

Maria Aglaice Barboza

***Pesquisa de Hemoglobinas Anormais em Gestantes
da Maternidade Escola Assis Chateaubriand***

Fortaleza - Ceará
1996

1) APRESENTAÇÃO - Boa

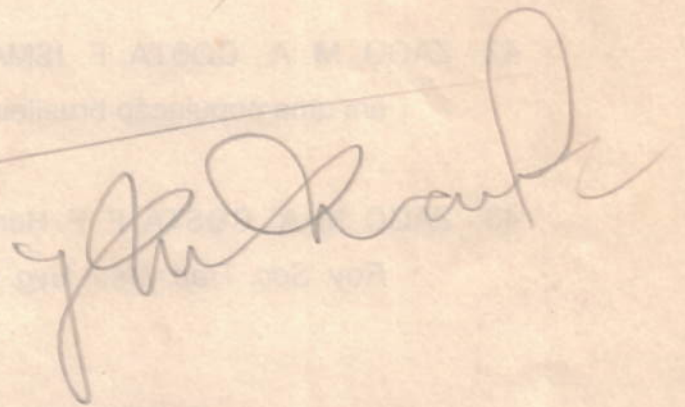
2) DE DADOS - Boa, poucos erros

3) PARTE CIENTÍFICA - Fraca. Nº de casos
muito poucos para um estudo
estatístico

4) REFERÊNCIAS - Erros, frequentes, principal-
mente nas citações no texto.

5) ÍNDICE - Erros grosseiros.

NOTA - 8 (on 10)



Maria Aglaice Barboza

Farmacêutica - Bioquímica

***Pesquisa de Hemoglobinas Anormais em Gestantes
da Maternidade Escola Assis Chateaubriand***

***Trabalho apresentado como requisito final do Curso de
Especialização em Hematologia e Hemoterapia***

**Universidade Federal do Ceará
- HEMOCE -**

**Fortaleza - Ceará
1996**

Ao Deus Criador: "A sabedoria é reflexo
da luz eterna, espelho nítido da
atividade de Deus e Imagem de sua
Bondade". Sb 7, 25.

Aos meus pais e irmãos, pelo estímulo e
carinho em todos os momentos

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José Murilo Martins, a oportunidade de ter participado do Curso de Hematologia e Hemoterapia.

A Dr^a Francisca Vânia Barreto A. F. Gomes, pela orientação científica.

A Dr^a Fátima Marques de Lima e Dr^a Rita Marinei de Vasconcelos Coelho pela valiosa orientação na parte prática.

A Dr^a Romélia Pinheiro Gonçalves minha eterna gratidão pelo apoio recebido.

A Dr^a Iêda Pereira de Souza pela orientação na análise estatística dos dados.

A Dr^a Alcínia Braga de Lima pelas palavras de incentivo.

Ao Dr. Francisco das Chagas Oliveira e Dr^a Marly Lopes Vieira Peixoto, pelo apoio prestado durante toda a coleta do material da pesquisa junto a Maternidade Escola Assis Chateaubriand.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Francisca Catarina Araújo Nunes, pela preciosa colaboração na coleta do material biológico.

A Francisca Célia de Oliveira pela colaboração na parte prática.

SUMÁRIO

RESUMO	8
INTRODUÇÃO	9
MATERIAL E MÉTODO	12
RESULTADOS	14
DISCUSSÃO	23
CONCLUSÃO	25
SUMMARY	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

***Pesquisa de Hemoglobinas Anormais em Gestantes da Maternidade
Escola Assis Chateaubriand ****

Maria Aglaice Barboza **

RESUMO

13
Hemoglobinopatias representam um importante grupo de anormalidades hereditárias, que afetam a nossa população. O objeto do presente estudo foi analisar a prevalência de hemoglobinas anormais em gestantes. As amostras foram obtidas de 364 gestantes da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, no período de Novembro (1995) a Fevereiro (1996). Os experimentos foram padronizados em trimestres do período gestacional e foram divididos em três grupos: Primeiro Trimestre (n=87), Segundo Trimestre (n=197), Terceiro Trimestre (n=80). Todas as amostras foram submetidas a separação eletrofonética da hemoglobina em preparado hemolisado de sangue periférico e teste de solubilidade. Os resultados são expressados em percentagem. Das 364 gestantes 3 exibiram hemoglobinas anormais (2 Hb AS e 1 Hb AC).

Em conclusão, nossos resultados indicam uma prevalência de 0,82% com um aumento da frequência da Hb AS.

* Trabalho apresentado como requisito final do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.

** Farmacêutica - Bioquímica

INTRODUÇÃO

Entre as diferentes patologias hereditárias transmitidas à população nativa brasileira se sobressaem as hemoglobinas anormais (21, 26). Por outro lado, as correlações entre os tipos de hemoglobinas anormais e populações tem permitido verificar o grau de penetração dessas patologias na população brasileira (4, 25).

A síntese das cadeias polipeptídicas é controlada geneticamente por dois grupos de genes. O gene estrutural, responsável pelo tipo de cadeia polipeptídica a ser sintetizada (alfa ou beta), e o gene regulador, que controla a quantidade de cada cadeia polipeptídica a ser sintetizada. O gene estrutural faz o controle qualitativo e o gene regulador o quantitativo (2, 38, 39).

Alterações a nível destes genes levam à produção de hemoglobinas anormais que são classificadas em dois grupos: Talassemias e hemoglobinas variantes (39).

