

MÁRCIA MARIA SILVA SANTOS

HEMOGLOBINOPATIAS NA INFÂNCIA
- Inquérito epidemiológico em creches da
cidade de Fortaleza - Ceará.

Trabalho apresentado como
requisito final ao Curso de
Especialização em Hematologia
e Hemoterapia - Convênio UFC-
MEC-BID III.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FORTALEZA - CEARÁ

1987

AGRADECIMENTOS

- Ao Senhor Deus, o meu mais profundo agradecimento por me permitir o enriquecimento dos conhecimentos úteis aos seres da Terra.

- À Dra. Maria Helena da Silva Pitombeira, pelo incentivo e inestimável colaboração no exercício deste trabalho.

- Ao Dr. José Murilo Martins, pelos ensinamentos recebidos durante o curso, e orientação no referido trabalho.

- À Dra. Jandira Freitas de Moraes, pelo estímulo e preciosa ajuda nas interpretações das análises eletroforéticas.

- À Bibliotecária Norma Carvalho Linhares, pela cooperação na organização bibliográfica.

- A todos amigos do curso e, em especial, à Lisieux, Silvia, Daisy, Graça e Napoleão com os quais convivi tantas horas, peregrinei pelos livros e aprendi a ciência.

- Às crianças, sem as quais o referido trabalho não seria realizado.

- À minha família, pelo estímulo e compreensão no decorrer do curso.

"O que brilha com luz própria
nada pode apagar."

Chico Buarque

(INDICE

I - INTRODUÇÃO	2
II - REVISÃO DA LITERATURA	3
III - MATERIAL E MÉTODOS	13
IV - RESULTADOS	18
V - DISCUSSÃO	27
VI - SUMMARY	31
VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

HEMOGLOBINOPATIAS NA INFÂNCIA *
- Inquérito epidemiológico em creches da
cidade de Fortaleza - Ceará

Márcia Maria Silva Santos **

16

Realizamos uma investigação de hemoglobinopatias em 260 crianças negróides e caucasóides na faixa etária de 6 meses a 7 anos, provenientes das creches São Gabriel e Tia Júlia, situadas na cidade de Fortaleza. A metodologia aplicada constituiu em técnicas de eletroforese, em gel de ágar-amido pH 8,6, acetato de celulose pH 8,6, gel de ágar pH 6,2 e teste de solubilidade. A incidência de hemoglobinas anormais foi de 4,23%, sendo Hb AS (3,46%) e Hb AC (0,77%). A análise de hemoglobinas anormais entre as crianças negróides foi estatisticamente significativa para $\alpha = 0,05$. Os portadores de hemoglobino_{patias} foram identificados e seus pais avisados sobre os cuidados pertinentes a cada caso. Acreditamos ser de grande importância a implantação em nosso Estado, de programas visando tanto a detecção como a conscientização de portadores de anemias hereditárias.

* Trabalho apresentado como requisito final ao Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia - Convênio UFC-MEC-BID III.

** Farmacêutica-Bioquímica do Laboratório Central de Saúde Pública da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

I - INTRODUÇÃO

Existem atualmente descritas na literatura em torno de 350 variantes de hemoglobinas anormais e outras mutantes irão sem dúvida ser descobertas.⁽⁵⁶⁾ Entre as variantes conhecidas a mais importante é a Hb S, que tem duas cadeias normais alfa e duas cadeias mutantes beta chamada de beta^S.

Coube a HERRICK, em 1910⁽²⁰⁾, o mérito de haver descrito pela primeira vez a presença de hemácias em foice no esfregaço sangüíneo de um estudante negro de 20 anos, portador de anemia severa. Em 1917 EMMELL⁽¹⁴⁾ reproduziu o fenômeno de afoiçamento "in vitro" em preparações frescas "fechadas" e, desde então, esta variante tem sido universalmente estudada.⁽³⁰⁾

A doença falcêmica e as várias formas de talassemias são, provavelmente, as doenças genéticas mais comuns que constituem um problema de saúde em todo o mundo.⁽⁶³⁾

A investigação em torno das hemoglobinopatias em um país tem importância clínica por contribuir para o maior conhecimento das enfermidades hemolíticas e de algumas outras síndromes patológicas, como policitemia e cianose. É de grande valor para a genética, já que sendo "marcadores indelévels", podem servir para identificação de indivíduos e estudos familiares. E, por fim, são de interesse antropológico porque podem dar informações sobre a composição étnica do país e a influência migratória que esta população tenha sofrido.^(3,54)

As hemoglobinopatias hereditárias são as doenças genéticas mais frequentes em nosso país, sendo consideradas um problema de Saúde Pública.^(4,52)

O presente trabalho tem como objetivo conhecer a prevalência de crianças portadoras de hemoglobinas anormais no nosso meio e deste modo conscientizar os familiares e toda a comunidade, fornecendo conhecimentos sobre uma doença que pode limitar a qualidade da vida. E, por outro lado, permitir que num momento adequado estas crianças possam usufruir dos benefícios de um aconselhamento genético.

II - REVISÃO DA LITERATURA

1. Histórico

Após o relato de HERRICK⁽²⁰⁾ sobre um tipo peculiar de anemia hemolítica com alteração morfológica dos eritrócitos, que apresentavam a forma de foice, muitas pesquisas foram realizadas neste campo.

A expressão "Anemia de Células Falciformes" foi introduzida por MASON⁽³⁹⁾, em 1922, insinuando fosse a doença própria da raça negra.

Em 1923, devido aos trabalhos de HUCK e TALLIAFERRO e HUCK, foi postulado o caráter hereditário no qual a herança seria controlada por um gene simples, não ligado ao sexo, agindo como caráter mendeliano dominante⁽³⁷⁾.

HAHN e GILLESPIE, em 1927⁽¹⁹⁾, observaram que a falcização das hemácias era consequência da baixa tensão de oxigênio. Eles confirmaram a reversibilidade do fenômeno e demonstraram a dependência da falcização na exclusão do oxigênio e o efeito do pH na siclemia.

Vários trabalhos se seguiram e foi em 1945 que LINUS PAULING em conversa informal com Dr. WILLIAM B. CASTLE, durante um jantar com membros do Medical Advisory Committee do qual faziam parte, soube que as hemácias de pacientes com anemia falciforme somente falcizavam no sangue venoso. Este relato sugeriu a PAULING a idéia de que isto talvez ocorresse devido a uma alteração na molécula da hemoglobina. Tentando concretizar suas hipóteses escreveu para Dr. Itano propondo-lhe que estudasse a estrutura da hemoglobina de pacientes com anemia falciforme comparando-a com a de adultos normais⁽⁵⁰⁾. A Hb S foi assim o exemplo que LINUS PAULING usou para desenvolver o conceito de "doença molecular"⁽²⁹⁾.

A partir de então, todas as outras variantes foram elucidadas. A hemoglobina C foi descoberta por ITANO e NEEL⁽²⁵⁾, a hemoglobina D por ITANO⁽²²⁾ e a hemoglobina E por ITANO, BERGREN e

STURGEON⁽²⁴⁾.

As talassemias foram descritas pela primeira vez por THOMAS B. COOLEY em 1925, que relatou uma anemia severa atingindo crianças de tenra idade e que parecia estar restrita a descendentes de grupos étnicos provenientes da Bacia do Mediterrâneo⁽¹¹⁾.

Muitas variantes de hemoglobinas anormais (TABELA I) têm sido e continuarão a ser descobertas, pois pelos conhecimentos atuais de códigos genéticos estima-se a possibilidade de ocorrência de 2.200 substituições isoladas de aminoácidos, só na cadeia beta⁽⁵³⁾.

2. Origem, Estrutura e Função

A hemoglobina é a mais estudada de todas as proteínas, existindo uma vasta literatura sobre a evolução de sua molécula. Está amplamente distribuída na natureza, podendo ser encontrada não somente entre vertebrados e invertebrados mas também em nódulos de raízes de legumes⁽⁵⁹⁾.

Existem duas linhas de pensamento que tentam evidenciar a origem comum das hemoglobinas. A primeira refere-se à estreita semelhança entre as conformações da mioglobina e as cadeias α e β da hemoglobina, com as cadeias hemoglobínicas do verme anelídeo **Glycera**, o inseto **Chironomus** e com a hemoglobina dos grãos da planta leguminosa do gênero **Lupinus**⁽⁹⁾. A outra diz respeito a métodos de computador planejados para revelar uma conexão distante entre as seqüências de aminoácidos sugerindo que a semelhança entre as globinas das plantas, invertebrados e vertebrados é muito grande para terem surgido por troca ou convergência. Conforme estes estudos, acredita-se que o gen ancestral para a globina surgiu, no mínimo, há $0,7 - 1,0 \times 10^9$ anos, uma vez que a divergência entre plantas e animais data desta época⁽⁹⁾.

A molécula da hemoglobina é composta de 4 cadeias polipeptídicas (subunidades) e cada uma ligada a um anel de protoporfirina contendo um átomo de ferro (grupo heme). Das

TABELA I - Distribuição Étnico - Geográfica das Hemoglobinas Humanas
Variantes Anormais.

