Medicine**, v. 13, n. 1, p. 1–6, 2011.
- VAINFAZ, R. HISTÓRIA INDÍGENA: 500 anos de despovoamento. In: **Brasil 500 anos de povoamento**. [s.l.] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2007. p.

35–59.

VAN DER SCHOOT, C. E. et al. Genotyping for red blood cell polymorphisms: International Forum. **Vox Sanguinis**, v. 96, n. 2, p. 167–179, 2009.

WATTERSON, G. A. The homozygosity test of neutrality. **Genetics**, v. 88, n. 2, p. 405–417, 1978.

WESTHOFF, C.; REID, M. Review: the Kell, Duffy, and Kidd blood group systems. **Immunohematology**, v. 20, n. 1, p. 37–49, 2004.

WRIGHT, S. **Evolution and the genetics of populations. v.2. The theory of gene frequencies**. [s.l.] The University of Chicago Press, 1969.

YAZDANBAKHSH, K. Mechanisms of sickle cell alloimmunization. **Transfusion Clinique et Biologique**, v. 22, n. 3, p. 178–181, 2015.

ZACARIAS, J. M. V. et al. Profile of Rh, Kell, Duffy, Kidd, and Diego blood group systems among blood donors in the Southwest region of the Paraná state, Southern Brazil. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 55, n. 3, p. 302–307, 2016.

ANEXO A - Parecer nº123/98



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 123/98

Processo nº 25000.038757/97-34

Projeto de Pesquisa: *"Variabilidade genética em populações indígenas sul-americanas e seu significado evolutivo"*

Pesquisador responsável: Dr. Francisco M. Salzano

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Ao se proceder a análise das respostas ao Parecer CONEP nº 78/98, referente ao projeto supracitado, considerou-se que:

- a) foram atendidas as solicitações do referido parecer,
- b) o projeto atende aos aspectos fundamentais da Resolução CNS 196/96 tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições da Resolução CNS 196/96, item VIII.4, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, lembrando que as respostas do pesquisador aos pareceres CONEP 19 e 78/98 deverão ser juntadas ao processo no CEP.

Brasília, 29 de julho de 1998.

WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP-MS

ANEXO B - Parecer nº 1.885.647**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DE PORTO ALEGRE

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Análise molecular de variantes de grupos sanguíneos em populações indígenas

Pesquisador: Marilu Fiegenbaum

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 61359316.3.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.885.647

Apresentação do Projeto:

Diversas pesquisas têm sido realizadas com tribos Ameríndias a fim de permitir uma maior compreensão da variabilidade genética dos diferentes povos pré-coloniais, bem como o processo de miscigenação ocorrido. Dentre as tribos incluídas estão as de índios Kaingang e Guarani localizadas no sul e centro-oeste do Brasil. Essas tribos foram amostradas em diferentes períodos, entre as décadas de

1950-60 e entre 1975 – 2000. A

frequência dos antígenos de grupos sanguíneos é diferente de acordo com a população estudada, podendo ser considerados marcadores antropológicos, como o antígeno Dia. Este projeto tem como objetivo avaliar as variantes genéticas de grupos sanguíneos Diego (rs2285644), Kell (rs8176058), Duffy (rs12075 e rs2814778), Kidd (rs1058396) e MNS (rs7683365) em amostras de tribos Kaingang e Guarani coletadas no período entre 1975 – 2000, comparando com dados já publicados das amostras coletadas entre 1950-60 e com dados do projeto 1000 Genomas. A avaliação molecular será realizada pela técnica de PCR em tempo real, sistema TaqMan® (Thermo Fisher). O equilíbrio de Hardy-Weiberg será realizado pelo teste de Qui-

quadrado de ajustamento e para testar a variação interpopulacional será utilizada a análise de FST com intervalo de confiança de 95%.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a variabilidade de genes relacionados aos grupos sanguíneos em indivíduos de tribos indígenas Guarani e Kaingang do Centro-Oeste e Sul do Brasil.