A hemoglobina é formada por quatro cadeias polipeptídicas que se combinam tetrametricamente sendo duas cadeias do tipo alfa e duas do tipo beta. Cada cadeia está interligada ao grupamento heme que contém o ferro no seu interior, elemento este responsável pelo transporte de oxigênio (33).

No recém-nascido predomina a hemoglobina fetal. Esta rapidamente diminui com o progredir da idade, por uma contínua deficiência de sua produção, não atingindo na idade adulta cifras superiores a 1,5%. A hemoglobina A é característica do adulto normal, representando quase que a totalidade da hemoglobina. São ainda identificáveis aproximadamente 0,5 a 1% da hemoglobina fetal e cerca de 2% de Hb A₂. Estas são as três hemoglobinas humanas fisiológicas (2, 27).

Quando a hemoglobina A é substituída quer parcialmente (estado heterozigoto), quer totalmente (estado homozigoto), surge um quadro patológico designado por hemoglobinopatia. Portanto, hemoglobinopatia é uma entidade mórbida em que existe um defeito de constituição e concomitante modificação da molécula hemoglobínica.

Na população brasileira, foram realizados diversos estudos sobre hemoglobinas anormais tendo sido identificados principalmente as hemoglobinas S e C (18, 24).

A doença das células falciformes é a mais comum das alterações hematológicas hereditárias conhecidas no homem (20, 35). Sua distribuição é

ampla, abrangendo todos os continentes notadamente a África, América do Norte, América Latina e parte da Ásia (22). Estima-se no Brasil cerca de 4 milhões de pessoas portadoras do traço falcêmico e perto de 15 mil com a anemia falciforme (20).

Atualmente existem mais de 300 tipos diferentes de hemoglobinas anormais descritas em todo o mundo. Algumas são mais frequentes, como a Hb S, originada por uma substituição do aminoácido número seis da cadeia beta, promovendo a troca do ácido glutâmico pela valina (8, 20, 22, 25).

A hemoglobina S é frequentemente encontrada na forma de estigma, ou seja de Hb AS. O estado de homozigose ou anemia falciforme é representado por Hb SS, pois nestes casos a hemoglobina S é visivelmente predominante (6, 23). Esta anomalia é caracterizada pela tendência das hemácias assumir uma forma atípica (células afoiçadas) em condições de baixa tensão de oxigênio, ocasionando com frequência, fenômeno de anemia hemolítica grave, infartos dolorosos em vários órgãos como nos ossos, baço e pulmões que em alguns casos podem ser fatais (6).

Fisiologicamente, o processo de falcização dos eritrócitos com Hb S é provocado pela baixa tensão de oxigênio, acidose e desidratação. A falcização pode ocorrer localizadamente, como em um simples órgão ou vaso, ou pode ser difundida, como no caso hipoxia generalizada durante a anestesia (14, 20). Como há variações fisiológicas nos níveis de oxigenação tecidual e acidificação, certos órgãos apresentam maiores dificuldades no fluxo circulatório dos eritrócitos contendo Hb S. Entre esses órgãos destacam-se o baço, o fígado, onde o fluxo sanguíneo é lento, e o cérebro, o músculo, e a placenta, onde o alto grau metabólico requer mais oxigênio do sangue (20).

As talassemias são decorrentes de falhas a nível de gene regulador, de tal forma que, se a inibição ocorreu a nível de cadeia alfa, esta estará deficiente e teremos, então, a alfa talassemia. O mesmo se aplica para as outras cadeias polipeptídicas (39).

A hemoglobina C é o segundo tipo mais frequente de hemoglobinas anormais no Brasil (20). Sua prevalência média é 0,6% em nossa população no estado de heterozigose ou Hb AC (20). Nesta variante C ocorre a substituição do sexto aminoácido da cadeia beta pela lisina (25, 30).

Na gestante portadora de anemia falciforme pode ocorrer tanto complicações para a criança quanto para a mãe. As complicações mais frequentes são: abortamentos, partos prematuros, baixo peso ao nascer, precipitação de crises dolorosas, crises pulmonares e ocasionalmente a morte. Nestes casos preconiza-se

uma vez é
homozigose
e a outra
é homozigose
ou (V. rdy 9)

transfusões de sangue ou exsanguineotransfusão parcial mas para sua prevenção tem sido suficientes cuidados pré-natais que consistem da terapia com ácido fólico e ferro (18).

O objetivo do presente trabalho é verificar a prevalência de hemoglobinas anormais em gestantes da Maternidade Escola Assis Chateaubriand e deste modo, tentar conscientizá-las dessa patologia, evitando assim que gerações futuras sejam acometidas dessa doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas 364 amostras de sangue periférico de gestantes atendidas na Maternidade Escola Assis Chateaubriand, no período de ~~04~~ de Novembro de 1995 a ~~09~~ de Fevereiro de 1996. Foi elaborado uma ficha onde informações como: nome, cor, idade, período gestacional, naturalidade e outros dados foram catalogados. (ficha anexa).

Foi realizado a eletroforese em gel de ágar-amido, ^{ph}PH 8,6 e o teste de solubilidade de Itano. Em todos os procedimentos utilizamos como referencial de comparação um padrão eletrofonético AS. O teste de solubilidade é baseado na baixa solubilidade da Hb S na sua forma reduzida (deoxi - Hb S) em comparação com Hb A, Hb D e Hb F.

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

Pesquisa de hemoglobinas anormais em mulheres gestantes da Maternidade Escola Assis Chateaubriand.