Nº	Nome	Substituição	População
1	Abraham Lincoln	B32 leu-pro	Afro-American
2	Abruzzo	B143 his-arg	Italian
3	Agenogi	B90 glu-lys	Japanese
			Afro-American
4	Aida	A64 asp-asn	Filipino
			Indian
5	Alabama	B39 gln-lys	Afro-American
6	Alamo	B19 asn-asp	Afro-American
7	Alberta	B101 glu-gly	Caucasian
8	Altdorf	B135 ala-pro	Swiss
9	Anantharaj	A11 lys-glu	Thai
10	Ankara	B10 ala-asp	Turkish
11	Ann Arbor	A80 leu-arg	Caucasian
12	Arlington Park	B 6 glu-lys	
		B95 lys-glu	Afro-American
13	Arya	A47 asp-asn	Iranian
14	Athens Georgia	B40 arg-lys	Caucasian
15	Atago	A85 asp-tyr	Japanese
16	Atlanta	B75 leu-pro	Caucasian
17	Austin	B40 arg-ser	Mexican-American
18	Avicenna	B47 asp-ala	Iranian
19	Eaylor	B81 leu-arg	Italian-Irish
20	Belfast	B15 try-arg	Caucasian
22	Beograd	B121 glu-val	Yugoslavian
23	Beth Isreal	B102 asn-ser	Italian
			Yugoslavian
24	Bibba	A136 leu-pro	Caucasian
25	Boras	B88 leu-arg	Swedish
26	Bougardirey-Mali	B119 gly-val	Mali
27	British Columbia	B101 glu-lys	East Indian
28	Bryn Mawr (30)	B85 phe-ser	Caucasian
29	Bucharesti (149)	B42 phe-leu	Roumanian
			Cuban
30	Buenos Aires (29)	B85 phe-ser	Argentinian
31	Bushwick	B74 gly-val	Italian-American
32	C Harlem	B6 glu-val	
		B73 asp-asn	Afro-American
33	C Ziguinchor	B6 glu-val	
		B58 pro-arg	African
34	Camden (254)	B131 gln-glu	Afro-American
35	Camperdown	B104 arg-ser	Maltese
36	Caribbean	B91 leu-arg	West Indian
37	Casper (234)	B106 leu-pro	N. Euro-American
38	Castilla	B32 leu-arg	Spanish
39	Chad	A23 glu-lys	Chad
40	Chiapas	A114 pro-arg	Mexican Indian
41	Constant Spring	A term-gln	SE Asian
42	Coventry	B141 leu-0	Caucasian
43	Cranston	ext from B144	Italian-American
44	D Bushman	B16 gly-arg	African
			(Bushman Tr.)
45	D Ibadan	B87 thr-lys	West African
46	D Iran	B22 glu-gln	Iranian
47	D Ouled Rabah	B19 asn-lys	Algerian
			Iranian
			Pakistani
48	Daneshgan Tehran	A72 his-arg	Iranian
49	Deaconess (148)	B131 glu-0	Afro-American
50	Deer Lodge	B2 his-arg	Welsh-Dutch-
			English
			African
51	Denmark Hill	A95 pro-ala	West Indian
52	Dhofar	B58 pro-arg	So. Arabian
53	Duarte	B62 ala-pro	German-American
54	Dunn	A6 asp-asn	Afro-American
55	E Saskatoon	B22 glu-lys	Scottish
56	Edmonton	B50 thr-lys	Ukranian-
			Canadian
57	Etobicoke	A84 ser-arg	N. Irish-
			Canadian
58	Freiburg	B23 val-0	German
59	G Audhali	A23 glu-val	So. Arabian
60	G Chinese	A30 glu-gln	So. Chinese
61	G Copenhagen	B47 asp-asn	Danish

62	G Coughatta	B72	glu-ala	American Indian, Japanese, Chinese, Korean
63	G Ferrara	B57	asn-lys	Italian
64	G Fort Worth	A27	glu-gly	Afro-American
65	G Galveston	B43	glu-ala	Afro-American
66	G Georgia	A95	pro-leu	Afro-American
67	G Hsi-Tsou	B79	asp-gly	Chinese
68	G Makassar	B6	glu-ala	Indonesian
69	G Norfolk	A85	asp-asn	English
70	G Pest	A74	asp-asn	Hungarian
71	G Philadelphia	A68	asn-lys	West African
72	G San Jose	B7	glu-gly	Italian
73	G Saskatoon	B22	glu-ala	American Indian
74	G Szuhu	B80	asn-lys	Chinese
75	G Taichung (205)	A74	asp-his	Chinese, Japanese
76	G Taipei	B72	glu-gly	Chinese
77	G Taiwan-Ami	B25	gly-arg	Chinese
78	Garden State	A82	ala-asp	Afro-American
79	Gavello	B47	asp-gly	Italian
80	Genova	B28	leu-pro	East African, Italian
81	Grady	Alpha insert.		Afro-American
82	Gunn Hill	Beta deletion		German-English
83	Hamaden	B56	gly-arg	Iranian
84	Handworth	A18	gly-arg	West Indian
85	Hasharon	A47	asp-his	Ashkanazi Jewish
86	Heathrow	B103	phe-leu	English
87	Hijiyama	B120	lys-glu	Japanese
88	Hikari	B61	lys-asn	Japanese
89	Hirosaki	A43	phe-leu	Japanese
90	Hirose	B37	trp-ser	Japanese
91	Hiroshima	B146	his-asp	Japanese
92	Hofu	B126	val-glu	Japanese, Indian, Spanish, Afro- American
93	Hope	B136	gly-asp	Afro-American
94	Hoshida	B43	glu-gln	Japanese
95	I	A16	lys-glu	Afro-American, Australian
96	I High Wycombe	B59	lys-glu	English
97	I Interlaken (125)	A15	gly-asp	English
98	I Toulouse	B66	lys-glu	So. France
99	Icaria	A142	term-lys	Icaria Is. (Aegean Sea)
100	Indianapolis	B112	cys-arg	No. European
101	Inkster	B85	asp-val	Caucasian
102	Istanbul (218)	B92	his-glu	Turkish
103	J Abidjan	A51	gly-asp	Ivory Coast (Africa)
104	J Altgelt Gardens	B92	his-asp	Afro-American
105	J Baltimore	B16	gly-asp	Afro-American, English, Sicilian
106	J Birmingham (122)	A120	ala-glu	Bangladesh
107	J Broussais	A90	lys-asn	French, Australian
108	J Buda	A61	lys-asn	Hugarian
109	J Cairo	B65	lys-gln	Egyptian
110	J Calabria	B64	gly-asp	French, Italian
111	J Camaguey	A141	arg-gly	Cuban-Spanish
112	J Capetown	A92	arg-gln	Hottentot- European
113	J Guantanamo	B128	ala-asp	Cuban
114	J Cambridge	B69	gly-asp	English
115	J Chicago	B76	ala-asp	Afro-American
116	J Habana	A71	ala-glu	Cuban
117	J Iran	B77	his-asp	Iranian
118	J Kaoshiung	B59	lys-thr	Chinese
119	J Kurosh	A19	ala-asp	Iranian
120	J Lome	B59	lys-asn	Togo (Africa)
121	J Medellin	A22	gly-asp	Afro-American
122	J Meerut (106)	A120	ala-glu	NW Indian
123	J Norfolk	A57	gly-asp	English, Italian
124	J Nyanza	A21	ala-asp	Kenya (Africa)
125	J Oxford (97)	A15	gly-asp	Italian, English
126	J Paris	A12	ala-asp	French, Italian
127	J Rajappen	A90	lys-thr	So. Indian
128	J Rovigo	A53	ala-asp	Italian
129	J Dardegna	A50	his-asp	Sardinian (Italy)
130	J Sicilia	B65	lys-asn	Sicilian
131	J Singapore	A78	asn-asp	
		A79	ala-gly	Malaysian
132	J Taichung	B129	ala-asp	Chinese
133	J Tongariki	A115	ala-asp	Malasian
134	J Toronto	A5	ala-asp	English

