

VERONICA DE LIMA GUEDES

**INCIDÊNCIA DE HEMOGLOBINOPATIAS
NOS DOADORES DE SANGUE DO CENTRO
DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO
MATO GROSSO DO SUL - HEMOSUL**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FORTALEZA-CE
1993**

VERONICA DE LIMA GUEDES

Médica, aluna do VII Curso de especialização em Hematologia e Hemoterapia.

**INCIDÊNCIA DE HEMOGLOBINOPATIAS
NOS DOADORES DE SANGUE DO CENTRO
DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO
MATO GROSSO DO SUL - HEMOSUL**

Trabalho apresentado como
requisito final ao VII Curso de
Especialização em Hematologia e Hemoterapia
- D.A.C.T. e D.M.C. / HEMOCE / U.F.C.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FORTALEZA-CE
1993

Agradecimentos:

Ao Dr. José Murilo Martins, pelos conhecimentos transmitidos, exemplo de vida e dedicação ao ensino e a pesquisa.

A Dra. Conceição de Melo Abs, pelos ensinamentos e exemplo de abnegação a Hematologia, refletidos em mim desde o início da minha formação médica.

A Dra. Francisca Vânia Barreto Aguiar Ferreira Gomes, pelo incentivo durante o curso e orientação no referido trabalho.

Aos Farmacêuticos-Bioquímicos: Rita Marinei de Vasconcelos Coelho, João Augusto Lima Neto, Fátima Marques Barros, pela valiosa colaboração na execução técnica desta pesquisa.

Ao Prof. Roberto Cláudio Frota Bezerra, pela sua disponibilidade e orientação na análise dos dados.

Aos funcionários do HEMOCE e do HEMOSUL que de forma direta ou indireta contribuíram para a execução deste trabalho.

Agradecimentos especiais:

A Deus pelo dom da vida. Sem Ele nada seria possível.

Aos meus pais, fonte inesgotável de amor, apoio e incentivo.

Aos amigos-irmãos Paulo e Virgínia que encontrei no Ceará e partilhei os momentos árdus e felizes desta jornada.

A família: Ribamar, Ana Cesarina, Sarah e Lívia pela calorosa acolhida.

Aos colegas do curso, em meio a tantos obstáculos tecemos laços de amizade.

*O Altíssimo deu-lhes a ciência da medicina
para ser honrado em suas maravilhas;
e delas se serve para acalmar as
dores e curá-las.*

Eclesiastes 38,6-7

Incidência de hemoglobinopatias nos doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Mato Grosso do Sul.

Veronica de Lima Guedes

RESUMO

Realizamos uma pesquisa pioneira sobre a incidência de hemoglobinas anormais em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Mato Grosso do Sul – HEMOSUL. Um total de 1227 amostras de sangue, colhidas no período de outubro à dezembro de 1992, foram analisadas no Laboratório de Hemoglobina e Bioquímica Eritrocitária do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará – HEMOCE.

Inicialmente utilizamos eletroforese em gel de ágar-amido pH 8,6, por ser um método de boa reprodutibilidade e baixos custos operacionais, portanto ideal para estudos populacionais. As amostras que exibiram comportamento eletroforético semelhante a Hemoglobina AS, foram posteriormente confirmadas com o teste de solubilidade de Itano. Constatamos que 30(2,44%) doadores apresentaram fenótipos hemoglobínicos anormais, sendo 18(1,46%) HbAS e 12(0,98%) HbAC. Os resultados obtidos nesse trabalho justifica amplamente a implantação da triagem de hemoglobinas anormais em doadores de sangue, procedimento considerado essencial na rotina de um moderno Serviço de Hemoterapia.

ÍNDICE

I – INTRODUÇÃO	2
II – REVISÃO DE LITERATURA	4
1 – HISTÓRICO	4
2 – HEMOGLOBINAS NORMAIS	5
2.1. Tipos, estrutura e funções	5
3 – HEMOGLOBINAS ANORMAIS	6
3.1. Hemoglobina S	7
3.2. Hemoglobina C	8
3.3. Hemoglobina D	9
3.4. Hemoglobina E	9
3.5. Talassemias	9
III – MATERIAL E MÉTODOS	11
IV – RESULTADOS	13
V – DISCUSSÃO	17
VI – CONCLUSÃO	20
VII – SUMMARY	21
VIII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

I - INTRODUÇÃO

O estudo das hemoglobinas humanas anormais é de importância para a saúde pública do nosso país, cuja colonização se deu absorvendo grandes contingentes de povos procedentes de regiões onde essas alterações hereditárias mostram prevalências significativas.¹

O Brasil apresenta uma população com origens raciais diversas, que tem miscigenado em diferentes graus de intensidade, facilitando a propagação das hemoglobinas anormais, cuja heterogênea distribuição pode ser explicada conforme a região povoada e a proveniência nacional dos seus colonizadores.^{30,45}

As terras do sul do Mato Grosso, hoje Estado do Mato Grosso do Sul, foram inicialmente colonizadas por portugueses e espanhóis, que encontraram nesta região várias tribos indígenas. Com o rompimento da Guerra do Paraguai, no final de 1864, esta região teve suas terras ocupadas por paraguaios. Para expulsá-los foram mandados soldados das províncias de Góias, Minas Gerais, São Paulo e Bahia entre outras, muitos permaneceram povoaram os acampamentos, dando origem a várias cidades.⁴³

Os fluxos migratórios no sul do Mato Grosso se intensificaram após a guerra da tríplice aliança com brasileiros oriundos das regiões Sul, Sudeste e Nordeste do país.⁴³

Atualmente o Estado do Mato Grosso do Sul, (capital Campo Grande) ainda encontra-se em estágio de ocupação do seu território. Parte expressiva de sua população é de imigrantes 36% dos quais 53% são originários dos estados de São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul. Os municípios principalmente os que fazem fronteira com Paraguai possuem muitos imigrantes originários deste país.^{20,43}