Nº do Prontuário _____

Identificação da mãe _____

Idade _____ Naturalidade _____

Endereço _____

Cor: Branca () Parda () Negra ()

Tipo de cabelo: Liso () Encaracolado ()

Cor dos olhos _____

Período gestacional _____

Quantos ^Sfilho tem e se todos são normais _____

Data da coleta _____

Resultados:

1 - Eletroforese em gel de Agar Amido ^{PH}PH 8,6 _____

2 - Teste de Italo ⁿ_____

Data da realização do exame _____

RESULTADOS

As características das gestantes estão documentadas na ficha de identificação (anexada).

Das 364 amostras analisadas, evidenciamos 361 (99,18%) hemoglobina AA e 3 (0,82%) hemoglobinas anômalas (Tabela I). Destas 2 (0,55%) de Hb AS e 1 (0,27%) de Hb AC (Tabela II). ↳ falta o verbo
+ a frase

Nenhum caso de homozigoto para Hb S foi encontrado. Na tabela III observamos a distribuição dos fenótipos hemoglobínicos anormais na amostra analisada.

A tabela IV mostra a distribuição das gestantes de acordo com a procedência.

A tabela V mostra a distribuição das gestantes de acordo com o período gestacional. Das 364 (100%) gestantes 87 (23,90%) estavam no primeiro trimestre, 197 (54,12%) no segundo trimestre e 80 (21,98%) no terceiro trimestre gestacional.

A tabela VI mostra a distribuição das gestantes de acordo com a classificação racial em: Brancas 159 (43,69%), Pardas 197 (54,12%) e Negras 8 (2,20%).

A tabela VII apresenta a distribuição das gestantes de acordo com o tipo de cabelo: 146 (40,11%) cabelo liso e 218 (59,89%) cabelo encaracolado.

A tabela VIII mostra a distribuição das gestantes estudadas de acordo com o tipo de hemoglobina encontrada e o período gestacional. Das 364 gestantes 87 estavam no primeiro trimestre gestacional (todas apresentaram Hb AA), 197 no segundo trimestre (1 Hb AS e 1 Hb AC) e 80 no terceiro trimestre (1 Hb AS).

A faixa etária das gestantes situam-se entre 14 e 46 anos (Tabela IX) com um predomínio na faixa etária que varia de 21-27 anos.

A Tabela X apresenta a distribuição das gestantes estudadas de acordo com o tipo de cabelo e a classificação racial.

Os gráficos I, II, III, IV, V, VI e VII representam a distribuição das gestantes de acordo com a classificação racial, faixa etária, tipo de hemoglobina, procedência, período gestacional, tipo de cabelo e tipo de hemoglobinopatia, respectivamente.

TABELAS

TABELA I - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com o tipo de hemoglobina.

HEMOGLOBINA	GESTANTES	
	N	%
Hb AA	361	99,18
Hb Anormais	3	0,82
Total	364	100,00

TABELA II - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com o tipo de hemoglobina.

HEMOGLOBINA	GESTANTES	
	N	%
Hb AA	361	99,18
Hb AS	2	0,55
Hb AC	1	0,27
Total	364	100,00

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

TIPOS DE HEMOGLOBINOPATIAS	GESTANTES	
	N	%
AS	2	66,70
AC	1	33,30
Total	3	100,00

TABELA IV - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com a procedência.

PROCEDÊNCIA	GESTANTES	
	N	%
Capital	178	48,90
Interior	162	44,51
Outros Estados	24	6,59
Total	364	100,00

TABELA V - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com o Período Gestacional.

PERÍODO GESTACIONAL	GESTANTES	
	N	%
1º Trimestre	87	23,90
2º Trimestre	197	54,12
3º Trimestre	80	21,98
Total	364	100,00

TABELA VI - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com a classificação racial.

CLASSIFICAÇÃO RACIAL	GESTANTES	
	N	%
Branços	159	43,68
Pardos	197	54,12
Negros	8	2,20
Total	364	100,00

TABELA VII - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com o Tipo de Cabelo.

TIPO DE CABELO	GESTANTES	
	N	%
Liso	146	40,11
Encaracolado	218	59,89
Total	364	100,00

TABELA VIII - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com o Tipo de Hemoglobina e o Período Gestacional.

PERÍODO GESTACIONAL	TIPO DE HEMOGLOBINA (Hb)		
	Hb AA	Hb Anormais	TOTAL
1º Trimestre	87	0	87
2º Trimestre	195	2	197
3º Trimestre	79	1	80
Total	361	3	364

TABELA IX - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com o Tipo de Hemoglobina e a Faixa Etária.

FAIXA ETÁRIA	TIPO DE HEMOGLOBINA (Hb)		
	Hb AA	Hb Anormais	TOTAL
14-20	95*	1	96
21-27	158*	1	159
28-34	80*	1	81
35-46	28*	0	28
Total	361	3	364

* Significativo para $\alpha \leq 0,05$

TABELA X - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com o Tipo de Cabelo e a Classificação Racial.

CLASSIFICAÇÃO RACIAL	TIPO DE CABELO		TOTAL
	LISO	ENCARACOLADO	
Branços	83	76	159
Pardos	61	136	197
Negros	2	6	8
Total	146	218	364

GRÁFICOS

GRÁFICO I - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com a classificação racial.

