UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICA E TOXICOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ – HEMOCE

PREVALÊNCIA DE HEMOGLOBINAS ANORMAIS EM GESTANTES DO HOSPITAL E MATERNIDADE DR. CÉSAR CALLS

Andreína Fontenele Teixeira

Fortaleza – Ceará
2000

NewsLab, 2001, 9(46)

Hematologia

Prevalência de Hemoglobinas Anormais em Gestantes do Hospital e Maternidade Dr. César Calls – Fortaleza - CE

Andreína Fontenele Teixeira[1], Alcínia Braga de Lima[2], Vânia Barreto AF Gomes[3]

1 – Farmacêutica Bioquímica, aluna do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia/UFC

2 – Professora do Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas/FFOE/UFC

3 – Professora Coordenadora do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia/UFC

Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará - HEMOCE

Resumo

A população brasileira, reconhecidamente miscigenada, devido às características de nossa colonização e aos processos migratórios e imigratórios, apresenta genes para as hemoglobinas anormais com freqüências variáveis, e influenciados por seus grupos raciais formadores. O objeto do presente estudo foi analisar a prevalência de hemoglobinas anormais em gestantes. As amostras foram obtidas de 300 gestantes do Hospital e Maternidade Dr. César Calls, no período de 18 de outubro de 1999 à 6 de janeiro de 2000. Utilizamos como metodologia a eletroforese em gel de ágar ámido pH 8,6 e o teste de solubilidade de Itano. Foram encontradas 11 (3,67%) hemoglobinas anormais, destas 9 (3%) são Hb AS e 2 (0,66%) são Hb AC. A distribuição racial demonstrou que 80% das gestantes eram pardas, 13,67% brancas e 6,33% negras. A análise estatística dos dados apresentou relação de dependência entre as variáveis classificação racial e tipo de hemoglobina. Estes resultados demostram a relevância da detecção de portadores destas alterações genéticas e de sua importância para a saúde pública, pois representam fonte de novos heterozigotos e de possíveis homozigotos.

Palavras-chave: Hemoglobinopatias, hemoglobinas anormais, hemoglobinas AS e AC, hemoglobinas anormais em gestantes

Summary

The Brazilian population, renowned for being of highly mixed ethnicity, due to the characteristics of our colonisation, and to processes of migration and immigration, demonstrates genes for abnormal hemoglobins with variable frequency, influenced by their racially formative group. The aim of the present study was to analyse the predominance of abnormal hemoglobins in pregnant women. The samples were obtained from 300 pregnant women at the Dr. César Calls Maternity Hospital, in the period between 18th October 1999 and 6th January 2000. As a methodology, we used electrophoresis in amide agar gel at pH 8.6 and the Ithane solubility test. The findings showed 11 (3.67%) abnormal hemoglobins, of which 9 (3%) were Hb AS and 2 (0.66%) Hb AC. The racial breakdown showed that 80% of pregnant women were mulatto, 13.67% white and 6.33% black. The statistical data analysis showed a dependent relation between the variables racial group and type of hemoglobin. These results demonstrate the relevance of detection of carriers of these genetic alterations and of their importance in public health, as the represent the source of new heterozygotes and possible homozygotes.

PREVALÊNCIA DE HEMOGLOBINAS ANORMAIS EM CRIANÇAS DA COMUNIDADE INDÍGENA POTIGUARA EM CRATEÚS – CE

Introdução: As hemoglobinopatias são as doenças hereditárias de maior freqüência na população. A hemoglobina anormal mais comum é a S, seguida da C. As hemoglobinas anormais são resultado de uma alteração na sua estrutura química que é, geralmente, a substituição de um aminoácido por outro na suas cadeias alfa, beta, gama ou delta o que determinam alteração na sua função precípua de transporte e liberação do oxigênio. No presente trabalho investigamos o perfil eletroforético da hemoglobina em indivíduos de uma comunidade indígena. No Ceará temos várias comunidades indígenas, algumas miscigenadas, o que pode levar ao aparecimento de doenças genéticas que não são comumente encontradas entre os índios. Estudamos a comunidade indígena Potiguara, que é miscigenada e está situada em Crateús, a 365 km de Fortaleza – CE, que não fala mais o tupi-guarani como língua corrente e se comunicam perfeitamente em português. O objetivo geral foi avaliar a prevalência de hemoglobinas anormais em crianças escolares dessa comunidade.

Materiais e Métodos: Foi realizado eletroforese em ágar-amido em pH alcalino. Havendo alteração é realizado o teste de solubilidade (Itano), e depois a confirmação pelo método de HPLC.

Resultados: Foram estudadas 100 crianças na faixa etária de 6 a 11 anos, sendo 57 meninos e 43 meninas. Não foi encontrada Hb S nas amostras analisadas e a única Hb anormal encontrada foi a HbAC, que é do sexo feminino.

Conclusão: Os resultados encontrados demonstraram que mesmo com a miscigenação na comunidade isso não fez com que aparecessem outras Hb anormais considerando que no Ceará a prevalência de portadores de Hb S é em torno de 3%.