135	Jackson	A141	arg-his	Afro-American
136	K Ibadan	B46	gly-glu	West African
137	K Woolwich	B132	lys-gln	West Indian
138	Karatsu (211)	B120	lys-asn	Japanese
139	Kempsey	B99	asp-asn	Irish
140	Khartoum	B124	pro-arg	Sudan
141	Köln	B98	val-met	German
142	Korle Bu	B73	asp-asn	West African
143	Koya Dora	A142	term-lys	Indian
144	L Ferrara	A47	asp-gly	Italian
145	L Persian Gulf	A57	gly-arg	Iranian
146	Legnano	A141	arg-leu	No. Italian
147	Leiden	B6/7	glu-0	Dutch
148	Leslie (49)	B131	glu-0	Afro-American
149	Louisville (29)	B42	phe-leu	Canadian
150	Lufkin	B29	gly-asp	Afro-American
151	Lyon	B17	lys-0	
		B18	val-0	Spanish-North African
152	McKees Rocks	B145	tyr-term	Caucasian
153	M Akita (155)	B92	his-tyr	Japanese
154	M Boston	A58	his-tyr	Swedish, German
155	M Hyde Park (153)	B92	his-tyr	Afro-American
156	M Iwate	A87	his-tyr	Japanese
157	M Milwaukee	B67	val-glu	Italian, German
158	M Saskatoon	B63	his-tyr	Canadian
159	Madrid	B115	ala-pro	Spanish
160	Malmo	B97	his-gln	Swedish
161	Manitoba	A102	ser-arg	English-Candaian
162	Matsue Oki	A75	asp-asn	Japanese,
				Afro-American
163	Memphis	A23	glu-gln	Afro-American
164	Mequon	B41	phe-tyr	English-Irish
165	Mexico	A54	glu-gln	Mexican Indian,
				Algerian
166	Mizuho	B68	leu-pro	Japanese
167	Mizushi	A75	asp-gly	Japanese
168	Mobile	B73	asp-val	Afro-American
169	Montgomery	A48	leu-arg	Afro-American
170	Moscva	B24	gly-asp	Russian
171	N Baltimore	B95	lys-glu	West African
172	N Seattle	B61	lys-glu	Afro-American
173	Nagasaki	B17	lys-glu	Japanese
174	Nancy (187)	B145	tyr-asp	Afro-American
175	Necker Enfants-			
	Malades	A20	his-tyr	Guadaloupe
176	Newcastle	B92	his-pro	English
177	New York	B113	val-glu	Chinese-American
178	Nigeria	A81	ser-cys	Nigeria
179	North Shore	B134	val-glu	Australian-
				Anglo Celtic
180	Nottingham	B98	val-gly	Caucasian
181	O Arab	B121	glu-lys	Afro-American,
				Yugoslavian,
				Egyptian, No.
				Sudanese, Bulgarian
182	O Indonesia	A116	glu-lys	Arabian
				Indonesian,
				Italian
183	O Padova	A30	glu-lys	Italian
184	Ocho Rios	B52	asp-ala	African
185	Okaloosa	B48	leu-arg	Caucasian
186	Olmsted	B141	leu-arg	Caucasian
187	Osler (174)	B145	tyr-asp	Afro-American
188	Osu Christianborg	B52	asp-asn	African, Iranian
189	Ottawa (230)	A15	gly-arg	Polish-Canadian
190	P Galveston	B117	his-arg	Afro-American
191	Perspolis	A64	asp-tyr	Indian
192	Peterborough	B111	val-phe	Italian
193	Philly	B35	tyr-phe	Italian-German-
				French
194	Pontoise	A63	ala-asp	Spanish
195	Porto Alegre	B9	ser-cys	Brazilian
196	Potomac	B101	glu-asp	No. European
197	Prato	A31	arg-ser	So. Italian
198	Presbyterian	B108	asn-lys	German
199	Providence	B82	lys-asn	
			asn-asp	Afro-American
200	Pyrgos	B83	gly-asp	Greek, Mali,
				Japanese
201	Q India	A64	asp-his	Indian
202	Q Iran	A75	asp-his	Iranian
203	Q Thailand (75)	A74	asp-his	Chinese
204	Radcliffe	B99	asp-ala	English

205	Rahere	B82	lys-thr	English
206	Raleigh	B1	val-Ac.ala	Caucasian
207	Rampa	A95	pro-ser	Indian
208	Ranier	B145	tyr-cys	Greek
209	Richmond	B102	asn-lys	Afro-American
210	Riverdale Bronx	B24	gly-arg	German-Jewish
211	Riyadh (138)	B120	lys-asn	Saudi Arabia, Spanish-American, Indian
212	Rush	B101	glu-gln	Afro-American
213	Russ	A51	gly-arg	Caucasian
214	Sabine	B91	leu-pro	Scotch-English- German
215	Santa Anna	B88	leu-pro	Caucasian
216	S Travis	B6	glu-val	
		B142	ala-val	Afro-American
217	St. Claude	A127	lys-thr	French-Canadian
218	St. Etienne (102)	B92	his-gln	French
219	St. Louis	B28	leu-gln	No. French
220	St. Lukes	A95	pro-arg	Maltese
221	San Diego	B109	val-met	Filipino
222	Savannah	B24	gly-val	Caucasian
223	Sawara	A6	asp-ala	Japanese
224	Seal Rock	A142	term-glu	Afro-American
225	Serbia (239)	A112	his-arg	Yugoslavian
226	Setif	A94	asp-tyr	Algerian
227	Sheperds Bush	B74	gly-asp	So. African- British
228	Sherwood Forest	B104	arg-thr	Kashmiri Muslim
229	Shimonoseki	A54	glu-arg	Japanese
230	Siam (189)	A15	gly-arg	Thai
231	Singapore	A141	arg-pro	Malaysian
232	Siriraj	B7	glu-lys	Thai
233	Sogn	B14	leu-arg	Norwegian
234	Southampton (37)	B106	leu-pro	English
235	Spanish Town	A27	glu-val	African-Jamacian
236	Stanleyville II	A78	asn-lys	Central African
238	Strasbourg	B20	val-asp	Portuguese
239	Strumica (225)	A112	his-arg	Yugoslavian
240	Suan Dok	A109	leu-arg	Thai
241	Summer Hill	B52	asp-his	Lebanese
242	Sunshine-Seth	A95	asp-his	Caucasian
243	Suresnes	A141	arg-his	French, Afro- American, Costa Rican
244	Sydney	B67	val-ala	Caucasian
245	Syracuse	B143	his-pro	Caucasian
246	Tacoma	B30	arg-ser	European
247	Tak	Beta	extension	Thai, Malaysian
248	Takamatsu	B120	lys-glu	Japanese
249	Ta-Li	B83	gly-cys	Chinese
250	Terrant	A126	asp-asn	Mexican
251	Thailand	A56	lys-thr	Thai
252	Titusville	A94	asp-asn	Afro-American
253	Tochigi	B56-59 del.		Japanese
254	Tokuchi (34)	B131	gln-glu	Japanese
255	Torino	A43	phe-val	Italian
256	Tubingen	B106	leu-glu	German
257	Ube 11	A68	asn-asp	Japanese
258	Ube 4	A116	glu-ala	Korean
259	Vancouver	B73	asp-tyr	Chinese
260	Vaasa	B39	gln-glu	Finnish
261	Volga	B27	ala-asp	Russian
262	Wayne	Alpha	framesh.	Caucasian
263	Wein	B130	tyr-asp	Austrian
264	Williamette	B51	pro-arg	Afro-American
265	Winnipeg	A75	asp-tyr	English-Canadian
266	Wood	B97	his-leu	Swedish- Norwegian
267	Yakima	B99	asp-his	Swedish
268	Yoshizuka	B108	asn-asp	Japanese
269	York	B146	his-pro	Caucasian
270	Ypsilanti	B99	asp-tyr	Afro-American
271	Zambia	A60	lys-asn	Zambia
272	Zurich	B63	his-pro	Swiss

Legenda: Os números em () são números de identificação de outras hemoglobinas na Tabela, que têm a mesma substituição.

A ≡ cadeias alfa
B ≡ cadeias beta

Fonte: WINTER, W.P., Tex. Rep. Biol. Med., Texas, USA, 1980-81, vol. 40, p.179.

quatro subunidades, 2 são cadeias alfa (141 aminoácidos) e 2 são cadeias beta (146 aminoácidos). O tetrâmero resultante tem um peso molecular de aproximadamente 64.500⁽⁴³⁾. Esta molécula tem sido cuidadosamente selecionada através dos anos de evolução para prover aos mamíferos um transporte protéico de oxigênio apropriado a suas complexas funções fisiológicas.

As cadeias polipeptídicas da hemoglobina humana têm sido nomeadas de acordo com as letras do alfabeto grego, alfa (α), beta (β), gama (γ), delta (δ), epsilon (ϵ) e zeta (ξ).⁽²⁸⁾

3. Hemoglobinas Humanas Normais

As hemoglobinas humanas normais variam de acordo com o estágio de desenvolvimento do indivíduo. A síntese dos diferentes tipos de hemoglobinas embrionárias, fetal, e adultas é controlada pelos genes tipo alfa-ativos do cromossomo 16 e os genes tipo beta-ativos do cromossomo 11.⁽⁴⁵⁾

No período embrionário são sintetizados três tipos de hemoglobinas primitivas a Gower 1, Gower 2 e Portland. Nas quatro semanas iniciais deste período predomina a Hb Gower 1 ($\text{zeta}_2 \text{epsilon}_2$) enquanto as outras duas, Gower 2 ($\text{alfa}_2 \text{epsilon}_2$) e Portland ($\text{zeta}_2 \text{gama}_2$) estão presentes até a 12ª semana⁽⁴⁵⁾.

Durante a vida fetal a principal hemoglobina existente é a Hb F ($\text{alfa}_2 \text{gama}_2$)⁽¹²⁾ que gradativamente passa a ser substituída pela Hb A ($\text{alfa}_2 \text{beta}_2$) sendo esta a principal hemoglobina normal do adulto. Nos primeiros quatro meses de vida pós-natal a Hb F é quase completamente substituída pela Hb A (Fig. 1).