No Brasil a determinação dos tipos de hemoglobinas em diversas regiões, tem demonstrado grande polimorfismo. Esses mesmos estudos têm contribuído para o desenvolvimento científico e tecnológico da genética molecular, oferecendo excepcionais condições para promover a relação interdisciplinar com a hematologia, a bioquímica e antropologia.^{1,28,30}

Diversos autores ressaltam a importância da identificação dos portadores heterozigotos para hemoglobina S. Por serem os mesmos assintomáticos, são considerados aptos para doação de sangue na triagem médica. Frisam também as características entrocitárias desses indivíduos que têm sobrevida encurtada quando transfundidas em pacientes sob condições de hipóxia.^{21,36}

Considerando a diversidade étnica que deu origem a atual população do Estado do Mato Grosso do Sul e os relatos sobre a prevalência de hemoglobinas anormais na população brasileira, aliado aos fatos de que uma transfusão sanguínea deve ser isenta de riscos, sendo portanto necessário entre outros procedimentos a triagem de hemoglobinas anormais dos doadores, ^{de} Decidimos realizar um estudo pioneiro, para determinar a incidência de hemoglobinas anormais na população de doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Mato Grosso do Sul.

II – REVISÃO DE LITERATURA

1 – HISTÓRICO

Os primeiros indícios sobre a enfermidade causada por defeito na molécula de hemoglobina, são de povos de diferentes regiões do continente africano. Há vários séculos a anemia falciforme era conhecida entre eles, os doentes eram identificados por tatuagem incisional para facilitar a seleção e impedir o casamento com pessoas sadias do grupo. Estudos radiológicos²⁶ efetuados em ossos de pessoas que viveram naquele continente há mais de 7.000 anos, demonstraram lesões características dessa doença.²³

Em 1910, James Herrick, médico, em Chicago, foi o primeiro pesquisador que observou a forma anormal dos eritrócitos no sangue periférico de um estudante negro com quadro característico de anemia falciforme¹⁷. Entretanto, foi Mason, que empregou pela primeira vez o termo “sickle cell disease”, esta denominação decorreu da observação de que as hemácias adquiriam o formato de uma foice.^{8,23} Porém o fenômeno de afoçamento dependente da baixa tensão de oxigênio, foi reconhecido por Hahn e Gillespie em 1927, que atribuiu o defeito à hemoglobina, e não somente ao glóbulo vermelho.^{6,18,23}

A evolução rápida dos conhecimentos sobre as hemoglobinas, deve-se a descoberta fundamental de Pauling e seus colaboradores em 1949, que através da eletroforese, verificou a diferença de mobilidade entre as hemoglobinas do adulto normal e de portadores de anemia falciforme.^{6,8,23}

Em 1950, Itano e Nell descobriram a segunda hemoglobina anormal, que posteriormente foi denominada, Hemoglobina C. No ano seguinte os mesmos pesquisadores descreveram outro tipo, à hemoglobina D.^{2,23}

Ingran, em 1956, utilizando a técnica de “fingerprint” (eletroforese bidimensional associada a cromatografia), demonstrou a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia beta da hemoglobina S.^{6,23}

Foi Wiatherrall e colaboradores, em 1969, que demonstrou a supressão parcial e posteriormente supressão total de cadeias de hemoglobinas, identificando assim, outro tipo de hemoglobinopatias, que são as talassemias.²³

Com o incremento das pesquisas, novas hemoglobinas foram descobertas, tornando impossível continuar a designação das hemoglobinas recém descobertas com as letras do alfabeto. Na revisão de nomenclatura das hemoglobinas feita no IX Congresso da Sociedade Internacional de Hematologia, realizado no México em 1962, outros critérios foram estabelecidos, tais como: procedência do indivíduo estudado, do laboratório, do hospital, da cidade ou região onde for encontrada a hemoglobina.^{2,3,6,21,23}

2 – HEMOGLOBINAS NORMAIS

Uma das principais funções do sangue é assegurar uma adequada oxigenação dos tecidos mediante o transporte de O₂ feito pela hemoglobina, pigmento respiratório essencial à vida humana; que tem demonstrado ser uma estrutura de alta capacidade de adaptação frente ao processo natural de seleção submetida ao longo dos tempos.^{9,18}

2.1. Tipos, estrutura e funções

Durante o período embrionário surgem três tipos de hemoglobinas transitórias a Gower-1, Gower-2 e Portland. Nas quatro primeiras semanas de gestação há predomínio da hemoglobina Gower-1 (zeta₂ epsilon₂) enquanto as outras duas, Gower 2(alfa₂ epsilon₂) e Portland (zeta₂ gama₂) estão presentes até a décima segunda semana.^{4,23,38}

A hemoglobina fetal (alfa₂ gama₂) começa a ser produzida na quarta semana de gestação sendo a principal hemoglobina produzida neste período, decrescendo no período pós-natal. Em torno do sexto mês de vida uma criança normal terá menos de 1% de HbF.^{4,23,38}

A hemoglobina A₁, composta pelas cadeias (alfa₂ beta₂) é sintetizada a partir da décima semana e se mantém em torno de 10% até o nascimento, daí em diante vai tornando-se predominante, constituindo 96% da hemoglobina do adulto.^{18,23,38}

A hemoglobina A₂ formada por cadeias (alfa₂ delta₂), começa a ser produzida na vigésima quinta semana em concentrações reduzidas, que permanecem até o nascimento, aumentando lentamente até estabilizar-se no sexto mês de vida. No adulto normal apresenta-se em concentrações variáveis de 2,5 a 3,7%.^{21,38}