Objetivo Secundário:

1. Analisar os polimorfismos do sistema Diego c.2561C>T (DI*01/*02, rs2285644), Kell c.578 C>T (KEL*01/*02, rs8176058), Duffy c.125 A>G e c.67T>C (FY*01/*02, rs12075; FY*02N.01, rs2814778), Kidd c.838G>A (JK*01/*02, rs1058396) e MNS c.143C>T (GYP*S/s, rs7683365) através da técnica de PCR em tempo real, determinando a frequência dessas variantes.
2. Comparar as frequências encontradas na amostra coletada entre 1975 – 2000 com os dados já publicados de amostras coletadas entre 1950 – 1960, a fim de verificar se ocorreu aumento da variabilidade desses grupos devido ao processo de miscigenação ou se ocorreu uma diminuição devido a processos de redução do número de indivíduos na comunidade indígena.
3. Comparar as frequências obtidas entre as tribos, verificando a distância genética entre elas.
4. Comparar as frequências obtidas com as do banco de dados 1000 Genomes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de um projeto vinculado a um outro projeto maior "Variabilidade genética em populações indígenas Sul-americanas e seu significado evolutivo", avaliado e aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (Parecer nº123/98). As amostras foram coletadas entre 1975-2000, sendo que para o atual projeto proposto somente utilizaremos o DNA já extraído anteriormente e dados sobre qual tribo indígena o sujeito pertence. Não haverá nova colheita de dados, portanto não há riscos para os participantes. Benefícios:

O projeto proposto trata dois amplos benefícios para esta área de estudo: 1) estudo da variabilidade genética das tribos investigadas; 2) definição de perfil genotípico de grupos sanguíneos importantes no âmbito transfusional. Não haverá benefícios diretos aos participantes da amostra, pois como já foi relatado, esta amostra foi coletada anteriormente.

Comentários e Considerações

sobre a Pesquisa: O anexo A (CONEP 123/98) não explicita a informação de

utilização de amostras, apenas ressalta a aprovação do projeto de pesquisa do proponente.

Resposta: Como descrito anteriormente, as amostras que serão utilizadas neste projeto são parte do estudo intitulado “Variabilidade genética em populações indígenas Sul-americanas e seu significado evolutivo”, aprovado pelo CONEP no ano de 1998. Verifica-se, portanto, que o mesmo foi aprovado após a coleta da amostra, ou seja, no sentido inverso do que deve atualmente ser feito. Esta inversão ocorreu, pois o pesquisador responsável (Professor Francisco Salzano), depois da publicação da Resolução 196/96, verificou a necessidade de aprovação pelo CEP da utilização das referidas amostras. O projeto foi então submetido e aprovado nos termos do parecer 123/98, anexado ao projeto. Concordamos que o parecer apresentado é vago e não deixa claro a utilização das amostras em estudos futuros. No entanto, gostaríamos de ressaltar que o parecer emitido pelo CONEP é bastante antigo e precede várias resoluções sobre uso posterior de amostras. Além disso, a iniciativa de ser realizar a aprovação do projeto no CEP/CONEP com as amostras que já haviam sido coletadas anteriormente somente foi feita pelo interesse em reutilizar as mesmas posteriormente em projetos com o mesmo objetivo inicial, como o proposto agora. Gostaria ainda de ressaltar que, apesar do termo ser vago, este é o único documento que aprova a utilização destas amostras e que não há como recorrer às tribos para obter novo consentimento, devido ao enorme tempo decorrido desde a coleta. Além disso, como já foi mencionado, as amostras de DNA estão codificadas por números, sem identificação dos indivíduos e nenhum dado adicional (clínico ou demográfico) foi ou será utilizado. Finalizando, ressaltamos que este projeto pode trazer benefícios futuros às tribos indígenas, pois mapearão a frequência de antígenos sanguíneos raros e alta imunogenicidade nestas populações. Estes dados poderão auxiliar na busca de doadores de sangue compatíveis para indivíduos destes grupos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Resposta ao parecer 1.829.231 consubstanciado de projeto de pesquisa do CEP/UFCSPA

Título do projeto: Análise molecular de variantes de grupos sanguíneos em populações indígenas

Conclusões ou pendências e lista de inadequações:

Consideração 1. Anexar o TCLE do projeto original para comprovar que as amostras coletadas no estudo original possam vir a ser reutilizadas para estudos do mesmo objetivo.