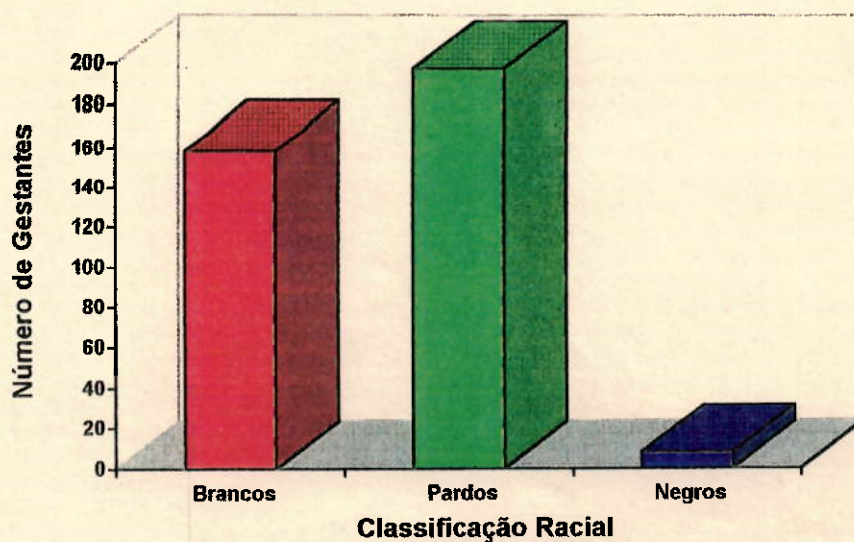


GRÁFICO II - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com a faixa etária.

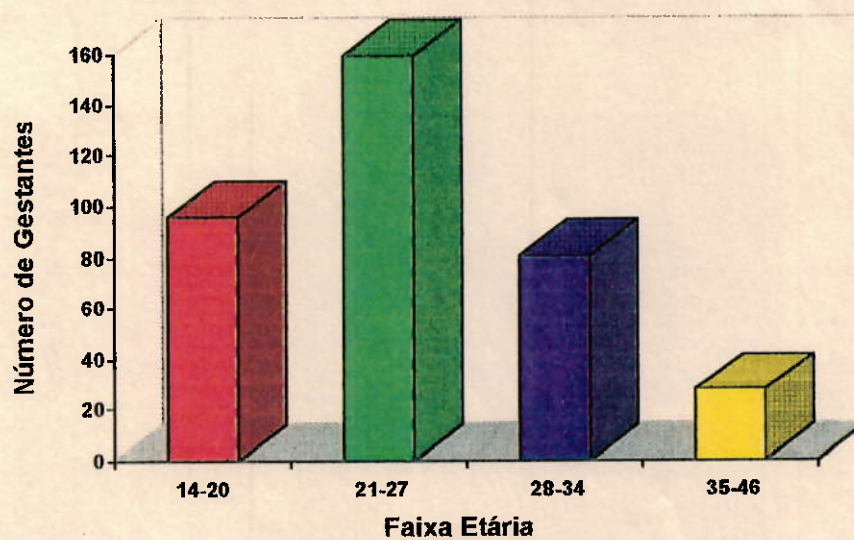


GRÁFICO III - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com o tipo de hemoglobina.

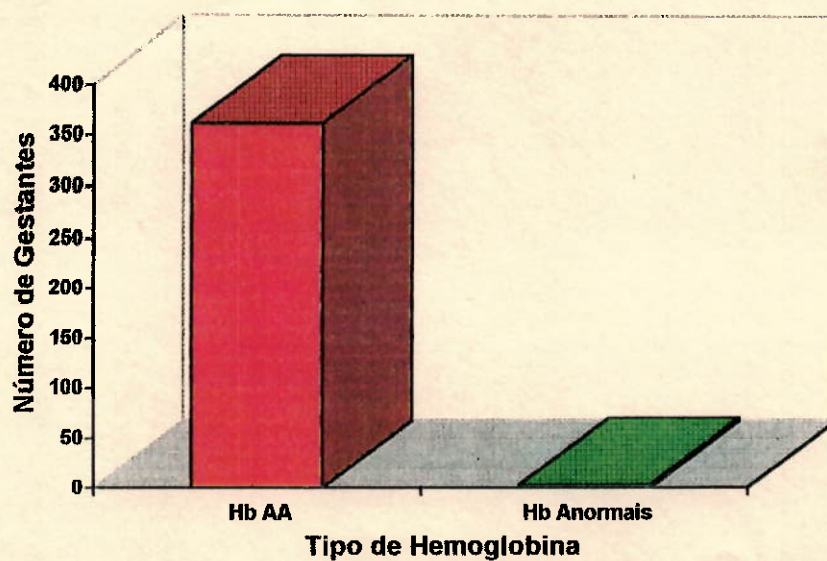


GRÁFICO IV - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com a procedência.

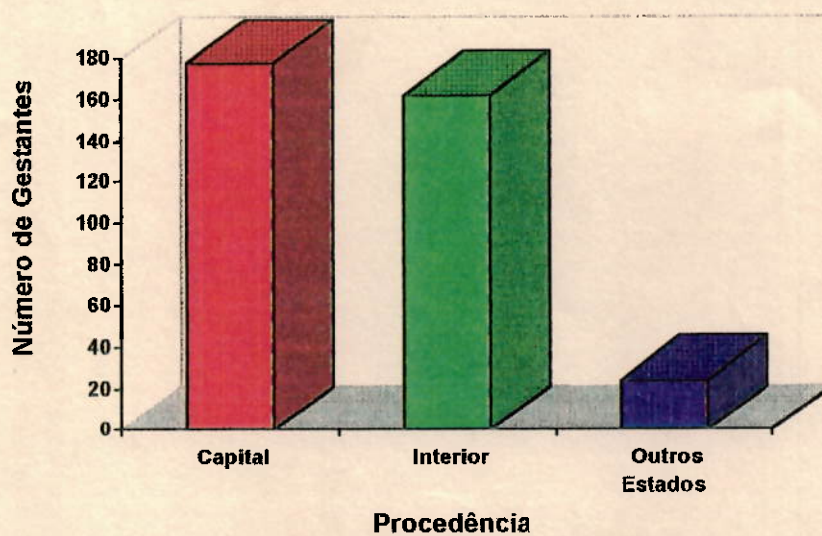


GRÁFICO V - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com o Período Gestacional.