A hemoglobina é veiculada por unidades funcionais que são os eritrócitos, estes se encarrega de proteger e manter suas funções. Cada eritrócito contém pelo

menos 280 milhões de moléculas de hemoglobina, cada molécula é formada por 4 subunidades protéicas denominadas globinas e 4 grupos heme. A natureza das cadeias globínicas determina os diferentes tipos de hemoglobina.^{9,18}

O heme é um complexo formado por um átomo de ferro situado no interior de uma estrutura porfirínica. Esta mantém o ferro em estado reduzido (Fe^{++}), possibilitando sua união com o oxigênio.^{9,18,33}

A globina tem sua estrutura determinada pelo número e sequência de aminoácidos, que obedecem a um rígido controle genético e se expressam de acordo com o período de desenvolvimento embrionário, fetal e adulto.⁹

Cada cadeia de globina se compõe de um estrutura primária estabelecida pela sequência de seus peptídeos. A cadeia alfa consta de 141 aminoácidos, enquanto que as cadeias beta, delta e gama possuem 146 aminoácidos. As cadeias alfa e beta são codificadas por genes que estão localizados nos cromossomos 16 e 11 respectivamente.^{9,38}

A estrutura secundária é composta da união dos aminoácidos que determina uma conformação espacial. A adoção de uma forma globular característica é o que se denomina estrutura terciária, nela existe um espaço vazio intensamente apolar destinado a alojar o grupamento heme. A união de quatro unidades de globina com seus respectivos grupos heme irá configurar a molécula definitiva da hemoglobina ou estrutura quaternária.⁹

A hemoglobina exerce função respiratória transportando oxigênio desde os pulmões até os tecidos, na forma de oxihemoglobina e em sentido contrário carrega dióxido de carbono na forma de deoxihemoglobina. A hemoglobina funciona também como excelente tampão ácido-básico, de modo que os eritrócitos são responsáveis por até 70% do poder tamponador de sangue total.^{8,17,21}

3 – HEMOGLOBINAS ANORMAIS

As hemoglobinas anormais hereditárias podem decorrer de alterações de seus genes estruturais, originando as hemoglobinas variantes ou de seus genes reguladores, levando a um desequilíbrio quantitativo das cadeias sintetizadas, originando as talassemias.^{1,9,23,25,27,38}

As hemoglobinas anormais não hereditárias representam um grupo restrito de alterações dos componentes normais e geralmente são provocadas por indução, tais como as metahemoglobinemias, resultantes de intoxicação por drogas oxidantes.²³

A repercussão de uma mutação estrutural sobre as propriedades moleculares e funcionais da hemoglobina, depende fundamentalmente das características físico-químicas do aminoácido mutado e de sua localização na cadeia globínica. As mutações podem resultar da substituição de um único aminoácido, dupla substituição de aminoácidos, perda ou aumento do número de aminoácidos, alongamento de uma cadeia de globina ou fusão de cadeias normais.^{9,18,42}

Para que uma mutação seja considerada uma hemoglobinopatia a mesma deve afetar regiões essenciais a molécula de globina e portanto se expressar clinicamente.⁹

Atualmente existem descritas cerca de quinhentos tipos diferentes de hemoglobinas anormais^{6,17}. Porém dentre estas as que despertam maior interesse por causa da prevalência e longa distribuição universal são as hemoglobinas S,C,D e E incluindo as talassemias.²³

3.1. Hemoglobina S

As mutações na cadeia beta são quatro vezes mais frequentes do que aquelas ocorridas na cadeia alfa e entre elas a que é melhor conhecida e mais incidente é a hemoglobina S⁹. Nesta anormalidade ocorre substituição do aminoácido do tipo ácido glutâmico pela valina na posição 6. Este defeito produz uma diminuição de carga negativa e conseqüentemente, uma mobilidade eletroforética mais lenta que à hemoglobina A, além de uma prova de solubilidade positiva quando desoxigenada.^{6,9,17,18,23,33}

A hemoglobina S tem ampla distribuição mundial, tendo maior prevalência na África, América do Norte e América Latina, acometendo principalmente indivíduos negróides, constituindo-se em um importante problema de saúde pública. Calcula-se que anualmente falecem 80.000 pessoas no mundo como conseqüência deste transtorno.⁹

No Brasil o gene siclêmico foi introduzido por escravos provenientes do continente africano, de acordo com estudos realizados nas regiões onde ocorrem maior miscigenação entre os povos de etnia africana, sua presença tem alcançado proporções significativas.^{15,18}

A hemoglobina S pode ser encontrada em três formas diferentes: forma heterozigótica (HbAS), forma homozigótica(HbSS), formas duplas heterozigóticas em que existem associações com outras anormalidades estruturais (HbSC, HbSD,

HbSE, etc) ou com transtornos de síntese de cadeia (HbS – talassemia beta, HbS -talassemia alfa) .^{9,23}

Os heterozigotos do gene da hemoglobina S, portadores do traço falciforme ou estigma ciclêmico, apresentam um percentual de hemoglobina anômala que varia de 22 a 45% da hemoglobina total.^{10,36} Habitualmente são assintomáticos e o exame físico é normal.^{6,9,23,36} Porém podem manifestar complicações graves, até mesmo fatais, sobretudo na presença de fatores predisponentes da produção de hemácias falciformes, ou seja, hipóxia, acidose, desidratação e vasoconstricção.^{7,36} Os exames laboratoriais de rotina são normais e geralmente esta alteração é detectada em eletroforese, teste de solubilidade e teste de falcização dos eritrócitos.²³

Em contrapartida, indivíduos homozigotos, portadores de anemia falciforme ou anemia drepanocítica, apresentam geralmente uma doença agressiva, caracterizada por repetidos episódios agudos do tipo vasculo-oclusivo e hemólise crônica que se traduz clinicamente por sinais e sintomas de uma anemia hemolítica crônica, crises dolorosas osteoarticulares e abdominais além de manifestações circulatórias centrais e periféricas que podem comprometer a estrutura e função de múltiplos órgãos.^{6,17,18,23}