No 6º mês após o nascimento a Hb A compreende 97 a 98% do total da Hb, 2 a 3% é Hb A₂ ($\text{alfa}_2 \text{delta}_2$). Nas crianças e adultos normais não mais do que 0,5 a 0,8% do total da hemoglobina é do tipo fetal⁽⁵⁷⁾. Um indivíduo com hemoglobinas normais é classificado como sendo portador de Hb A.

4. Hemoglobinas Humanas Anormais

Distúrbios genéticos nas hemoglobinas humanas originam as hemoglobinas anormais, que podem ser classificadas em 2 grandes grupos: variantes e talassemias.

As hemoglobinas variantes são decorrentes de mutações nos genes responsáveis pela estruturação específica de cada tipo de cadeia polipeptídica.

As mutações que ocorrem nas superfícies externas da molécula produzem hemoglobinas anormais que, com exceção feita à Hb S, não causam alterações na fisiologia da hemoglobina. As hemoglobinas originadas por mutações na superfície interna possuem constantemente alterações funcionais⁽⁴⁵⁾.

As hemoglobinas anormais S, C e D são exemplos de mutação num aminoácido da cadeia beta. Nas hemoglobinas S e C, a alteração ocorreu na 6ª posição da cadeia, sendo o ácido glutâmico substituído pela valina e lisina correspondentemente⁽⁵⁷⁾.

Nas talassemias as mutações afetam os genes reguladores, provocando uma diminuição ou ausência da síntese de cadeias alfa e não alfa, resultando um excesso de cadeias alfa ou beta, dando origem, respectivamente, à alfa ou beta talassemias⁽⁴⁵⁾.

5. Incidência e Distribuição Geográfica

A incidência de hemoglobinas anormais varia consideravelmente com a posição geográfica e o grupo racial.

Na África os índices de Hb S são elevados, podendo alcançar frequências de 40%, sendo encontrado frequentemente na população negra do cinturão da malária na África Central. A Hb C na área de Glana alcança frequência de 20%.

A talassemia é encontrada com alta frequência na região do Mediterrâneo, se dispersando num amplo cinturão através do Oriente Médio e Índia para o Sudeste da Ásia⁽²¹⁾. (Fig. 2)

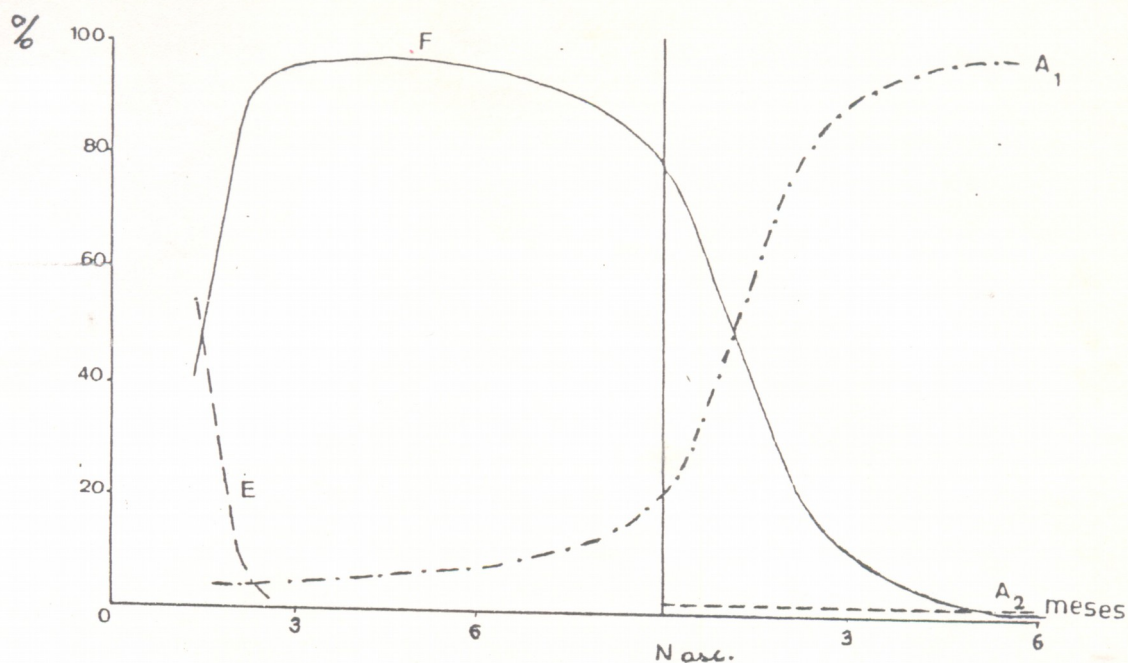


FIGURA 1 - Porcentagens normais das diferentes hemoglobinas nas diversas fases da vida.

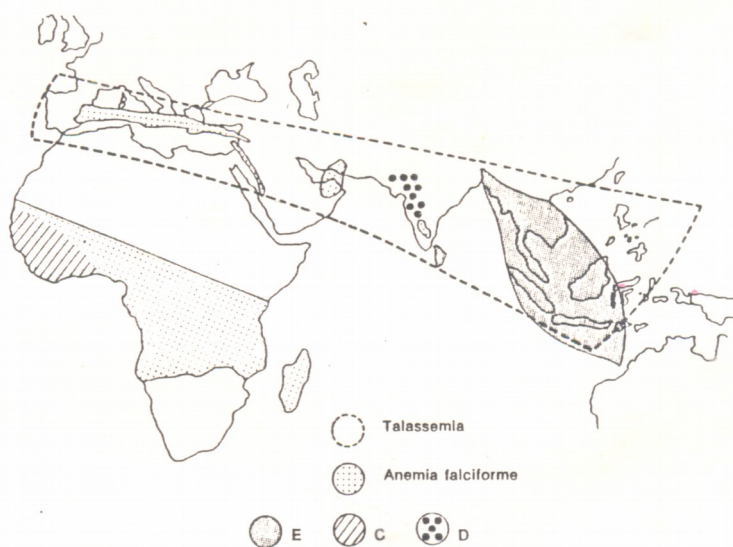


FIGURA 2 - Distribuição geográfica das hemoglobinas S, C, D e E e da talassemia no Velho Mundo. Segundo LEHMANN e HUNTSMAN, op. cit.

Nos Estados Unidos a Hb S é encontrada em 8%⁽³¹⁾ e o gene da Hb C em torno de 2% da população negra americana⁽⁸⁾.

O Brasil recebeu os genes S e C através do tráfico de escravos, que procediam de dois grandes grupos africanos, os sudaneses e bantus. Pernambuco e Bahia foram os principais centros de recebimento de escravos, seguidos do Rio de Janeiro já no século XVII⁽⁶²⁾.

Os nordestinos podem ser colocados entre os mais estáveis grupos híbridos no Brasil pois suas populações se originaram da hibridização entre negros africanos, portugueses e índios, e têm vivido relativamente isolados durante séculos⁽⁵⁵⁾.

O Ceará, Estado da região Nordeste, tem uma certa peculiaridade no seu povoamento pois a ausência do ciclo da cana-de-açúcar em sua economia fez com que pouco significado tivesse o contingente africano na formação do tipo étnico do habitante do planalto cearense onde dominou a mestiçagem dos portugueses⁽¹⁵⁾ e franceses⁽¹⁸⁾ com as raças indígenas.

III - MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas no período de janeiro a maio de 1987, um total de 260 amostras de sangue de crianças acima de 6 meses, de ambos os sexos, pertencentes às creches da Fundação do Bem-Estar do Menor do Ceará (FEBEMCE): São Gabriel e Tia Júlia.

As referidas creches estão situadas na periferia de Fortaleza — a Tia Júlia localiza-se no bairro João XXIII e a São Gabriel numa área limítrofe entre os bairros Lagamar e Pio XII.

Classificamos os infantes em caucasóides (brancos, morenos claros) e negróides (negros, morenos escuros e pardos), levando em consideração a cor da cutis e cor do cabelo. Estes dados bem como outros referentes ao nome, idade, data da coleta, endereço etc. foram anotados numa ficha previamente elaborada. (Fig. 3)

As amostras de sangue foram obtidas, através de punção digital utilizando lancetas descartáveis e tubos capilares heparinizados. A quantidade de sangue equivaleu entre 3 a 4 gotas em média por criança foi analisada imediatamente ou armazenada a 4°C por um período máximo de uma semana⁽¹³⁾.

(Inicialmente, todas as amostras de sangue foram submetidas ao teste eletroforético seletivo em placas de gel de ágar-amido com capacidade para 80-100 aplicações em solução tampão de Tris-EDTA-Borato pH 8,6⁽⁴⁸⁾).

O gel de ágar-amido, foi preparado com bacto-ágar (Difco), amido de milho (Maizena) e fécula de mandioca (Arrozina), todos obtidos comercialmente. A BACTO-ÁGAR DIFCO de Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA; MAIZENA da Refinações de Milho Brasil Ltda., Mogi-Guaçu, São Paulo, e ARROZINA da IDISA, Instituto Dietético Infantil S/A, São Paulo.