Resposta: O projeto original não tem um TCLE devido a dois motivos: 1º) a grande maioria das amostras utilizadas no projeto proposto encontra-se há mais de 30 anos no departamento de genética da UFRGS, quando a utilização do TCLE não era usual;

2º) O procedimento padrão para colheita de dados/amostras biológicas de populações indígenas é explicar o que será feito para as lideranças que obtém consentimento verbal de seus pares. Isso geralmente é realizado desta maneira, uma vez que índios são em sua maioria analfabetos, além de não falar ou falar muito mal o idioma português.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado com as ressalvas justificadas pelo proponente com relação ao TCLE e aprovação do CONEP 123/98.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_814072.pdf	30/11/2016 16:08:22		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	RespostaMirelen.pdf	30/11/2016 16:07:44	Marilu Fiegenbaum	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	24/10/2016 17:24:39	Marilu Fiegenbaum	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.pdf	24/10/2016 17:23:49	Marilu Fiegenbaum	Aceito
Outros	termo_entrega_relatorio.pdf	21/10/2016 16:30:42	Marilu Fiegenbaum	Aceito

Projeto Detalhado	projeto.pdf	21/10/2016	Marilu Fiegenbaum	Aceito
/ Brochura Investigador	projeto.pdf	16:29:28	Marilu Fiegenbaum	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 05 de Janeiro de 2017

Assinado por:**Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima
(Coordenador)**

CURRÍCULO LATTES



Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7547162227885244>

Última atualização do currículo em 04/12/2017

Resumo informado pelo autor

Possui graduação em Biomedicina com habilitação em Biologia molecular, Banco de sangue e Patologia Clínica pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Atualmente é bolsista CAPES do Programa de Pós-Graduação em Biociências, a nível de Mestrado, pela UFCSPA, desenvolvendo projetos relacionados a Grupos Sanguíneos na linha de pesquisa Genética Humana.

(Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues
Nome em citações bibliográficas	RODRIGUES, M. M. O.

Formação acadêmica/titulação

- 2016** Mestrado em andamento em BIOCÊNCIAS
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
Título: Análise molecular de variantes de grupos sanguíneos em populações indígenas
Orientador: Marilu Fiegenbaum
Co-orientador: Silvana de Almeida
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil
Áreas do conhecimento: Biologia Molecular, Genética Humana e Médica
- 2011 - 2015** Graduação em Biomedicina
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
Título: Análise do polimorfismo 2561 C>T no gene SLC4A1 em doadores de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Orientador: Silvana de Almeida

Formação complementar

- 2017 - 2017** Análises bioinformáticas de dados gerados em plataforma NGS - Genética 2017. (Carga horária: 3h).
Sociedade Brasileira de Genética, SBG, Ribeirão Preto, Brasil
- 2014 - 2014** Extensão universitária em edições I, II, III e IV Feira de Saúde UFCSPA 2014. (Carga horária: 24h).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
- 2013 - 2013** Extensão universitária em edições IV, V Feiras de Saúde 2013. (Carga horária: 12h).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
- 2012 - 2012** Extensão universitária em edição I Feiras de Saúde UFCSPA 2012. (Carga horária: 4h).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
- 2012 - 2012** Terapia gênica. (Carga horária: 3h).
Federação das Sociedades de Biologia Experimental, FeSBE, São Paulo, Brasil
- 2012 - 2012** Programa de monitoria - disciplina de Citologia. (Carga horária: 190h).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
- 2011 - 2011** IV Mini-curso de Capacitação de Jovens Cientistas. (Carga horária: 3h).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
- 2011 - 2011** Extensão universitária em edições I, IV Feiras de Saúde UFCSPA - 2011. (Carga horária: 8h).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil

Atuação profissional

1. Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA

Vínculo institucional	
2015 - 2015	Vínculo: Colaborador, Enquadramento funcional: Colaboradora, Carga horária: 15, Regime: Parcial Outras informações: Minистраção do módulo de Imunohematologia para o curso de Biomedicina Diurno e Noturno da UFCSPA.
2014 - 2015	Vínculo: Discente, Enquadramento funcional: Iniciação científica voluntária, Regime: Parcial Outras informações: Participação no Projeto de Pesquisa "Biologia Molecular de Grupos Sanguíneos: Impacto sobre a prática Transfusional", orientado pela Professora Dr. Silvana Almeida.
2013 - 2015	Vínculo: Discente, Enquadramento funcional: Bolsista, Regime: Parcial Outras informações: Projeto de extensão Feira de Saúde - Banca de Tipagem sanguínea. Projeto orientado pela professora Dr ^a Cristine Goebel

2012 - 2012	Vínculo: Monitor, Enquadramento funcional: Monitoria voluntária, Carga horária: 10, Regime: Parcial Outras informações: Realizando monitoria na disciplina de Citologia para o curso de Biomedicina, auxiliando a professora e alunos durante as aulas que contemplam atividades práticas, estudos extra-classe.
2011 - 2013	Vínculo: Bolsista, Enquadramento funcional: Iniciação científica, Carga horária: 20, Regime: Parcial Outras informações: Bolsista de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Título: Avaliação clínica de leveduras emergentes. Dez anos de experiência (2000-2010).
2. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA	
Vínculo institucional	
2015 - 2015	Vínculo: Estágio obrigatório, Enquadramento funcional: Estagiária, Carga horária: 30, Regime: Parcial Outras informações: Realização de Estágio final Obrigatório em Banco de Sangue - Hemoterapia no Banco de Sangue. Supervisionado pela professora Dr ^a Sandrine Wagner e pelo preceptor local Dr Dario Brum.
2015 - 2015	Vínculo: Estágio obrigatório, Enquadramento funcional: Estagiária, Regime: Parcial Outras informações: Realização do estágio curricular obrigatório em Análises Clínicas no Laboratório Central. Supervisionado pela professora Dr ^a Liane Rotta e pelo preceptor local Dr Carlos Voegeli.
Projetos	
Projetos de pesquisa	
2013 - Atual	Biologia Molecular de Grupos Sanguíneos: Impacto sobre a prática transfusional Descrição: Os sistemas de grupos sanguíneos são caracterizados por antígenos na membrana eritrocitária, com características funcionais e polimórficas definidas. A utilização de técnicas moleculares na determinação das variantes genéticas poderia contribuir para aumentar a segurança e eficácia dos procedimentos transfusionais de pacientes politransfundidos. A genotipagem de grupos sanguíneos permite conhecer qual alteração molecular ocasiona a formação de diferentes grupos sanguíneos, sendo que a maioria das alterações moleculares ocorre por uma única alteração de nucleotídeo (SNP). Além da importância clínica alguns alelos de grupos sanguíneos também podem ser considerados marcadores antropológicos, como o alelo D101 (sistema Diego) para populações de ameríndios e asiáticos. Os objetivos desse estudo são investigar polimorfismos em genes de grupos sanguíneos em doadores de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, descrevendo a frequência destas variantes nesta amostra, bem como, correlacionar os achados genotípicos com os fenotípicos visando otimizar a prática transfusional. Além disso, também avaliamos o perfil dos mesmos grupos sanguíneos em amostras de tribos Guaraní e Kaingang. Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa Alunos envolvidos: Mestrado acadêmico (2); Integrantes: Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues; Gabriela Waskow; Gabriela Höher; Tor Gunnar Osten; Marilu Fiegenbaum; Silvana de Almeida (Responsável)