3.2. Hemoglobina C

A hemoglobina C é a segunda mais frequente em nosso meio e resulta da troca do ácido glutâmico pela lisina, na posição número 6 da cadeia beta, esta permuta faz com que ocorra uma mobilidade eletroforética mais lenta em pH alcalino.^{6,9,17,23,32}

Os eritrócitos que contém predominantemente hemoglobina C, formam cristais intra-eritrocitário, são mais rígidos que os normais e portanto tem vida média diminuída. Os principais achados no esfregaço periférico são hemácias em alvo e microesferócitos.^{6,9,23,32}

Clinicamente os portadores heterozigotos ($\beta^a \beta^c$), são assintomáticos. Os indivíduos homozigóticos ($\beta^c \beta^c$) podem ser normais ou apresentar sinais e sintomas tais como: esplenomegalia, icterícia, anemia, fraqueza, desconforto abdominal, etc.^{6,23}

A hemoglobina C é encontrada em 17 a 28% no Oeste da África, particularmente nas proximidades do Norte de Ghana.⁶ No Brasil a prevalência mostra um polimor-

fismo que está veiculado a maior proporção de negróides no Norte e Nordeste que nos Estados do Sul.⁴⁵

3.3. Hemoglobina D

Existem vários tipos de hemoglobina D, sendo os mais frequentes a HbD Los Angeles e HbD Punjab, ambas são consequência da mutação do ácido glutâmico pela glutamina na posição 121 da cadeia beta.^{6,17,23}

A hemoglobina D apresenta a mesma mobilidade eletroforética que a hemoglobina S em pH alcalino, sendo diferenciada desta pelo teste de solubilidade que é normal e prova de falcização negativa.^{6,17,23}

Os indivíduos heterozigotos são assintomáticos, os casos de homozigose são muito raros e podem virtualmente ser normais ou exibirem descreto grau de anemia.^{6,23}

3.4. Hemoglobina E

A hemoglobina E, caracteriza-se quimicamente pela substituição da lisina pelo ácido glutâmico na posição 26 da cadeia beta.^{6,17,23} Na eletroforese em pH alcalino apresenta migração ligeiramente mais rápida que a hemoglobina C.²³

É encontrada com maior incidência na região Sudeste da Ásia.^{6,17}

Os portadores heterozigotos são assintomáticos sendo encontrado associação com microcitose e células em alvo. Os indivíduos homozigotos, podem manifestar esplenomegalia e anemia leve.^{6,17,23}

3.5. Talassemias

As talassemias constituem um grupo heterogêneo de anomalias genéticas, que se caracterizam pela ausência ou diminuição da síntese de uma ou várias cadeias de globina normais.^{4,9,23,24} Esse processo anormal desencadeia uma hemoglobinição deficiente dos eritroblastos, favorecendo a precipitação das cadeias de globina, criando os corpúsculos de inclusão dentro dos eritrócitos e destruição prematura destas células.³³

A classificação das talassemias é feita de acordo com a cadeia polipeptídica produzida em taxa reduzida. As talassemias tipo alfa e beta são as mais comuns e melhores definidas.^{9,23}

As talassemias beta são as mais frequente de todas as síndromes talassêmicas e tem maior incidência na região mediterrânea, enquanto as talassemias, alfa são especialmente prevalentes em povos da Ásia.^{9,11}

A expressividade clínica depende do tipo de cadeia comprometida e da intensidade do déficit de síntese da cadeia, a qual varia de acordo com o estado de portador homozigótico ou heterozigótico.⁹

De um modo geral, as síndromes talassêmicas podem ser diagnosticadas pela eletroforese qualitativa e quantitativa das hemoglobinas Fetal, A₁ e A₂, associadas a outros exames tais como: determinação do volume corpuscular médio (VCM), teste de fragilidade osmótica além de estudo familiar.^{23,24}

III – MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas amostras de 1227 doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Mato Grosso do Sul – HEMOSUL, durante o período de outubro à dezembro de 1992.

Dados referentes a procedência e raça dos casos estudados, por motivos diversos não foram dividamente registrados no local onde efetuou-se a doação de sangue.

A obtenção das amostras foi feita através de punção venosa, colhendo-se 5ml de sangue com anticoagulante do tipo EDTA a 10% colocadas em frascos tipo penicilina e mantidas sob refrigeração à temperaturas de 4°C.

As amostras de sangue foram enviadas até a cidade de Fortaleza, por meio de transporte aéreo, em caixas com isolamento térmico, contendo gelo reciclável, sendo examinadas no laboratório de Hemoglobina e Bioquímica Eritrocitária do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará – HEMOCE, no período máximo de 10 dias após a coleta.

Inicialmente as amostras de sangue foram analisadas através de eletroforese seletiva em ágar amido pH 8,6. Este método é bastante utilizado em estudos populacionais, pois tem mostrado ser altamente eficiente por sua sensibilidade e reprodutividade, permitindo a separação de hemoglobinas mais lentas e mais rápidas que a HbA e detecção de HbA₂, quando sua concentração for superior a 6%²³.

O gel de ágar amido foi obtido através da mistura de 300mg de Bacto-ágar (Merck®), 600mg de amido de milho (Maizena®), 600mg de fécula de mandioca (Arrosina®) em 40ml de água destilada + 4ml de solução estoque do tampão Tris-EDTA-Borato pH 8,6. Em seguida foi levado a fervura na chama do bico de Bunsen; quando o mesmo adquiriu um aspecto translúcido, foi colocado em uma placa suporte de acrílico que comporta aplicações de até 60 amostras, sendo deixado em repouso durante 5 a 10 minutos à temperatura ambiente, até sua completa gelificação²³.