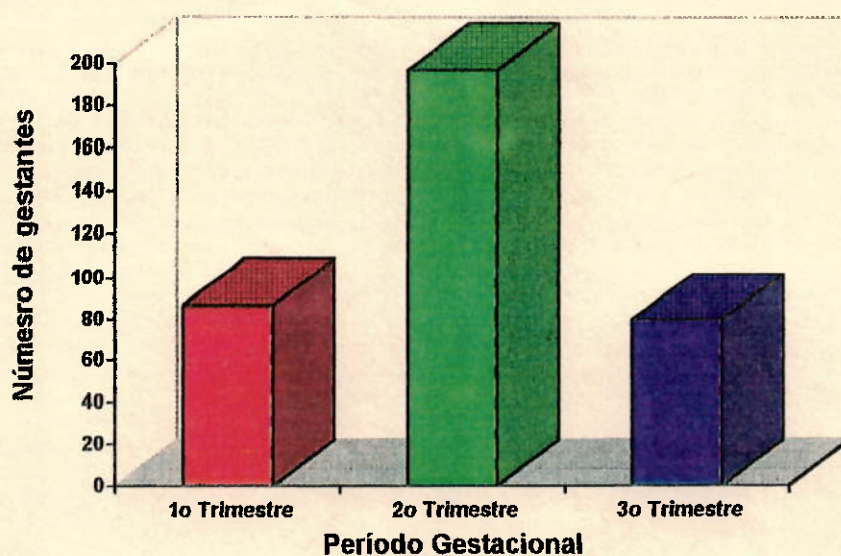


GRÁFICO VI - Distribuição das gestantes estudadas de acordo com o Tipo de Cabelo.

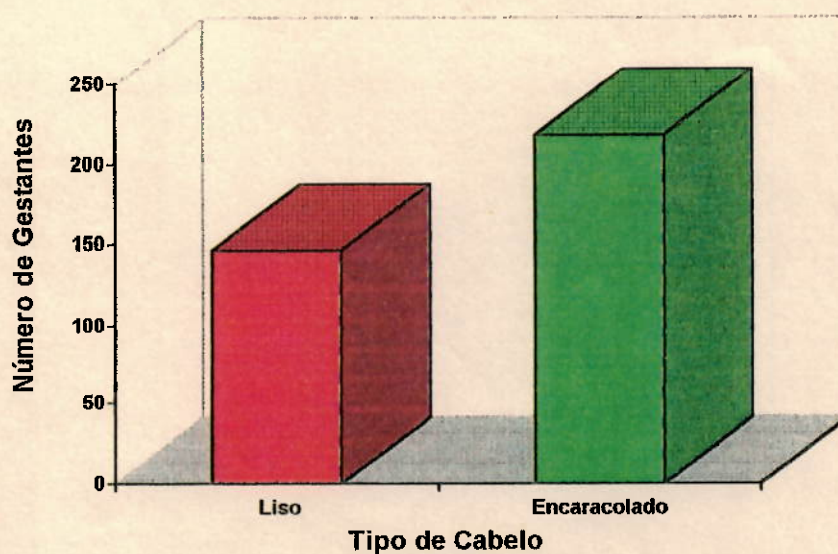
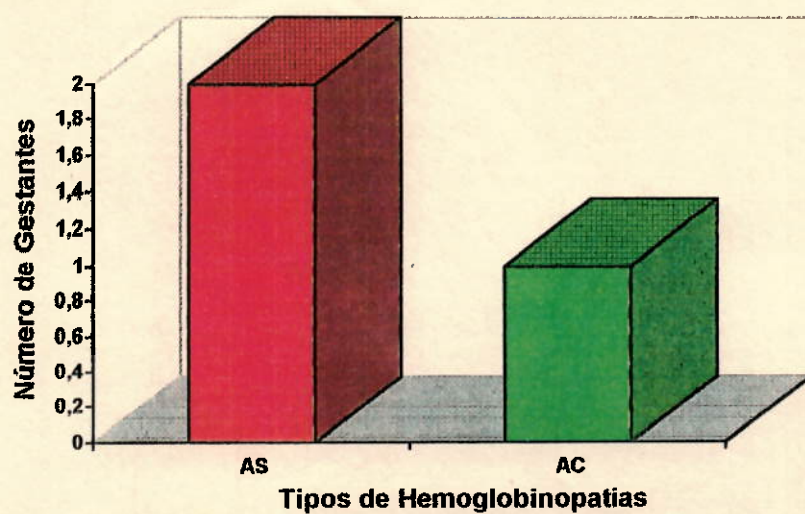


GRÁFICO VII - Distribuição dos fenótipos hemoglobínicos anormais na amostra analisada.



DISCUSSÃO

A prevalência de hemoglobinas anormais na população brasileira vem sendo estudada há muitos anos. Apesar das diferenças regionais no Brasil, predominam as hemoglobinopatias de origem africana (hemoglobinas S e C) (6).