2011 - 2013	Avaliação clínica de infecções por <i>Trichosporon</i> sp. Descrição: Com o aumento de pacientes imunocomprometidos nas últimas décadas, os fungos têm emergido como uma das causas de doenças humanas, dentre as leveduras emergentes estão as do gênero <i>Trichosporon</i> sp.. Com o objetivo de avaliar clinicamente os casos de infecções por <i>Trichosporon</i> sp., foi realizado um estudo de casos diagnosticados da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (2000 - 2010), revisando a apresentação clínica, condição predisponente, terapia utilizada e evolução dos pacientes. Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa Alunos envolvidos: Graduação (1); Integrantes: Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues; Cristine Souza Goebel (Responsável); Flávio Mattos de Oliveira; Luiz Carlos Severo; Alessandro Comarú Pasqualotto
Projeto de extensão	
2015 - 2015	Liga do Sangue Descrição: A Liga do Sangue é um órgão acadêmico com autonomia no que concerne a aspectos econômico-financeiros, didáticos, gerencial-administrativos, comunitários e científicos. A Liga do Sangue tem por finalidades: I - Congregar acadêmicos da UFCSPA interessados no aprendizado e no desenvolvimento de conhecimentos básicos e técnico-científicos, dos mais variados aspectos, relacionados à doação de sangue e à hemoterapia; II - Promover cursos, seminários, discussões de casos e palestras sobre o tema e afins; III - Construir um cadastro dos participantes interessados na doação de sangue, para que periodicamente, pequenos grupos sejam convidados a realizar a doação de sangue no hemocentro/ banco de sangue mais próximo; IV - Formar doadores de repetição voluntários e conscientes, que possam também ser disseminadores destas informações fora da universidade; V - Permitir o engajamento nas atividades da Liga de pessoas que sejam inaptos temporários ou definitivos para a doação, mas que se interessem no assunto, promovendo outros multiplicadores da ideia; VI - Congregar acadêmicos dos cursos da saúde, como Medicina, Enfermagem, Farmácia, Biomedicina, Psicologia, mostrando possibilidades de atuação na área de medicina transfusional junto aos hemocentros/ bancos de sangue; VII - Promover cursos, simpósios e congressos com enfoque no âmbito laboratorial da hematologia e da hemoterapia (que inclui todo o ciclo do sangue em bancos de sangue/hemocentros, desde a captação de doadores, processamento e análises laboratoriais, até a transfusão) com o objetivo de divulgação. Situação: Concluído Natureza: Projeto de extensão Alunos envolvidos: Graduação (4); Integrantes: Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues; Sandrine Comparsi Wagner (Responsável); Gabriela Waskow; Samantha Brum Leite; Erika Leotério
2013 - 2015	Tipagem sanguínea e triagem de anemias em escolas públicas de Porto Alegre Descrição: O curso de biomedicina realiza o projeto de "Tipagem sanguínea e triagem de anemias em escolas públicas de Porto Alegre" na Feira de Saúde/UFCSPA, objetivando a conscientização da importância da doação de sangue. Neste contexto, proporcionamos a interação entre os acadêmicos de diferentes séries e cursos, docentes e a comunidade para promover a saúde. Situação: Concluído Natureza: Projeto de extensão Integrantes: Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues; Cristine Souza Goebel (Responsável); Pedro Roosevelt Torres Romão; Sandrine Comparsi Wagner

Áreas de atuação

1. Biologia Molecular
2. Hemoterapia
3. Micologia

Idiomas

Inglês	Compreende Razoavelmente , Fala Pouco , Escreve Pouco , Lê Razoavelmente
Espanhol	Compreende Razoavelmente , Fala Pouco , Escreve Pouco , Lê Razoavelmente
Português	Compreende Bem , Fala Bem , Escreve Bem , Lê Bem

Prêmios e títulos

- 2017** Menção honrosa pela participação no prêmio Francisco Mauro Salzano, trabalho intitulado "Genotyping of blood groups alleles in South American Indians" no Brazilian-International congress of genetics, Sociedade Brasileira de Genética
- 2015** Trabalho destaque na categoria "Trabalhos relacionados à pesquisa". Título: Genotipagem dos alelos D1*01 e D1*02 em doadores de sangue de Porto Alegre., UFCSPA
- 2014** Trabalho destaque na categoria "Trabalhos relacionados à extensão". Título: Tipagem sanguínea e incentivo à doação de sangue em escolas de Porto Alegre, UFCSPA