As amostras foram aplicadas no gel com uma lâmina delgada, após terem sido previamente submetidas a hemólise em solução de saponina a 1% (20 microlitro de sangue total + 20 microlitros de solução de saponina a 1%).

A placa de acrílico com gel + amostras foi conduzida à cuba de eletroforese que continha solução de tampão Borato pH 8,6, sendo estabelecido uma ligação entre a solução tampão e a placa de acrílico através de “pontes” com tecido de algodão poroso (Pano Perfex[®]).

A aplicação das amostras no gel foi a 1cm de distância das extremidades “das pontes” que ficaram em contato com o polo negativo da cuba de eletroforese, este sistema foi submetido a corrente elétrica de 200 a 300 volts por 45 minutos.

Para uma correta leitura do comportamento eletroforético das amostras, utilizamos padrões de hemoglobina AS e AC.

Aquelas amostras que apresentam mobilidade eletroforética semelhante a HbAS, foram confirmadas com o teste de solubilidade de Itano, o qual se baseia na baixa solubilidade de HbS na sua forma reduzida quando comparada a HbAD.

IV – RESULTADOS

Analisamos 1227 amostras de sangue de doadores do centro de Hematologia e Hemoterapia do Mato Grosso Sul.

A faixa etária variou entre 17 a 68 anos. Do total de amostras estudadas 1095 (89,24%) dos doadores eram do sexo masculino, 120 (9,78%) do sexo feminino e 12 (0,98%) não possuíam esse dados (Tabela II).

Evidenciamos, portanto 30 indivíduos com fenótipos hemoglobínicos anormais, equivalendo a uma incidência de 2,44%. A prevalência de hemoglobina AS foi de 1,46% e de hemoglobina AC 0,98%. Esse resultados estão sumarizados na tabela III.

A tabela VI expõe a distribuição de idade de acordo com o tipo de hemoglobina encontrada nas amostras.

Aplicando-se o teste do χ^2 aos dados da tabela VII, onde associamos a média das idades com a hemoglobina, verificamos um valor do $\chi^2 = 1,24$ com P 0,05 indicando que não houve associação entre a idade e o aparecimento de hemoglobinas anormais.

A freqüência de doadores com hemoglobina normais no sexo masculino foi de 1067 (86,96%), no sexo feminino foi de 118 (9,62%). O total de hemoglobinas anormais no sexo masculino foi de 28 (2,28%) e no sexo feminino (0,16%), como mostra a tabela IV.

Quando aplicamos o teste do χ^2 associando o sexo com a hemoglobina (tabela V), encontramos o valor do $\chi^2 = 0,38$ com P 0,05, evidenciando que não ocorreu associação entre o sexo e o aparecimento de hemoglobinas anormais.

Tabela I - Distribuição de doadores de sangue de acordo com a hemoglobina

Hemoglobina	Frequência de doadores	Porcentagem
Normal	1197	97,56
Anormal	30	2,44
Total	1227	100,00

Fonte : HEMOSUL

Tabela II - Distribuição de doadores de sangue de acordo com o sexo

Sexo	Frequência de doadores	Porcentagem
Masculino	1095	89,24
Feminino	120	9,78
Sem informação	12	0,98
Total	1227	100,00

7
 devia
 retirar

Fonte : HEMOSUL

Tabela III - Distribuição de sangue de acordo com o tipo de hemoglobina

Tipo de hemoglobina	Frequência de doadores	Porcentagem
HbAA	1197	97,56
HbAS	18	1,46
HbAC	12	0,98
Total	1227	100,00

Fonte : HEMOSUL

Tabela IV - Distribuição de doadores de sangue de acordo com o sexo e a hemoglobina

Sexo \ Hb	NORMAL		ANORMAL	
	Frequência	Porcentagem	Frequência	Porcentagem
Masculino	1067	86,96	28	2,28
Feminino	118	9,62	2	0,16
Sem informação	12	0,98	---	---
Total	1197	97,56	30	2,44

Tabela V - Distribuição dos doadores de sangue de acordo com o sexo e a hemoglobina

Sexo \ Hb	NORMAL	ANORMAL	TOTAL
	Masculino	1067	28
Feminino	118	2	120
Total	1185	30	1215*

$$\chi^2 = 0,38 \quad P > 0,05$$

* Nota: Do total inicial de 1227 doadores 12 não tinha registro do sexo.

Fonte: HEMOSUL

Tabela VI - Distribuição do tipo de hemoglobina de acordo com a idade

Tipo de Hb Idade(Anos)	AA	AS	AC
< 20	104	---	2
20 -- 30	464	7	2
30 -- 40	355	3	3
40 -- 50	198	2	4
50 -- 60	69	5	1
60 -- 70	2	1	---
Sem Informação	5	---	---
Total	1197	18	12

Fonte : HEMOSUL

Tabela VII - Distribuição de doadores de sangue de acordo com a hemoglobina e a média das idades

Hb Idade(anos)	NORMAL	ANORMAL	TOTAL
< 30	568	11	579
> = 30	624	19	643
Total	1192	30	1222*

$\chi^2 = 1,24 \quad P > 0,05$

*Nota: Do total inicial de 1227 doadores, 5 não tinham registro da idade

Fonte: HEMOSUL

mente menor, visto que a população de doadores é submetida a triagem médica, portanto considerada saudável.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), um traço genético é considerado largamente difundido quando aparece ao menos em 1% da população, da mesma forma uma hemoglobinopatia é considerada largamente difundida quando sua frequência ultrapassa 0,1%¹⁸. Portanto a incidência de 2,44% de hemoglobinas anormais em doadores do Estado do Mato Grosso do Sul, permite afirmar que, estudos mais abrangentes sejam desenvolvidos, a fim de traçar um perfil das hemoglobinopatias e grupos raciais nesta população.