Trabalhos realizados em algumas cidades do Brasil, referentes ao levantamento das prevalências de hemoglobinas anormais ressaltaram sua importância na saúde pública, além de obterem informações sobre os diferentes genótipos dessas proteínas (3, 22, 28).

ref? 22? — NAOUM e col. (1985) demonstraram a prevalência de hemoglobinas anormais em um grupo de indivíduos provenientes de Centros de Saúde, Escolas e Bancos de Sangue de 40 cidades. Dos 55.217 estudados, 1.703 (3,08%) apresentaram Hb anormais.

ref? ref 7 — CARDOZO, L e col (1985) pesquisando causas de anemias em gestantes da Maternidade Percy Boland de La Ciudad de Santa Cruz (Bolívia) paralelamente com possíveis presença de hemoglobinas anormais não detectou as mesmas em nenhuma amostra estudada.

ref? 13 — Trabalho realizado na cidade de Havana (Cuba) com 69.527 gestantes por IBARRA, H. G. e col (1985) demonstraram uma prevalência de 3,03% portadoras de hemoglobinas AS.

ref? 35 — Estudo feito por RUIZ, M. A. e col (1986) em sangue de cordão de recém-nascidos na cidade de Santos (São Paulo) a hemoglobina S foi a hemoglobina estrutural anormal mais observada em toda a amostra. Confirmando ser a hemoglobinopatia hereditária mais frequente em nosso meio.

ref? 6? — CAVALVANTI, J, G, B, e col (1987) realizaram estudo em uma família nordestina com o objetivo de pesquisar a presença de hemoglobina S. Constatou-se que a presença dessa hemoglobinopatia estava presente em alguns membros da família na forma heterozigota (Hb AS) tais como o avô materno, a avó paterna, ambos os pais e 3 dos filho^s do casal e apenas um membro era portador dessa hemoglobina na forma homozigoto (Hb SS).

Os indivíduos com traço falciforme (hemoglobina AS) não são anêmicas e não possuem anormalidades clínicas, no entanto, em condições de hipoxia, esses indivíduos estão sujeitos à falcização intravascular com consequente vaso-oclusão e infarto. Além disso eles são considerados responsáveis pela perpetuação da anemia falciforme (6).

Os pacientes com fenótipo hemoglobínico AC não apresentam manifestações clínicas devido a anomalia, devendo a orientação cindir-se em relação a benignidade do dado hematológico. A possibilidade de união entre portadores de fenótipo AS e AC, no entanto, é um aspecto a ser orientado pela probabilidade de aparecimento da síndrome falcêmica SC. Esta hemoglobinopatia, que apresenta manifestações similares a da anemia falciforme, tem como característica, grande incidência de retinopatia proliferativa em consequência da vaso-oclusão periférica (35).

pesq: 31
ref: 5
Pesquisa realizada nas Creches São Gabriel e Tia Júlia, situadas na cidade de Fortaleza-CE, por SANTOS, M. M. S (1987) o qual detectou 4,23% de hemoglobinas anormais. BRAGA, V. M. S (1993) mostrou uma incidência de 2,7% de hemoglobinopatias na população do Distrito V de Fortaleza-CE.

pesq: 31
ref: 10
PARENTE, R. M. M. (1989) detectou 1,74% de hemoglobinas anormais em doadores do Banco de Sangue da Santa Casa de Misericórdia de Sobral (CE). FIGUEREDO, M. F. (1994) demonstrou 2,41% de hemoglobinopatias em doadores do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará - Regional Crato. OLIVEIRA, F. C. (1995) constatou uma incidência de 2,43% de hemoglobinas anômalas em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Ceará - Regional de Iguatu.

Os nossos resultados indicam uma prevalência de 0,82% de hemoglobinopatias em gestantes atendidas na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (Tabela I).

Na tabela III constatamos uma maior frequência de Hb AS (66,70%), estando as gestantes respectivamente com 21 e 17 anos de idade, no 4º e 7º mês gestacional, pele branca e parda, sendo uma a 1ª gestação e a outra a 2ª gestação, embora na 1ª gestação tenha tido filho normal; seguida da Hb AC (33,30%) com apenas 1 gestante com 28 anos de idade no 5º mês gestacional, pele parda, sendo a 2ª gestação, tendo tido um filho normal na 1ª gestação.

Embora recentes estudos sobre a prevalência de hemoglobinopatias no Brasil já tenha mostrado sua importância em relação a saúde pública, a presente pesquisa fornece dados sobre a necessidade de um estudo de hemoglobinas anormais em gestantes. Além disso os nossos resultados sugerem ser o período neonatal o momento mais propício para o diagnóstico precoce das hemoglobinopatias hereditárias.

CONCLUSÕES

1 - A incidência de hemoglobinas anormais nas gestantes atendidas na Maternidade Escola Assis Chateaubriand foi de 0,82%.

2 - A frequência das hemoglobinas anormais foi maior da Hb AS (66,70%), seguida da hemoglobina AC (33,30%).