Produção

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

1. GOEBEL, C. S.; RODRIGUES, M. M. O.; PAZ, L. M. Projeto de extensão - Feira de saúde do curso de biomedicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre: aproximando a universidade da comunidade. Revista Extensão. , v.VII, p.166 - 175, 2014.
Referências adicionais : Português.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. RODRIGUES, M. M. O.; WASKOW, G.; HOHER, G.; BURG, P. V. V.; HUTZ, M. H.; SALZANO, F. M.; ALMEIDA, S.; FIEGENBAUM, M. Genotipagem de grupos sanguíneos em tribos Kaingang e Guaraní In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – HEMO 2017, 2017, Curitiba.
Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. , 2017. v.39. p.S349 - S350
Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital
2. HOHER, G.; RODRIGUES, M. M. O.; WASKOW, G.; AGNES, G.; BURG, P. V. V.; ALMEIDA, S.; FIEGENBAUM, M.; ONSTEN, T. G. H. IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES DO GENE ACKR1 ASSOCIADAS À EXPRESSÃO ALTERADA DO FENÓTIPO DUFFY EM BRASILEIROS DA REGIÃO SUL In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – HEMO 2017, 2017, Curitiba.
Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. , 2017. v.39. p.S314 - S314
Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital
3. LEITE, S. B.; WAGNER, S. C.; RODRIGUES, M. M. O.; ALMEIDA, S.; WASKOW, G.; ONSTEN, T. G. H. Classificação de Fitzpatrick: perfil fenotípico em doadores de sangue do HCPA-RS In: XV Congresso Brasileiro de Biomedicina e III Congresso Internacional de Biomedicina, 2016, Bento Gonçalves.
Anais do XV Congresso Brasileiro De Biomedicina & III Congresso Internacional de Biomedicina. , 2016.
Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital
4. WASKOW, G.; RODRIGUES, M. M. O.; HOHER, G.; WAGNER, S. C.; ONSTEN, T. G. H.; FIEGENBAUM, M.; ALMEIDA, S. Perfil de alelos raros de grupos sanguíneos em doadores de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS In: XV Congresso Brasileiro de Biomedicina e III Congresso Internacional de Biomedicina., 2016, Bento Gonçalves.
Anais do XV Congresso Brasileiro De Biomedicina & III Congresso Internacional de Biomedicina. , 2016.
Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital
5. WASKOW, G.; RODRIGUES, M. M. O.; GALVAO, A. C. S.; LEITE, S. B.; ONSTEN, T. G. H.; ALMEIDA, S. GENOTIPAGEM DE ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS RAROS EM DOADORES DE SANGUE DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE In: Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HEMO), 2015, São Paulo.
Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. , 2015. v.37. p.288 - 289
Referências adicionais : Brasil/Português.
6. LEITE, S. B.; GALVAO, A. C. S.; WAGNER, S. C.; RODRIGUES, M. M. O.; WASKOW, G.; ALMEIDA, S. PERFIL DE FENÓTIPO ERITROCITÁRIO EM DOADORES DE SANGUE DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DE FITZPATRICK In: Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HEMO), 2015, São Paulo.
Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. , 2015. v.37. p.259 - 259
Referências adicionais : Brasil/Português.
7. RODRIGUES, M. M. O.; ROMAO, P. R. T.; WAGNER, S. C.; CASTRO, E. C.; CAMARGO, A. L.; GOEBEL, C. S. Tipagem sanguínea em escolas públicas de Porto Alegre/RS: uma estratégia de incentivo à doação de sangue In: Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HEMO), 2014, Florianópolis.
Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. , 2014. v.36. p.260 - 261
Referências adicionais : Brasil/Português.
8. RODRIGUES, M. M. O.; OLIVEIRA, F. M.; SEVERO, L. C.; GOEBEL, C. S. Avaliação Clínica de leveduras emergentes. Dez anos de experiência (2000-2010) In: V Congresso internacional de bioanálises, VIII Congresso sulbrasileiro de Biomedicina e XII Semana Gaúcha de Biomedicina, 2012, Novo Hamburgo.
V Congresso internacional de bioanálises e VIII Congresso sulbrasileiro de Biomedicina. , 2012.
Referências adicionais : Brasil/Português.