Embora o Estado do Mato Grosso do Sul, não tenha absorvido a mão-de-obra de escravos negros oriundos do Continente Africano, o processo de colonização e ocupação de suas terras que perduram até os dias atuais, tem contribuído de forma significativa para a formação de uma população bastante heterogênea, sem características raciais definidas.

A detecção de hemoglobinas anômalas é de grande interesse para saúde pública, considerando a presença de heterozigotos, que geralmente se comportam como indivíduos sãos, podendo promover o nascimento de um contingente apreciável de homozigotos, além de acarretar grande sofrimento aos pacientes, demandam grandes investimentos à nível hospitalar, face a necessidade de recursos para o seu tratamento.¹¹ Portanto torna-se indiscutível que as pessoas que apresentem riscos de gerar filhos com hemoglobinopatias graves têm o direito de serem informadas, através de orientação genética a respeito da procriação, para que possam tomar decisões conscientes e equilibradas.¹⁰

De acordo com os achados deste trabalho, não observamos relação entre o sexo e o aparecimento de hemoglobinopatias (tabela V), porém na literatura encontramos frequências diferentes de HbS entre homens e mulheres da raça negra no Caribe e Honduras.³⁴

Ramalho³⁵ pesquisando a morbidade do traço falcêmico, demonstrou que a mesma está associada a faixa etária, passando a ser mais significativa a partir dos 18 anos. Apesar de existir muita controvérsia sobre o assunto, na literatura encontramos relatos sobre a existência de crises de falcificação que variam de intensidade, podendo dar origem a complicações graves e até mesmo fatais, principalmente quando os portadores desta condição encontram-se em condições oxigenopri-
vas.^{7,10,19,21,35,36}

V – DISCUSSÃO

A grande variabilidade de hemoglobinas anormais encontrada vai se ampliando à medida que novos estudos populacionais vão sendo realizados. Análises em várias regiões do Brasil estimam que cerca de cinco a seis milhões de pessoas são portadoras de hemoglobinas anômalas potencialmente patológicas e pelo menos 10 a 12 mil brasileiros padecem das formas patológicas.^{27,44}

Segundo Martins¹⁹, o conhecimento da incidência das hemoglobinopatias, além de ter interesse para os estudos antropológicos e de genética, tem proporcionado importante subsídio à Clínica Hematológica, colaborando para um melhor discernimento das enfermidades hemolíticas.

A investigação de hemoglobinas anormais em doadores do HEMOSUL permitiu a identificação de 30 (2,44%) indivíduos com fenótipos hemoglobínicos anormais, a hemoglobina AS foi prevalente com um percentual de 1,46% e a hemoglobina AC contribuiu com uma incidência de 0,98%. Resultados semelhantes foram obtidos em outros grupos populacionais do Brasil.^{1,28,29}

Estudos realizados em doadores de sangue, demonstram que os resultados estatísticos se comportam de forma heterogênea. No Banco de sangue da Santa Casa de Misericórdia de Sobral-CE Parente detectou 1,6% de HbAS e 0,14% de HbAC. Bezerra e Andrade encontraram fenótipos hemoglobínicos AS e AC em 2,2% e 0,16% respectivamente, em doadores do Núcleo de Hematologia e Hemoterapia da UFRN. Junqueira¹³ e Cols constataram um percentual de 3,33% de HbS, em doadores do serviço de Hemoterapia do Hospital Universitário da UFRJ e Ramalho verificou 2% de indivíduos com HbS em doadores de sangue na cidade de Campinas-SP. Isto resulta dos diferentes graus de miscigenações ocorridos em cada região.

Todavia, na comparação da prevalência das hemoglobinopatias, dentre outros aspectos a ser considerados enfoque deve ser dado ao grupo populacional analisado. Inquérito realizado em pacientes hospitalizados, Martins¹⁹ relatou uma incidência de 5,5% em creches do Ceará, Santos evidenciou uma frequência de 4,23%. Ao confrontarmos com os nossos resultados constatamos um percentual estatística-

Embora não tenha demonstrado dependência estatística quando associamos a idade com a ocorrência de hemoglobinopatias, em nossa pesquisa verificamos (tabela VII) que, 63,3% dos indivíduos com fenótipos hemoglobínicos anormais foram detectados com idade superior a 30 anos, justificando plenamente a implantação de um programa de investigação em massa da população.

Ainda existe muita polêmica em torno da aceitação e transfusão de sangue de portadores da estigma siclêmico.

Morais e Cols.²¹, estudando hemácias de doadores com traço S, armazenados em condições apropriadas de banco de sangue, constataram que estas apresentam um alto índice de falcização após um período de 24 horas.

Vários autores ressaltam os riscos transfusionais de sangue, cujo eritrócitos possuam hemoglobina S. Em condições de hipóxia as mesmas tem sobrevivência encurtada e sofrem fenômeno de falciformação. O tratamento hemoterápico com glóbulos vermelhos que possuam esta anomalia, deve ser sistematicamente evitados em procedimentos que exijam anestesia geral, circulação extra-corpórea bem como nos casos de acidose, septicemia e pacientes com anemia falciforme. Sendo formalmente contra-indicado em exangineotransfusão^{14,21,7,36}.

Quanto a metodologia utilizada, o desenvolvimento da técnica de eletroforese seletiva em gel de ágar-amido pH 8,6²³, possibilitou a substituição do amido hidrolisado por produtos de baixo custo como a Maizena[®] e Arrosina[®]. Isso permitiu que análises rápidas com boa sensibilidade e economicamente viáveis fossem implantadas em vários Hemocentros do Brasil, como podemos constatar aqui no HEMOCE.