3 - Devido a complexidade e importância deste assunto, é indispensável a continuidade e total dedicação a esta matéria,

SUMMARY

Hemoglobinopathies to represent an important inherited abnormalities group, that affect the our population. The aim of the present study was to analyze the prevalence of abnormal hemoglobins in the pregnant. The samples were obtained from 364 pregnant from the Escola Assis Chathobriand Maternity in Fortaleza (Ceará), ^{from} of the November (1995) ^{to} the February (1996). The experiments were performed in trimesters of the pregnancy and were divided into 3 groups: first trimester (n=87), second trimester (n=197) and third trimester (n=80). All the samples were submitted to electrophoretic ^{separation} of hemoglobins in hemolysates prepared from peripheral blood and solubility test. The results are expressed in the percentage. Of the 364 pregnant 3 exhibited abnormal hemoglobins (2 Hb AS and 1 Hb AC). In conclusion, our results indicate in the prevalence of the 0,82% with in the increase of the frequency of the Hb AS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ARAÚJO, J. T. Hemoglobinas anormais em São Paulo (Métodos de Estudo, incidência). *J. Bras. Med.* v. 9, nº 11, p.1264, 1964.
- ✓ 2 - ARAÚJO, J. T., JAMRA, M. Hemoglobinas Anômalas. *Rev. Hosp. Clín.* v. 17. nº 4, p.241-242, Jul-Ago, 1962.
- 3 - ARAÚJO, J. T. Geographical distribution and incidence of hemoglobin variants in Brazil, Proc 1º Inter American Symp. Hem. Ed. T. Arends, G. Bemschi, R. J. Nagel. Kager, Basel, p. 26, 1971
- ✓ 4 - AZEVEDO, E. S. Genética e Saúde Pública no Brasil. *Rev. Bras. Pesq. Med. Biol.*, v.8, p. 307-310, 1975.
- ✓ 5 - BRAGA, V. M. S., Pesquisa de Hemoglobinas anormais na população do Distrito V de Fortaleza. Trabalho apresentado como requisito final ao curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia. HEMOCE. UFC. MEC. BID VII. Fortaleza - Ce. p. 67. 1993
- ✓ 6 - CALVACANTI, JÚNIOR, G. B. et al. Estudo de uma família portadora de hemoglobina S*. *Rev. Bras. Anal. Clín.*, v. 19, nº 4, p.77-80, 1987.
- ✓ 7 - CARDOZO, L. et al. Estudio de las causas de anemia en embarazados de la Maternidad Percy Boland de la ciudad de Santa Cruz - 1985. *Bel. Cient. CENETROP*, v. 11, nº único, p.58-76, 1985.
- ✓ 8 - CARVALHO, M. G., SOUZA, M. O., SILVA, M. B. S., CARVALHO, I. P., Hemoglobinas anormais: Frequências em indivíduos que apresentaram redução de conteúdo hemoglobínico. *Rev. Bras. Anual. Clín.* v.20, nº 4, p. 86-89, 1988.
- 9 - DEAN, J., SCHTEHTER, A. N. SICKLCE. Cell anaemia molecular and celular bases of therapeutic appreachs. *New. Engl. J. Meel.* v. 229, nº 5, p. 752-761. October, 1978.

- ✓ 10 - FIGUEREDO, M. F. Pesquisa do traço falcêmico em doadores do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará - Regional Crato. Trabalho apresentado como requisito final ao curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia. HEMOCE - UFC. Fortaleza - Ce, p.36, 1994.
- 11 - FREM, S. A. M., LORAND, I. G. H., BITTENCOURT, L. A. K., SILVEIRA, E., CARNALHAL, S. S. Manifestações tardias del rasgo falciforme. *Sangre*. v. 22, nº 1, p. 71-75, 1977.
- 12 - HERRERA, R. F. P. Presentacion y revision de caso clínico - Hemoglobinopatia - *Rev. Col. Med.* v. 32, nº 3, p.15-18, 1981.
- ✓ 13 - IBARRA, H. G. et al. Programa de prevencion de la anemia por hematies falciformes en ciudad de la Habana. *Rev. Cub. Ped*, v. 6, nº 58, p. 679-683, 1986.
- ✓ 14 - LEACHMANN, R. D., MILLER, W. T., ATIAS, J. M. Sickle cell trait emplacat eal byssickle cell thnombi after open herat surgery. *Amer. Heart. J.* v. 74, nº 2, p. 268-270, August, 1967.
- 15 - 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. Par. Clín.* v.21, nº 2, p. 43-45, 1985.
- 16 - MARINHO, H. M. & PEREIRA, J. M. Hematologia In: Hemoglobinopatias, MARINHO, H. M. São Paulo. Ed. Sarvier, 1984, cap 5, p. 37-38, 328.
- 17 - MORAIS, J. F. Incidência de Hemoglonopatias em doadores de sangue do HEMOCE, Comunicação Pessoal.
- ✓ 18 - NAOUM, P. C. Diagnóstico das Hemoglobiopatias. São Paulo, Ed. Sarvier, p. 242, 1987.
- 19 - NAOUM, P. C. Diagnóstico Laboratorial das Hemoglobiopatias. *Rev. Bras. de Patol. Clin.* v. 18, p. 12-20, 1982.