Eventos

Eventos

Participação em eventos

1. Apresentação Oral no(a) **Brazilian international congress of genetics**, 2017. (Congresso)
Genotyping of blood groups alleles in South American Indians.
2. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **Brazilian international congress of genetics**, 2017. (Congresso)
Genotyping of blood groups alleles in South American Indians.

3. Apresentação de Poster / Painel no(a) **Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HEMO)**, 2017. (Congresso)
Identification of ACKR1 genetic variants associated with altered expression of Duffy phenotype in Southern Brazilians.
4. Apresentação de Poster / Painel no(a) **Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HEMO)**, 2017. (Congresso)
Genotipagem de grupos sanguíneos em tribos Kaingang e Guarani.
5. Apresentação de Poster / Painel no(a) **II Encontro do PPG Biociências da UFCSPA & Encontro de Pesquisa em Fisiologia**, 2017. (Encontro)
Genotipagem de grupos sanguíneos em tribos Kaingang e Guarani.
6. Apresentação de Poster / Painel no(a) **II Encontro do PPG Biociências da UFCSPA & Encontro de Pesquisa em Fisiologia do RS**, 2017. (Encontro)
Identificação de variantes do gene ACKR1 associadas com expressão alterada do fenótipo Duffy em doadores de sangue de Porto Alegre/RS.
7. Apresentação de Poster / Painel no(a) **II Encontro do PPG Biociências da UFCSPA & Encontro de Pesquisa em Fisiologia do RS**, 2017. (Encontro)
Perfil aléico de variantes do grupo sanguíneo Duffy na população brasileira.
8. Apresentação de Poster / Painel no(a) **I Encontro do Programa de Pós-graduação em Biociências, XIX Encontro de geneticistas do Rio Grande do Sul e I Encontro Regional Sul da Sociedade Brasileira de genética médica**, 2016. (Encontro)
Análise de antígenos raros de grupos sanguíneos em doadores de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
9. Apresentação de Poster / Painel no(a) **I Encontro do Programa de Pós-graduação em Biociências, XIX Encontro de geneticistas do Rio Grande do Sul e I Encontro Regional Sul da Sociedade Brasileira de genética médica**, 2016. (Congresso)
Investigação da variabilidade do gene ACKR1 em doadores de sangue de Porto Alegre/ RS.
10. Apresentação de Poster / Painel no(a) **I Encontro do Programa de Pós-graduação em Biociências, XIX Encontro de geneticistas do Rio Grande do Sul e I Encontro Regional Sul da Sociedade Brasileira de genética médica**, 2016. (Congresso)
Variabilidade genética dos grupos sanguíneos na população brasileira.
11. Apresentação de Poster / Painel no(a) **XV Congresso brasileiro de biomedicina e III Congresso internacional de biomedicina**, 2016. (Congresso)
Perfil de alelos raros de grupos sanguíneos em doadores de sangue do HCPA/ RS.
12. Apresentação de Poster / Painel no(a) **XV Congresso brasileiro de biomedicina e III Congresso internacional de biomedicina**, 2016. (Congresso)
Classificação de Fitzpatrick: perfil fenotípico em doadores de sangue do HCPA -RS.
13. Apresentação de Poster / Painel no(a) **Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HEMO)**, 2015. (Congresso)
Genotipagem de antígenos eritrocitários raros em doadores de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
14. Apresentação de Poster / Painel no(a) **Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HEMO)**, 2015. (Congresso)