As hemoglobinas que exibiram anormalidades na migração por esse processo de triagem e detecção de hemoglobinas anormais foram separadas e submetidas a nova eletroforese em acetato de celulose "cellogel" em tampão alcalino pH 8,6 de Tris-EDTA-Borato⁽³⁵⁾, para comprovação.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ - HEMOCE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

PESQUISA DE HEMOGLOBINAS ANORMAIS

NOME: _____
SEXO: ☐ MASCULINO ☐ FEMININO IDADE: _____
CUTIS: _____ CABELOS: _____ OLHOS: _____
ENDEREÇO: _____
BAIRRO: _____ NATURALIDADE: _____
CRECHE: _____ ☐ OUTROS
TIPO DE CRECHE _____ ☐ CRIANÇAS
DATA: ____/____/____

RESULTADOS

1. ELETROFORESE EM GEL DE ÁGAR-AMIDO pH 8,6: _____
2. ELETROFORESE EM ACETATO DE CELULOSE pH 8,6: _____
3. TESTE DE SOLUBILIDADE: _____
4. ELETROFORESE EM GEL DE ÁGAR pH 6,2: _____

FIGURA 3 - Ficha utilizada para identificação de cada criança.

Em virtude de em pH alcalino as hemoglobinas S e D, C e E migrarem na mesma posição métodos adicionais foram realizados.

Aquelas amostras que apresentaram mobilidades semelhantes à Hb S foram confirmadas pelo teste de solubilidade de ITANO⁽²³⁾, enquanto que a caracterização daquelas que mostraram perfil eletroforético compatível com a Hb C foi realizada utilizando-se eletroforese qualitativa em ágar fosfato pH 6,2⁽⁶¹⁾, com a corrida eletroforética feita sob o potencial de 150 volts por 15 minutos.

Em todas as técnicas desenvolvidas fizemos uso de amostras padrões de Hb AS e Hb AC para maior segurança na leitura.

Os familiares e a direção de cada creche foram informados sobre os resultados (Fig. 4), as mães das crianças portadoras de hemoglobinas anormais foram convidadas para uma reunião na qual explicamos o que são anemias hereditárias, como ocorre a transmissão de acordo com a genética mendeliana^(29,36), bem como sobre a necessidade de cuidados para com os portadores de falcemia heterozigota. No final da reunião foram entregues carteiras de identificação plastificada, por nós idealizada (Fig. 5), especificando o tipo de hemoglobina anormal. Instruções foram dadas para que a carteira fosse mostrada em ocasiões nas quais a atenção médica ou hospitalização fosse necessária⁽⁴⁴⁾ e orientadas de que poderiam procurar o Serviço de Hematologia do HEMOCE.

Os resultados foram submetidos a análise estatística para investigar a influência da cor da pele na incidência de hemoglobinas anormais, foi feito o teste exato de FISHER⁽¹⁶⁾ para tabelas de contingência 2x2 com frequências esperadas pequenas (menores que 5). Neste teste, usa-se a distribuição de probabilidade exata das frequências observadas, ao invés da distribuição qui-quadrado aproximada. O nível de significância fixado foi de $\alpha = 0,05$.

HEMOGLOBINAS ANORMAIS

A hemoglobina é um pigmento vermelho existente no interior das hemácias, cuja principal função é o transporte de oxigênio no nosso organismo.

Existem no indivíduo adulto normal três tipos diferentes de hemoglobina, a hemoglobina A_1 correspondente a 98%, a hemoglobina fetal em percentagens de 0 a 1%, e a hemoglobina A_2 em torno de 2 a 3,7%. A mais importante portanto é a hemoglobina A.

Entretanto algumas pessoas possuem hemoglobinas diferentes, são as chamadas HEMOGLOBINAS ANORMAIS e as mais comuns em nosso meio são as hemoglobinas S e C.

As pessoas com hemoglobina SS são portadores da ANEMIA FALCIFORME, e aquelas do tipo AS possuem um traço falcêmico, já as que são AC não possuem maiores problemas.

É importante sabermos qual o tipo de nossa hemoglobina, para evitarmos o nascimento de crianças com hemoglobinopatias; e também para conhecermos os cuidados que devemos ter no caso de sermos portadores de hemoglobinas anormais.

Estes devem ser orientados por um médico para que vivam sem problemas (nos casos dos indivíduos com hemoglobinas AS ou AC); pois a hemoglobinopatia SS é o tipo mais grave.

RESULTADO DA ELETROFORESE

NOME: _____

DATA: ____/____/1987

TIPO DE HEMOGLOBINA: _____

CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO ESTADO DO CEARÁ -
HEMOCE - Av. José Bastos nº 3390
CARTEIRA DE HEMOGLOBINA

IDENTIFICAÇÃO DO PORTADOR :

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO _____ SEXO _____

_____ ☐ Masc. ☐ Fem.

NATURAL DE: _____

TIPO DE HEMOGLOBINA: _____

Fortaleza, ____/____/____ de 1987

Farmacêutica Bioquímica
CRF - 984.

FIGURA 5 - Modelo da carteira de hemoglobina, entregue às crianças portadoras de anemias hereditárias.

IV - RESULTADOS

1. Dados Gerais

Foram analisadas 260 amostras de sangue de crianças, na faixa etária de 6 meses a 7 anos com a média de 3 anos e 3 meses e a mediana de 3 anos (TABELA II), sendo 142 (54,7%) do sexo masculino e 118 (45,3%) do sexo feminino (TABELA III) pertencentes às creches Tia Júlia (108 crianças) e São Gabriel (152 crianças) da FEBEMCE.

Quanto à cor da pele 196 (75,4%) eram caucasóides e 64 (24,6%) negróides (TABELA IV). Encontramos 249 (95,8%) portadores de Hb AA, 9 (3,5%) de Hb AS e 2 (0,8%) de Hb Ac (TABELA V, Fig. 6).

Evidenciamos, portanto, 11 crianças com hemoglobinas anormais, o que corresponde a uma incidência de 4,23%. Vale ressaltar que entre os portadores de Hb AS 2 eram irmãos, e entre os portadores de Hb AA haviam 2 pares de gêmeos. Todos foram tomados aleatoriamente procedendo-se a identificação apenas no momento da análise dos dados.

Nenhum caso de homozigoto para Hb S foi encontrado, nem portadores de talassemia. Na TABELA VI (Fig. 7), onde estão sintetizados os fenótipos hemoglobínicos anormais, salientamos a prevalência da hemoglobina S na amostra analisada.

2. Análise Estatística dos Dados

Inicialmente foi feita uma análise exploratória dos dados. As TABELAS VII e VIII contêm a distribuição de frequência das crianças segundo o bairro onde residem, por tipo de hemoglobina e cor da pele.

TABELA II - Distribuição das crianças estudadas na pesquisa de hemoglobinas anormais de acordo com a idade.

Idade	nº de casos	%
6 a 11m	05	1,9
1 ano	25	9,6
2 anos	59	22,7
3 anos	66	25,4
4 anos	39	15,0
5 anos	53	20,4
6 anos	12	4,6
7 anos	01	0,4
TOTAL	260	100,0

TABELA III - Distribuição das crianças estudadas na pesquisa de hemoglobinas anormais, de acordo com o sexo.

Sexo	nº de casos	%
Masculino	142	54,7
Feminino	118	45,3
TOTAL	260	100,0

TABELA IV - Distribuição das crianças estudadas na pesquisa de hemoglobinas anormais, de acordo com a cor da pele.

Cor da pele	nº de casos	%
Caucasóides	196	75,4
Negróides	64	24,6
TOTAL	260	100,0

TABELA V - Distribuição das crianças, segundo o tipo de hemoglobina.

Tipo de hemoglobina	nº de casos	%
AA	249	95,77
AS	09	3,46
AC	02	0,77
TOTAL	260	100,00

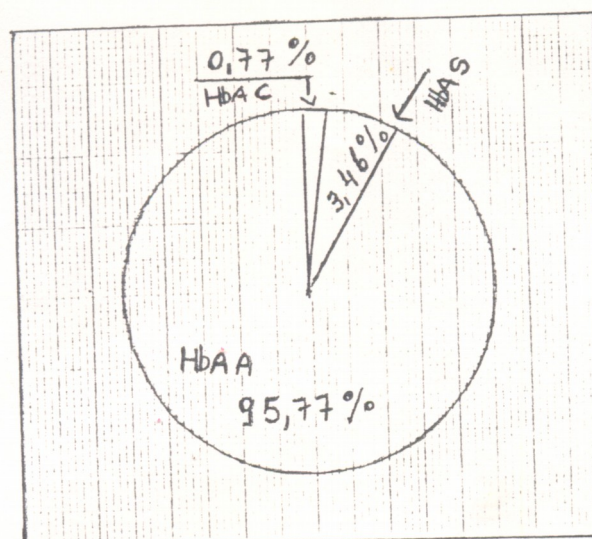


FIGURA 6 - Crianças, segundo o tipo de hemoglobina.