VI - CONCLUSÃO

O presente trabalho fornece dados sobre a amplitude de distribuição das hemoglobinopatias na população do Estado do Mato Grosso do Sul, mostrando que durante processo de colonização e ocupação do Estado ocorreu sistematicamente contribuição de etnias diversas.

Considerando os fatos apresentados nesta exposição, constatamos a exequibilidade e a importância da implantação da triagem de hemoglobinas anormais em um moderno Serviço de Hemoterapia, beneficiando simultaneamente o doador, pela oportunidade de identificação deste defeito genético, assegurando-o uma adequada orientação, bem como o receptor que estará sendo protegido da transfusão de hemácias anômalas potencialmente patológicas.

VII – SUMMARY

We performed a pioneer research concerning to the incidence of abnormal hemoglobins from blood donors of the Center of Hematology and Blood Bank of Mato Grosso do Sul – HEMOSUL. A total of 1227 blood samples were collected over a period of 3 months from october to december of 1992. They were analyzed at the Laboratory of Hemoglobin and Red Blood Cell Biochemistry of the Center of Hematology and Blood Bank Ceará – HEMOCE.

First, we utilized an Agar-Amylum gel electrophoresis, pH 8,6, since it is a method of good reproductibility and low costs, therefore ideal to population studies. The samples wich had electrophoretic behavior similar to hemoglobin AS had further confirmation with Itano test of solubility. We found that 30 (2,44%) of all blood donors presented abnormal phenotypes of hemoglobins among which 18 (1,46%) were HbAS and 12(0,98%) were HbAC. The results of this research broadly justify the performance of abnormal hemoglobin screening in blood donors. This procedure is considered essential as routine in a modern blood bank.

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVARES FILHO, J. et al. Variabilidade polimórfica de hemoglobinas humanas anormais em indivíduos das cidades de Barreto e Colina, São Paulo, Brasil. Rev. Bras. Pat. Clin., v.24, n.2, p.32-39, 1988.
2. ARAÚJO, J. T. Hemoglobinas anormais em São Paulo (métodos de estudo, incidência). J. B. M., v.9, n.11, p.1264-1283, nov., 1965.
3. ARAÚJO, J. T., JAMRA, M. Hemoglobinas anômalas. Rev. Hosp. Clin., v.17, p.231-244, Jul-Ago, 1962.
4. ARAÚJO, J. T., RIBEIRO, V. S., ARAÚJO, R. A. T. Hemoglobinopatias: Aspectos moleculares, genéticos e clínicos. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, v.42, n.6, p.260-266, jul. - ago., 1987.
5. BARNES, M. J., KORMARMY L., NOVACK, A. H. A Comprehensive screening program for hemoglobinopathies. J. A. M. A., v.219, n.6, p.701-705, feb., 1972.
6. BEUTLER, E. Erythrocyte disorders : Anemias related to abnormal globin. In : WILLIAMS, J. W., Hematology 4.ed. New York : Mc Graw-Hill, 1991. Cap. 60, p.613-651.
7. BEZERRA, T. M. M., ANDRADE, R. S. Investigação sobre a prevalência de hemoglobinas anormais entre doadores de sangue. Rev. Bras. Anal. Clin., v.23, n.4, p.117-118, 1991.
8. CÉZAR, P.C. et al. Hemoglobina S e lepra. Rev. Bras. de Pesq. Med. e Biol., v.7, n.2, p.151-167, 1974.
9. CORRONS, J. L. V., Introducción al estudio de la patología eritrocitária. Bases bioquímicas y fisiológicas. Hemoglobinopatías estructurales y Talasemias. In : SABRAFEN, J. S. Hematología Clínica. 2.ed. Barcelona : Doyma, 1988, cap.12,16, p.145-163 213-235.
10. FRABON JÚNIOR, A. Morbidade do traço falcêmico. Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemot., v.8, n.159, p.93-95, 1986.

11. FLEURY, M. K., LIMA, J. C. S. Resultados de um programa preventivo para hemoglobinopatias na cidade do Rio de Janeiro. Rev. Bras. Pat. Clin., v.25, n.2 p.42-46, 1989.
12. GASPAR, A. G. O., ADAMI, L. Levantamento preliminar de indivíduos portadores de traço siclêmico na população de Campo Grande - MS, 1992.
13. JUNQUEIRA, P. C. FORTES, H. M., MAIOR, N. S., Triagem rápida da Hemoglobina S em doadores. Rev. Bras. Pat. Clin., v.17, n.4, p.140-142, 1981.
14. LIMA, A. A. B., BEZERRA, T. M. M., XAVIER, M. P. Frequência de hemoglobina S em uma população hospitalar do Rio Grande do Norte. Rev. Bras. Pat. Clin., v.21, n.2, p.43-46, 1985.
15. LIMA, A. A. B., et al. Identificação de hemoglobinopatias na população do Distrito de Sibaúma - Rio Grande do Norte, Brasil. Rev. Bras. Pat. Clin., v.20, n.5, p.131-133, 1984.
16. LIMA, J. C. S. et al. Hemoglobinas anormais em uma população do estado do Rio de Janeiro. In: Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia, 12, 1989, Fortaleza. Anais ... Fortaleza: Col. Bras. Hematol. 1989, p.039.
17. LUKENS, J. N. Hemoglobinopathies S, C, D, E and o and association diseases. In: Lee, R. G. et al. Wintrobe's Clinical Hematology. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1993. 9v. v.1, cap.38, p.1061-1101.
18. MARINHO, H. M., PEREIRA, J. M. Hemoglobinopatias. In: MARINHO, H. M. Hematologia. São Paulo: Sarvier, 1984, cap.5, p.37-78.
19. MARTINS, J. M., PITOMBEIRA, M. S., CUNHA, R. V. Hemoglobinopatias. Estudos feitos no Estado do Ceará. Hospital, v.68, p.701-709, 1965.
20. MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado de Educação. Perfil sócio-esconômico de Campo Grande, 1985. Trabalho elaborado pela Equipe de Currículo da Coordenadoria Geral de Educação.