Perfil de fenótipo eritrocitário em doadores de sangue de acordo com a classificação de Fitzpatrick.
15. **I Mostra de trabalhos de ensino, pesquisa e extensão da UFCSPA**, 2015. (Outra)
Frequência dos Alelos KELL*1, KELL*2, KELL*6 e KELL*7 em doadores de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
16. Apresentação Oral no(a) **I Mostra de trabalhos de ensino, pesquisa e extensão da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre**, 2015. (Outra)
Genotipagem dos alelos DI*01 e DI*02 em doadores de sangue de Porto Alegre.
17. **I Mostra de trabalhos de ensino, pesquisa e extensão da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre**, 2015. (Outra)
Projeto piloto: triagem de anemias em escolas públicas de Porto Alegre.
18. **IX CONGRESSO BRASILEIRO DE BIOSSEGURANÇA IX SIMPÓSIO LATINO AMERICANO DE BIOSSEGURANÇA DE PRODUTOS TRANSGÊNICOS IX EXPOSIÇÃO DE EQUIPAMENTOS E DISPOSITIVOS DE BIOSSEGURANÇA**, 2015. (Congresso)
.
19. Apresentação de Poster / Painel no(a) **Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HEMO)**, 2014. (Congresso)
Tipagem sanguínea em escolas públicas de Porto Alegre/RS: uma estratégia de incentivo à doação de sangue.
20. **III Semana acadêmica da UFCSPA**, 2014. (Outra)
Tipagem sanguínea e incentivo à doação de sangue em escolas de Porto Alegre.
21. **II Semana acadêmica da UFCSPA**, 2013. (Outra)
Infecção por Trichosporon sp. em pacientes transplantados.
22. **FeSBE**, 2012. (Congresso)
.
23. **I Semana Acadêmica da UFCSPA 2012**, 2012. (Outra)
Avaliação Clínica de leveduras emergentes. Dez anos de experiência (2000-2010).
24. **I Simpósio de Circulação Extracorpórea Instituto de Cardiologia do RS**, 2012. (Simpósio)
.
25. **III Simpósio de Infecções em Pacientes Transplantados**, 2012. (Simpósio)
.
26. Apresentação de Poster / Painel no(a) **V Congresso Internacional de Bioanálises, VIII Congresso Sulbrasileiro de Biomedicina e XII Semana Gaúcha de Biomedicina**, 2012. (Congresso)
Avaliação Clínica de leveduras emergentes. Dez anos de experiência (2000-2010).
27. **Workshop - Microbiologia Aplicada**, 2012. (Outra)
.
28. **I Ciclo de Palestras em Análises Clínicas do curso de Biomedicina da UFCSPA**, 2011. (Outra)
.
29. **IV Semana Científica da UFCSPA e I Semana de Tecnologia e Inovação**, 2011. (Outra)
.
30. **Módulo de Primeiros Socorros da Liga do Trauma da UFCSPA**, 2011. (Outra)
31. **Simpósio de Infecções em Pacientes Transplantados**, 2011. (Simpósio)
.
32. **VII Jornada Acadêmica de Biomedicina UFCSPA e III Simpósio Habilitações da Biomedicina**, 2011. (Simpósio)
.

Organização de evento

1. **RODRIGUES, M. M. O.**
I Mostra de trabalhos de ensino, pesquisa e extensão da UFCSPA, 2015. (Outro, Organização de evento)
Referências adicionais : Brasil/Português.
2. **RODRIGUES, M. M. O.**

- IV Semana científica da UFCSPA e I Semana de Tecnologia e Inovação, 2011. (Outro, Organização de evento)
Referências adicionais: Brasil/Português.
3. RODRIGUES, M. M. O.
IV Semana científica da UFCSPA e I Semana de tecnologia e Inovação, 2011. (Outro, Organização de evento)
Referências adicionais: Brasil/Português.

Totais de produção

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódico	1
Trabalhos publicados em anais de eventos	8

Eventos

Participações em eventos (congresso)	14
Participações em eventos (simpósio)	4
Participações em eventos (encontro)	4
Participações em eventos (outra)	10
Organização de evento (outro)	3