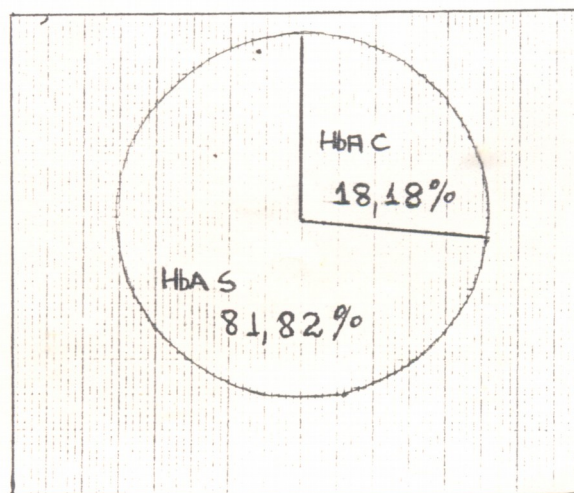


FIGURA 7 - Fenótipos hemoglobínicos anormais na amostra analisada.

TABELA VI - Distribuição dos fenótipos hemoglobínicos anormais na amostra analisada.

Tipo de hemoglobina	nº de casos	%
AS	09	81,82
AC	02	18,18
TOTAL	11	100,00

TABELA VII - Distribuição das crianças da Creche Tia Júlia, segundo o bairro de moradia por tipo de hemoglobina e cor da pele.

Bairro	Tipos de hemoglobina				Total
	Anormais		Normais		
	Negróides	Caucasóides	Negróides	Caucasóides	
João XXIII	02	-	10	51	63
Parangaba	-	-	07	07	14
Demócrito Rocha	-	-	04	04	04
Vila Peri	-	-	01	02	03
Pici	-	-	01	02	03
P. São José	-	-	-	02	02
Montese	-	-	-	02	02
V. M. Sátiro	-	-	-	02	02
Couto Fernandes	-	-	01	01	02
Bonsucesso	-	-	01	01	02
J. América	-	-	01	01	02
C. Redentor	-	-	01	-	01
Jockey	-	-	-	01	01
Pan Americano	-	-	01	-	01
Centro	-	-	-	01	01
J. Guanabara	-	-	-	01	01
Outros	-	-	01	03	04
TOTAL	02	-	25	81	108

TABELA VIII - Distribuição das crianças da Creche São Gabriel, segundo o bairro de moradia por tipo de hemoglobina.

Bairro	Tipos de hemoglobina				Total
	Anormais		Normais		
	Negróides	Caucasóides	Negróides	Caucasóides	
Lagamar	02	04	30	83	119
Pio XII	02	01	03	23	29
Aerolândia	-	-	-	03	03
Centro	-	-	-	01	01
TOTAL	04	05	33	110	152

TABELA IX - Distribuição das crianças, segundo o tipo de hemoglobina, a cor da pele e o sexo.

Cor da pele	nº de crianças examinadas	Sexo							
		Feminino				Masculino			
		Total	AS	AC	AA	Total	AS	AC	AA
Negróide	064	35	01	-	34	29	05	-	24
Caucasóide	196	107	02	-	105	89	01	02	86
TOTAL	260	142	03	-	139	118	06	02	110

As TABELAS IX e X contêm, respectivamente, as distribuições das frequências e das proporções (em percentagem) da cor da pele das crianças por sexo e tipo de hemoglobina encontrado.

As TABELAS XI e XII contêm, respectivamente, as distribuições de frequência e proporções (em percentagem) segundo a cor da pele por tipo de hemoglobina encontrado.

3. Resultados da Análise Estatística

O percentual de negróides nas duas creches é semelhante: 25% na creche Tia Júlia e 24% na creche São Gabriel.

Observamos que o maior número de crianças com hemoglobinas anormais (9 em 11) foi encontrado nas crianças da creche São Gabriel, mais especificamente nas crianças com residência nos bairros de Lagamar e Pio XII (TABELAS VII e VIII).

Nas crianças do sexo feminino, foram detectadas hemoglobinas anormais do tipo AS e AC, enquanto que no grupo masculino, somente a hemoglobina do tipo AS.

A taxa de crianças com hemoglobinas anormais de acordo com o sexo, foi de 8 mulheres para 3 homens, ou seja, uma relação M:F de 2,66:1 (TABELAS IX e X).

Das 260 crianças analisadas 24,62% são negróides e 75,38% são caucasóides (TABELA X, Fig. 8). A prevalência de hemoglobinas anormais foi mais encontrada entre os negróides (54,55%) do que entre os caucasóides (45,45%) (TABELA XII, Fig. 9) achado estatisticamente significativo ao nível de $\alpha = 5\%$, quando comparado com a probabilidade $\hat{\alpha} = 0,065$, obtida pelo teste exato de Fisher. Neste teste, utilizado para frequências esperadas pequenas (menores que 5), ao invés da distribuição qui-quadrado aproximada usa-se a distribuição de probabilidade exata das frequências observadas.

TABELA X - Distribuição percentual das crianças, segundo o tipo de hemoglobina, a cor da pele e o sexo.

Cor da pele	Total	Sexo							
		Masculino				Feminino			
		Total	AS	AC	AA	Total	AS	AC	AA
Negróide	24,62	24,65	33,33	-	24,46	24,59	83,33	-	21,82
Caucasóide	75,38	75,35	66,67	-	75,54	75,41	16,67	100	78,18
TOTAL	100,00	100,00	100,00	-	100,00	100,00	100,00	100	100,00

TABELA XI - Distribuição da frequência do tipo de hemoglobina, segundo a cor da pele, em crianças de duas creches de Fortaleza.

Cor da pele	Tipo de hemoglobina (quantidade)		
	Anormal*	Normal	Total
Negróide	06	58	64
Caucasóide	05	191	196
TOTAL	11	249	260

* Anormal: foram encontrados somente os tipos AS e AC.

TABELA XII - Distribuição das proporções do tipo de hemoglobina, segundo a cor da pele, em crianças de duas creches de Fortaleza.

Cor da pele	Tipo de hemoglobina (%)		
	Anormal	Normal	Total
Negróide	54,55*	23,29	24,62
Caucasóide	45,45	76,71	75,38
TOTAL	100,00	100,00	100,00

* significativo ao nível de significância $\alpha = 0,05$.

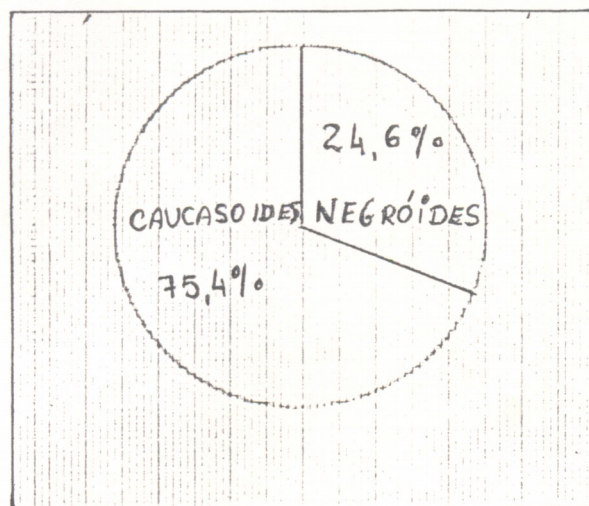


FIGURA 8 - Crianças, segundo a cor da pele.

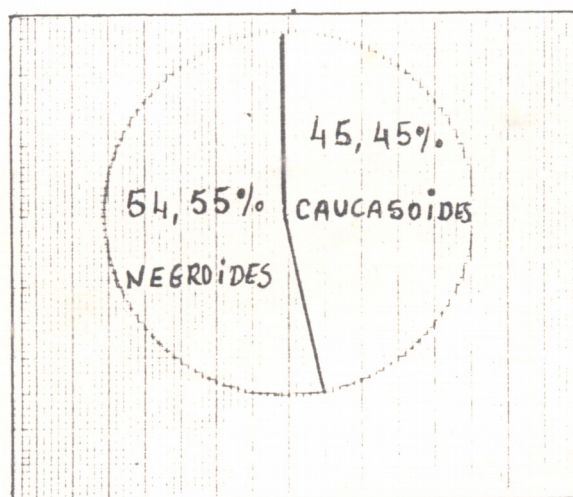


FIGURA 9 - Crianças, segundo a cor da pele, por tipo de hemoglobina anormal.

V - DISCUSSÃO

É de grande importância médico-social o conhecimento das frequências das hemoglobinas anormais numa população. Particularmente no Brasil este fato se reveste de interesse porque os genes que determinam as hemoglobinas variantes e as talassemias foram paulatinamente sendo transmitidos à população nativa, à medida que se intensificava o processo de miscigenação.

A investigação das hemoglobinopatias hereditárias vem despertando o interesse de nossos pesquisadores^(1,2,32,46,58,60) desde há muito tempo, motivo pelo qual existem vários centros nacionais de pesquisa dedicados ao assunto.