- ✓ 20 - NAOUM, P. C. Eletroforese Técnicas e Diagnósticos. São Paulo, Ed. Santos, p. 174, 1990.
- ✓ 21 - NAOUM, P. C. Anemias imigrantes. Origem das anemias hereditárias no Brasil. *Ciência Hoje*. v. 3, p. 58-64, 1984.
- ✓ 22 - NAOUM, P. C. ÂNGELO, J. L., BRANDÃO, A. C. et al. Detecção e conscientização de portadores de Hemoglobinopatias nas regiões de São José do Rio Preto e Presidente Prudente, São Paulo. *Rev. Saúde. Publ. S. P.* v. 19, nº 4, p. 365-371, Agosto, 1985.
- ✓ 23 - NAOUM, P. C. CARLOS DE MATTOS, L. CHALELA, C. R. VEZONO, M. M. Manual Técnico para detecção das Hemoglobinopatias frequentes. *Rev. Bras. Patol. Clín.* v. 18, p. 155-162, 1982.
- ✓ 24 - NAOUM, P. C., DOMINGOS, C. R. B. MAZZIERO, P. A., CARTILHO, E. M. GOMES, C. T. Hemoglobinopatias no Brasil. *Bol. Soc. Bras. Hematol.* v. 8, nº 141, p. 180-188, Set-Out, 1986.
- ✓ 25 - NAOUM, P. C., DOMINGOS, C. R. B., FILHO, F. A., CASTELHO, E. M., MAZZIERO, P. A., GOMES, C. T. E. COLS. "Você tem anemia hereditária?" Resultado de programa de conscientização e detecção de hemoglobinas anormais em escolares de São José do Rio Preto, S. P. Brasil. *Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemat.* v. 9, nº 143, p. 20-29, Jan-Mar, 1987.
- ✓ 26 - NAOUM, P. C., FIRMINO, A. F., FENARI, F. MOREIRA, H. W. SAMPAIO, Z. A. Hemoglobinas anormais no Brasil: Prevalência e distribuição geográfica. *Rev. Bras. Patol. Clin.* v. 23, nº 3, p. 68-79, 1987.
- ✓ 27 - NAOUM, P. C., MATTOS, L. C., CHALELA, C. R., VEZANO, M. M. Manual Técnico para detecção de hemoglobinopatias frequentes. São José do Rio Preto: Univ. Est. Paul. "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências, letras e Ciências Exatas. s. d. p. 30.

- 28 - NAOUM, P. C., MATTOS, L. C. e CURI, P. R. Prevalência e distribuição geográfica de hemoglobinas anormais no Estado de São Paulo. *Biol. of Sanit. Panam.* v. 97, p. 534-547, 1984.
- ✓ 29 - OLIVEIRA, F. C. Pesquisa de Hemoglobinas Anormais em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará - Regional de Iguatu. Trabalho apresentado como requisito final ao curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia. HEMOCE - UFC. Fortaleza - Ce, p.30, 1995
- ✓ 30 - PANTALIÃO, S. M., MEDEIROS, J. G. G., NUMESMAIA, H. G. S., VIEIRA, J. Triagem de hemoglobinopatias estruturais em recém-nascidos de João Pessoa - PB. *Rev. Bras. Pat. Clin.* v. 29, nº 1, Jan-Fev-Mar, 1993.
- ✓ 31 - PARENTE, R. M. M. Incidência de hemoglobinopatias nos doadores do Banco de Sangue da Santa Casa de Misericórdia de Sobral. Trabalho apresentado como requisito final ao curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia. HEMOCE - UFC. Fortaleza - Ce, 1989
- 32 - RAMALHO, A. S. As hemoglobinopatias hereditárias de importância médica no Brasil. Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, 1983.
- ✓ 33 - RAMALHO, A. S. Reconhecimento Laboratorial das Hemoglobinopatias Hereditárias. *Rev. Bras. Patol. Clin.* v.16, nº 1, p. 1-11, 1980.
- 34 - RAMALHO, A. S. Unidade de Hemoglobinopatias Hereditárias. *Atualidades Médicas*, v. 13, p. 11-20, 1978.
- ✓ 35 - RUIZ, M. A., GUERRA, C. C., NAOUM, P. C. Detecção de hemoglobinas anormais em sangue de cordão de recém-nascidos na cidade de Santos, São Paulo, através de eletroforese em gel de ágar de amato. *Bol S. P.*, v. 8, nº 137, p. 8-13, 1986.
- 36 - SALZANO, F. M. FREIRE - MAIA, N. Problemas in Human Biology. A study of Brazilian Populations. Detroit, Wayne State University Press, 1970.

✓ 37 - SANTOS, R. M. M. Hemoglobinopatias na infância - Inquérito epidemiológico em creches da cidade de Fortaleza - Ce. Trabalho apresentado como requisito final ao curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia. HEMOCE - UFC. Fortaleza - Ce, 1987

✓ 38 - TAVARES NETO, J. A. Hemoglobinopatias, um problema de Saúde Pública e Ocupacional. *Bol. de la Oficina Sanitária Panamericana*. v. 90, nº 3, p. 229-238, 1981.

✓ 39 - TOLOI, M. R. T. PAZZIAOTO, C. R. Hemoglobinopatias em crianças com alterações eritrocitárias. *Rev. Bras. Pat. Clin.* v. 26, nº 1, p. 2-4, 1990.

40 - TONDO, C. V., SALZANO, F. M. Abnormal hemoglobins in a Brazilian negro population. *Amer. j. Hum. Genet.* v. 14, p. 401-409, 1962.

41 - WINTROBE, M. M. G. R., BOGES, D. R., BITHELL, T. C., ATHENS, J. W. IDERSTER, J. Hematologia Clínica 4ª Edição, Buenos Aires, *Intermédia*, v. 1, 1979.

42 - ZAGO, M. A., COSTA, F. ISMAL, S., BOTTUNA. Enfermidade drepanocíticos em uma população brasileira. *Sangre*. v. 28, nº 3, p. 191, 1993

43 - ZAGO, M. A., COSTA, F. F. Hereditary Haemoglobin Disorders in Brazil. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* v. 79, nº 3, p. 385-388, 1985.