21. MORAIS, J. F. et al. Falcização em concentrados de hemácias provenientes de doadores com hemoglobina AH armazenados em condições normais de banco de sangue. Rev. Med. Univ. Fed. Ceará, v.25, n 1-2, p.63-69, 1987.
22. NAGEL, R. L., LAWRENCE, C. The distinct pathobiology of sickle cell - Hemoglobina C disease. In: NAGEL, R. L. Hematology/Oncology Clinics of North America. Philadelphia: Saunders, 1991. v.5, n.3, p.433-446.
23. NAOUM, P. C. Diagnóstico das hemoglobinopatias. São Paulo: Sarvier, 1987. 242p.
24. NAOUM, P. C. Investigação laboratorial das hemoglobinopatias. Rev. Pasq. Med. Biol., v.12, n.23, p.213-221, 1979.
25. NAOUM, P. C., Diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. Rev. Bras. Pat. Clin., v.18, n.1, p.18-20, 1982.
26. NAOUM, P. C. et al. Hemoglobinas anormais em uma população do Estado de São Paulo, Brasil. Rev. Bras. Pat. Clin., v.19, n.3, p.86-89, 1983.
27. NAOUM, P. C. et al. "Você tem anemia hereditária?" Resultados do programa de conscientização e detecção de hemoglobinas anormais em escolares de São José do Rio Preto, SP (Brasil). Bol. soc. Bras. Hematol. Hemot., v.9, n.143, p.20-29, 1987.
28. NAOUM, P. C. et al. Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. Rev. Bras. Pat. Clin., v.23, n.23, p.68-79, 1987.
29. NAOUM, P. C. et al. Detecção e conscientização de portadores de hemoglobinopatias nas regiões de São José do Rio Preto e Presidente Prudente, SP (Brasil). Rev. saúde Publ. S. Paulo. v.19, p.364-373, 1985.
30. NAOUM, P. C. et al. Hemoglobinopatias no Brasil. Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemot., v.8, n.141, p.180-188, set-out, 1986.

31. NAOUM, P. C., MATTOS, L. C., CURI, R. B. Prevalência e distribuição geográfica de hemoglobinas anormais no Estado de São Paulo, Brasil. Bol. Of. Sanit Panam. v.97, n.6, p.534-545, 1984.
32. NASCIMENTO, M. L. P., GONÇALVES, M. S., GIFON, R. C. R. Hemoglobina C, hemoglobina F e anemia. A folha médica, v.94, n. 1 e 2, p.23-25, 1987.
33. OLIVEIRA, H. P. Anemias hemolíticas II - As hemoglobinopatias, as talassemias. In: _____ - Hematologia Clínica. 3.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1988. Cap.9, p.164-188.
34. PARENTE, R. M. M., Incidência de hemoglobinopatias nos doadores do banco de sangue da Santa Casa de Misericórdia de Sobral - Fortaleza 1989. Trabalho apresentado como requisito final ao III Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia, Universidade Federal do Ceará - HEMOCE.
35. RAMALHO, A. S. Talassemia minor, traço falciforme e deficiência de G6-PD : Dados de prevalência e de morbidade na região de Campinas, SP. Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemot., v.8, n.134, p.133-136, Ago-Set, 1985.
36. RAMALHO, A. S. Hemoglobina S em doadores de sangue brasileiros. Rev. Ass. Med. Brasil, v.22, n.12, p.467-468, dez., 197.
37. SAENZ, F. G. et al. Hemoglobinas anormais y Talassemias en Costa Rica, otros países de Centro América y Panamá. Bol. Of. Sanit. Panam., v.105, n.2, p.101-118, 1988.
38. SAMPAIO, Z.A., NAOUM, P.C. A base genética das hemoglobinopatias. Bol. da Soc. Bras. Hematol. Hemot., v.10, n.150, p.224-230, 1988.
39. SANTOS, M. M. S. Hemoglobinopatias na infância - Inquérito epidemiológico em creches da cidade de Fortaleza-Ceará. Fortaleza, 1987. Trabalho apresentado como requisito final ao I curso de especialização em Hematologia e Hemoterapia - Universidade Federal do Ceará - HEMOCE.
40. TAVARES NETO, J. A Hemoglobinopatia S: Um problema de saúde pública e ocupacional. Bol. Of. Sanit. Panam., v.90, n.3, p.229-237, 1981.

41. TAVARES NETO, J., BERNADES, R. Hemoglobinas anormais em doadores de sangue de Sobradinho, Distrito Federal. Rev. Bras. Anal. Clin., v.12, n.1-4, p.55-59, jan-fev, 1980.
42. TAVARES NETO, et al. Hemoglobinopatias no Distrito Federal Brasil. Rev. Soe. Bras. Med. Trop., v.19, n.1, p.13-19, 1986.
43. TOLENTINO, L.T. Ocupação do Sul do Mato Grosso antes e depois da Guerra da Tríplice Aliança. São Paulo: Fundação Escola de Sociologia e Política de São Paulo. 1986. 250p. Tese (Mestre em ciências sociais) Fundação Escola de Sociologia e Política de São Paulo. Instituição Complementar da Universidade de São Paulo, 1986.
44. TOLOI, M. R. T., PAZZIANOTO, C. R. Hemoglobinopatias em Crianças com alterações entrocitárias. Rev. Bras. Pat. Clin., v.26, n.1, p.2-5, 1990.
45. ZAGO, M. A. Hemoglobinopatias: Prevalência e vanabilidade. Rev. Paul. Med., v.104, n.6, p.300-304, 1986.