Mais recentemente, NAOUM et al⁽⁴⁷⁾ mostraram que existe um fantástico polimorfismo de hemoglobinas na população brasileira devido ao achado de diversas variantes moleculares (Hb AS, Hb AC, Hb J Oxford, Hb I, Hb D Punjab, Hb M Boston, Hb G Philadelphia, Hb J Rovigo, Hb N Baltimore, Hb B₂, Hb Porto Alegre, Hb SS, Hb SC, Hb CC) e de nove genótipos de talassemia (beta heterozigota, beta homozigota, alfa heterozigota, β^0 tal/S, β^+ tal/S, α tal/S, Hb Lepore, Hb Constant Spring e Persistência Hereditária de Hb Fetal - PHHF).

Com o desenvolvimento da técnica seletiva por meio de eletroforese em gel de ágar-amido pH 8,6⁽⁴⁸⁾ tornou-se possível a realização de programas de investigação em massa. Este método, além de econômico é rápido pois elimina um grande número de indivíduos com hemoglobinas normais a um baixo custo operacional.

Além do mais, a utilização de produtos como a maizena e a arrozina resolveram o problema de importação do amido. A preparação da amostra tem sido simplificada pela eliminação da lavagem das células vermelhas. O estroma não é removido mas não interfere na identificação das várias faixas de hemoglobinas.

A coleta em tubos para microhematócrito heparinizados é muito útil para estudo em crianças porque somente pe-

quenas quantidades de sangue capilar são necessárias. Nos Estados Unidos este método tem sido utilizado para investigação de hemoglobinopatias em pacientes pediátricos quando da visita a centros de saúde ou em pacientes hospitalizados⁽⁵⁾.

Vários estudos populacionais no Brasil^(47,60,46,2,58) demonstraram que a Hb S é a hemoglobinopatia mais frequentemente encontrada em nosso país, o que é compatível com nossos resultados onde a Hb S foi a hemoglobina estrutural mais observada em toda a amostra (81,82%).

No Ceará, MARTINS et al⁽³⁸⁾ em 179 pacientes encontraram 5,5% de hemoglobinas anormais, assim discriminadas: 3,3% de Hb AS, 0,5% de Hb SS, 0,5% de Hb STh e 1,1% de Hb AC. Em uma amostra de 330 doadores de sangue NAOUM et al⁽⁴⁷⁾ encontraram 2,7% de hemoglobinas anormais, sendo 1,81% de Hb AS, 0,61% de Hb AC e 0,30% de Hb AM. Estudando a incidência de Hemoglobinopatias em 2.446 doadores de sangue do HEMOCE, MORAIS et al⁽⁴¹⁾ detectaram 1,95% de hemoglobinas anormais: Hb AS (1,59%) e Hb AC (0,36%).

Os achados do presente trabalho Hb AS (3,5%) e Hb AC (0,8%) não diferem muito dos inquéritos realizados em doentes hospitalares, com exceção feita para os casos de hemoglobinopatia S na forma homozigótica e S-talassemia. Vale ressaltar que é para um hospital que convergem os casos de anemias hereditárias, estando, portanto, justificado o fato da ausência destas formas em nossa amostra.

Em relação aos doadores de sangue observamos que nos valores para o estigma falcêmico foram mais elevados. Atribuímos a isso o fato de que uma população constituída de doadores de sangue é selecionada.

Quando comparamos a prevalência de hemoglobinas anormais em crianças negróides e caucasóides, a diferença foi estatisticamente significativa para $\alpha = 5\%$.

Embora o percentual de negróides nas duas creches estudadas tenha sido semelhante, houve predomínio de portadores de hemoglobinas anormais entre as crianças da creche São Gabriel sem no entanto alcançar significância estatística. O bairro Lagamar é composto de favelas e talvez haja uma

maior concentração do contingente negróide nesta área. Todavia, podemos levar em consideração, que nossa amostragem é pequena para explicar tais fatos.

Segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), um traço genético é considerado largamente difundido quando aparece ao menos em 1% da população humana, do mesmo modo uma hemoglobinopatia é considerada largamente difundida em uma população humana qualquer quando sua frequência ultrapassa 0,1%⁽³⁷⁾. Portanto, a incidência de 3,5% de crianças portadoras de traço falciforme nos permite afirmar que é mister a implantação de um programa de investigação com maior abrangência na população infantil de Fortaleza.

Um dos aspectos a ser discutido é a patogenicidade do estigma falcêmico. Apesar da controvérsia sobre o assunto a literatura apresenta vários eventos de crises de falcização simples até fatais^(6,10,26,27,33,49).

Segundo PITOMBEIRA⁽⁵¹⁾, havia entre seus pacientes um indivíduo negro de 32 anos com Hb AS que por estar ocupacionalmente exposto ao formol apresentou quadro clínico e sinais laboratoriais de hemólise.

A anestesia é a mais freqüente causa iatrogênica de hipóxia. No indivíduo heterozigoto 20-45% do pigmento total é Hb S e suas hemácias podem se tornar falciformes quando submetidas a baixas tensões de oxigênio. Por estas razões, condutas especiais devem ser seguidas para portadores de Hb AS tendo-se em vista que hipóxia pode ocorrer antes, durante ou após a anestesia. Medicação pré-anestésica, hipotensão, depressão respiratória e depressão tissular pela anestesia hipotérmica podem ser fatores indutores para a formação de células falciformes⁽⁴²⁾.

Mc GARRY e DUNCAN⁽³⁴⁾ relatam casos de mortes em cinco crianças negras durante ou logo após a anestesia geral. Em quatro destes casos, o traço falcêmico só foi diagnosticado do pós-acidente e eles eram assintomáticos. As mortes foram repentinas e inesperadas em quatro dos cinco casos. Estes autores afirmam que a presença da hemoglobinopatia AS deveria ser conhecida antes da anestesia ser administrada e deve

ria estar entre os procedimentos diagnósticos ou cirúrgicos.

Considerando os motivos acima expostos, recomendamos a todas as mães das crianças portadoras de estigma falcêmico, que não esquecessem de mostrar as carteiras de identificação de hemoglobina por ocasião de consultas médicas ou hospitalização.

Outro ponto que merece destaque é a importância da triagem em doadores de sangue. As hemácias siclêmicas estão contra-indicadas para transfusão^(7,40).

* Os portadores de hemoglobina AC não apresentam quadro clínico. Entretanto, devem ser orientados para incluir entre os exames pré-nupciais a investigação de portadores de Hb AS.

O aconselhamento genético é necessário pois a probabilidade de nascer uma criança com doença SC existe. Esta hemoglobinopatia apresenta uma síndrome falcêmica com características similares à da anemia falciforme. Um alto risco para as portadoras desta síndrome é a gravidez, considerando que a taxa de mortalidade maternal é de 9% por gravidez, muito próxima à das pacientes com Hb SS que é igual a 10%⁽¹⁷⁾.

SUMMARY

We made a hemoglobinopathies screening in 260 caucasian and negroid children, from the age of 6 months to 7 years old; coming from São Gabriel and Tia Júlia nurseries located in the city of Fortaleza. The methodology used was made through electrophoresis technics; starch-agar gel at pH 8.6, cellulose acetate at pH 8.6, agar gel at pH 6.2 and solubility test. The incidence of abnormal hemoglobins was on the total of 4,23%; divided in Hb AS (3,46%) and Hb AC (0.77%). The abnormal hemoglobins analysis among the negroid children was statistically significant at $\alpha = 0.05$. The hemoglobinopathies carriers were identified and their parents, were aware about the carries of each case apart. We hope that it would be a great importance the implantation in our state of screening programs to detect and make the carriers aware from inherited anemias.

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAÚJO, J.T. Hemoglobinas anormais em São Paulo (métodos de estudo, incidência). J.B.M., 9:1264-83.
2. ARAÚJO, J.T. & JAMRA, M. Incidência de hemoglobinas anormais em amostra da população da cidade de São Paulo, Brasil. HC. Rev. Hosp. Clín., S. Paulo, 20:310-9, 1965.
3. ARENOS, T. Frecuencia de las hemoglobinas anormales en Venezuela. Arch. Hosp. Vargas, 3:225-36, 1961.
4. AZEVEDO, E.S. Genética e saúde pública no Brasil. Rev. Bras. Pesq. Méd. Biol., 8:307-10, 1975.
5. BARNES, M.; KOMARMY, L.; NOVACK, A. A comprehensive screening program for hemoglobinopatias. JAMA, 219(6): 701, 1972.
6. BENNETT, M.A.; HESLOP, R.W.; MEYNELL, J.J. Massive haematuria associated with sickle-cell trait. Br. Med. J., 1:677-9, 1967.
7. BERTHIER, C.O. Triagem em hospital pediátrico. Rio de Janeiro, 1981. Tese (mestrado) Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira.
8. CAMERON, B.F.; SMITH, D.B.; COOY, B. Hemoglobin C in heterozygote carriers. Am. J. Hematol., 17(4):437-8, 1984.
9. COATES, M. & RIGGS, A. Perspectives on the evolution of hemoglobin. Tex. Rep. Biol. Med., 40:9-21, 1980-1981.
10. CONN, H. Sickle-cell trait and splenic infarction associated with high-altitude flying. N. Engl. J. Med., 251:417, 1954.
11. COOLEY, T.B. & LEE, P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. Trans. Am. Pediatr. Soc., 37:29, 1925.
12. DOVER, G.J. & BOYER, S.H. The cellular distribution of fetal hemoglobin: normal adults and hemoglobinopathies. Tex. Rep. Biol. Med., 40:43-54, 1980-1981.

13. EFREMOV, G.D. & HUISMAN, T.H.J. The laboratory diagnosis of the hemoglobinopathies. Clin. Haematol., 3:527, 1974.
14. EMMEL, V.E. A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles. Arch. Intern. Med., 20:586-99, 1917.
15. ENCICLOPÉDIA BARSA. São Paulo, Encyclopedia Britannica, 1973. 15v. v. 4, p. 161-73c.
16. EVERITT, B.S. The analysis of contingency tables. New York, John Wiley, 1977. p. 15.
17. FORT, A.; MORRISON, J.; BERRERAS, L.; DIGGS, L.; FISH, S. Counseling the patients with sickle-cell disease about reproductions: pregnancy outcomes does not justify the maternal risk. Am. J. Obstet. Gynecol., 111:324, 1971.
18. GIRÃO, R. Evolução histórica cearense. Fortaleza, BNB/ETENE, 1986. 444p. cap. 1, p. 9-28.
19. HAHN, E.V. & GILLESPIE, E.B. Sickle cell anemia: Report of a case greatly improved by splenectomy: experimental study of sickle cell formation. Arch. Intern. Med., 39:233-54, 1927.
20. HERRICK, J.B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch. Intern. Med., 6:517-21, 1910.
21. INGRAM, V.M. Hemoglobin and its abnormalities. Springfield Charles C. Thomas, 1961, p. 70.
22. ITANO, H.A. A third abnormal hemoglobin associated with hereditary hemolytic anemia. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 37:775, 1951.
23. ITANO, H.A. Solubilities of naturally occurring mixtures of human hemoglobin. Arch. Biochem. Biophys., 47:148-59, 1953.
24. ITANO, H.A.; BERGREN, W.R.; STURGEON, P. Identification of a fourth abnormal human hemoglobin. J. Am. Chem. Soc., 76:2278, 1954.

25. ITANO, H.A. & NEEL, J.V. A new inherited abnormality of human hemoglobin. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 36: 613, 1950.
- 26. JONES, S.R.? BRINDER, R.A.; DONOWHO, E.M. Sudden death in sickle-cell trait. N. Engl. J. Med., 282:323-5, 1970.
- 27. KONOTEY-AHULU, F.I.D. Anaesthetic deaths and the sickle-cell trait. Lancet, 1:267, 1969.
- 28. LEHMANN, H. & HUNTSMAN, R.G. an introduction to the structure and function of haemoglobin. Clin. Haematol., 3:217-23, 1974.
29. LEHMANN, H. & HUNTSMAN, R.G. Sickle-cell haemoglobin. In: _____. Man's haemoglobins Amsterdam, North Holland Publishing, 1966. Cap. 8, p. 99-118.
- 30. LESSIN, L.S. & JENSEN, W.N. Sickle-cell anemia, 1910-1973, An Overview. Arch. Intern. Med., 133:529-32, 1974.
31. LEVIN, W.C. Asymptomatic sickle-cell trait. Blood, 13: 904-7, 1958.
32. LIMA, A.A.B.; ALBUQUERQUE, L.M.M.; LINS, M.R.S.; BEZERRA, T.M.M.; CÂMARA, B.L.B. Identificação de hemoglobinopatias na população do Distrito de Sibaúma - Rio Grande do Norte, Brasil. Rev. Bras. Pat. Clin., 20(5): 131-33, 1984.
33. McCORMICK, W.F. Abnormal hemoglobins II. The pathology of sickle-cell trait. Am. J. Med. Sci., 241:329, 1961.
- 34. McGARRY, P. & DUNCAN, C. Anaesthetics risks in sickle-cell trait. Pediatrics, 51:507, 1973.
35. MARENGO-ROWE, A.J. Rapid electrophoresis and quantitation of haemoglobin on cellulose acetate. J. Clin. Path., 18:790-2, 1965.
36. MARINHO, H.M. Hemoglobinopatia S (Doença eritrofalcêmica). Guanabara, Centro de Estudos, Treinamento e Aperfeiçoamento da Secretaria de Saúde, 1970, 93p.
37. MARINHO, H.M. & PEREIRA, J.M. Hemoglobinopatias. In: MARINHO, H.M. Hematologia. São Paulo, Sarvier, 1984. 328p. Cap. 5, p. 37-78.

38. MARTINS, J.M.; PITOMBEIRA, M.S.; CUNHA, R.V. Hemoglobi-
nopatias. Estudos feitos no Estado do Ceará. Hospi-
tal, 68:701-9, 1965.
39. MASON, V.R. Stickle-cell anemia. JAMA, 79:13-8, 1922.
40. MOLLISON, P.L. Blood transfusion in clinical medicine.
7. ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1983. 988p. Cap.
1. p. 34.
41. MORAIS, J.F. Incidência de hemoglobinopatias em doado-
res de sangue do HEMOCE; comunicação Pessoal.
42. MOTULSKY, A.G. & STAMATOYANNOPOULOS, G. Drugs, anesthesia
and abnormal hemoglobins. Ann. NY Acad. Sci., 151:
807, 1968.
43. NAGEL, R.L. & BOOKCHIN, R.M. Aspects of structural
mutants of human. In: GOOD, R.A. et al. eds. Molecular
pathology. Springfield, Charles C. Thomas, 1975. 870p.
Cap. 23, p. 547-82.
44. NALBANDIAN, R.M.; NICHOLS, B.M.; HEUSTIS, A.E.; PROTHRO,
W.B.; LUDWIG, F.E. An automated mass screening
program for sickle-cell disease. JAMA, 218(11):1680-
2, 1971.
45. NAOUM, P.C. Diagnóstico das hemoglobinopatias. São Pau-
lo, Sarvier, 1987: 242p.
46. NAOUM, P.C.; ANGULO, I.L.; BRANDÃO, A.C.; GRACIANO, R.
A.S.; SPIR, M.; NOMURA, E.; ANJOS, J.O. Detecção e
conscientização de portadores de hemoglobinopatias
nas regiões de São José do Rio Preto e Presidente Pru-
dente, SP. Rev. Saúde Pública, S. Paulo, 19:364-73,
1985.
47. NAOUM, P.C.; DOMINGOS, C.R.B.; MAZZIERO, P.A.; CASTILHO,
E.M.; GOMES, C.T. Hemoglobinopatias no Brasil. Bol.
Soc. Bras. Hemat. Hemot., 8(141):180-8, 1986.
48. NAOUM, P.C.; MOURA CAMPOS, M. PARENTI, M.; SYZMANSKI,
M. An improved electrophoretic method for a screening
program for haemoglobinopathies. Experientia, 36:875-6,
1980.
49. O'BRIEN, R.T.; PEARSON, H.A.; GODLEY, J.A.; SPENCER, R.
P. Splenic infarct and sickle-cell trait. N. Engl. J. Med., 287:
720, 1972.

50. PAULING, L. The normal hemoglobins and the hemoglobinopathies. Tex. Rep. biol. Med., 40:1-7, 1980-1981.
51. PITOMBEIRA, M.S. comunicação pessoal.
52. RAMALHO, A.S. As hemoglobinopatias hereditárias de importância médica no Brasil. Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, 1983.
53. RUIZ, M.A.; GUERRA, C.C.C.; NAOUM, P.C.; CARVALHO, S. M.G. Classificação e aspectos clínicos das hemoglobinopatias estruturais. Bol. Soc. bras. Hemat. Hemot., 8(138):64-8, 1986.
54. SAENZ, G.F. Estado actual del estudio de las hemoglobinopatias en Costa Rica. Sangre, 30(2):168-80, 1985.
55. SALDANHA, P.H. Os componentes raciais das populações nordestinas. Cienc. Cult., 14(2):115-7, 1962.
56. SCHROEDER, W.A. the background of our knowledge of the mutant hemoglobins. Tex. Rep. biol. Med., 40:137-42, 1980-1981.
57. STAMATOYANNOPOULOS, G. & NUTE, P.E. Genetic control of hemoglobins. Clin. Haematol., 3:251-87, 1974.
58. TAVARES NETO, J. & BERNARDES, R. Hemoglobinas anormais em doadores de sangue de Sobradinho, Distrito Federal. Rev. Bras. Anal. Clin., 12(1-4):55-60, 1980.
59. THOMPSON, J.S. & THOMPSON, M.W. Genética bioquímica humana. In: _____. Genética médica. 3. ed. Rio de Janeiro, Interamericana, 1981. Cap. 5. p. 89-133.
60. TONDO, C.V. & SALZANO, F.M. Abnormal hemoglobins in a Brazilian negro population. Am. J. Hum. Genet., 14: 401-9, 1962.
61. VELLA, F. Acid agar gel electrophoresis of human hemoglobins. Am. J. Clin. Pathol., 49:440-50, 1968.
62. VIANA, H. A escravidão no período colonial. In: _____. História do Brasil. São Paulo, Melhoramentos, 1974, 3v. v. 2. cap. 25, p. 35-47.
63. WEATHERALL, D.J. Clin. Haematol., 3:215-6, 1974.