Palavras-chave: hemoglobina anormal, indígenas, eletroforese

AUTORES: Rita Marinei de Vasconcelos Coelho
Fatima Marques de Lima
Francisca Vania Barreto Aguiar Ferreira Gomes
Maria da Silva Pitombeira
Luciene Pimentel Souto de França
Luciana Menezes de Oliveira

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICA E TOXICOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ – HEMOCE

PREVALÊNCIA DE HEMOGLOBINAS ANORMAIS EM GESTANTES DO HOSPITAL E MATERNIDADE DR. CÉSAR CALLS

Andreína Fontenele Teixeira

Trabalho apresentado como requisito final ao XIV Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.

ORIENTADORAS:

Dra. Francisca Vânia Barreto A. F. Gomes
Diretora de Ensino e Pesquisa do HEMOCE.

Dra. Alcínia Braga de Lima
Profª. do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas CCS/UFC.

Fortaleza – Ceará
2000

AGRADECIMENTOS

À Dra. Francisca Vânia Barreto A. F. Gomes, pela orientação e incentivo dada na execução deste trabalho.

À Dra. Alcínia Braga de Lima, pela amizade e valiosa orientação no decorrer de todo trabalho.

Às Dras. Fátima Marques Barros de Lima e Rita Marinei de Vasconcelos Coelho, pelo incentivo e apoio técnico-científico ao longo de todo o trabalho.

À Dra. Francy Maciel, pelo apoio prestado durante toda a coleta do material da pesquisa junto ao Hospital e Maternidade Dr. César Calls.

Aos professores, pela gama de conhecimentos e experiência transmitidas.

Aos profissionais do HEMOCE pela colaboração no decorrer deste trabalho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Deus, pelo dom da vida.

Aos meus pais que sempre acreditaram em mim e apostaram nos meus ideais.

Ao Pedro, pelo carinho e apoio.

À Andréa, pela amizade, companhia e solidariedade manifestada.

Ao meu amigo Leonardo , pelo incentivo e valiosa ajuda para realização deste trabalho.

Aos companheiros e amigos do curso: Analice, Andréa Bitu, Carlos, Cristian, Eliana, Eliene, Herene, Fernanda, Jezabel, Luciano, Lucília, Mônica e Paulo Germano.

"O que for a profundeza do teu ser, assim será teu desejo.
O que for o teu desejo, assim será tua vontade.
O que for a tua vontade, assim serão teus atos.
O que forem teus atos, assim será teu destino."

Brihadaranyaka Upanishad IV, 4.5

SUMÁRIO

RESUMO

1. INTRODUÇÃO..... 08
2. MATERIAL E MÉTODOS..... 15
3. RESULTADOS..... 18
4. DISCUSSÃO.....31
5. CONCLUSÃO..... 35

ABSTRACT..... 36

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....37

Prevalência de Hemoglobinas Anormais em Gestantes do Hospital e Maternidade Dr. César Calls

Andreína Fontenele Teixeira.

RESUMO

A população brasileira, reconhecidamente muito miscigenada, devido às características de nossa colonização, e aos processos migratórios e imigratórios, apresenta genes para as hemoglobinas anormais com freqüências variáveis, e influenciados por seus grupos raciais formadores. O objeto do presente estudo foi analisar a prevalência de hemoglobinas anormais em gestantes. As amostras foram obtidas de 300 gestantes do Hospital e Maternidade Dr. César Calls, no período de 18 de outubro de 1999 à 6 de janeiro de 2000. Utilizamos como metodologia, a eletroforese em gel de ágar ámido pH 8,6 e o teste de solubilidade de Itano. Foram encontradas 11 (3,67%) hemoglobinas anormais, destas 9 (3%) são Hb AS e 2 (0,66%) são Hb AC. A distribuição racial demonstrou que 80% das gestantes eram pardas, 13,67% brancas e 6,33% negras. A análise estatística dos dados apresentou relação de dependência entre as variáveis classificação racial e tipo de hemoglobina. Estes resultados demostram a relevância da detecção de portadores destas alterações genéticas e de sua importância para a saúde pública, pois representam fonte de novos heterozigotos e de possíveis homozigotos.

1. INTRODUÇÃO

A população brasileira, caracteriza-se, em geral, por apresentar grande heterogeneidade genética, derivada da contribuição que lhes deram os seus grupos raciais de si, também já muito diversificados e dos diferentes graus que estes se intercruzaram nas varias regiões do país(26).

A investigação em torno das hemoglobinopatias em um país tem importância clínica por contribuir para o maior conhecimento das enfermidades hemolíticas e de algumas síndromes patológicas. É de grande valia para o estudo genético, servindo como marcadores indeléveis", identificando indivíduos e famílias, e tem interesse antropológico porque podem dar informações sobre a composição étnica do pais e a influência migratória que esta tenha sofrido (41,3).

Entre as diferentes patologias hereditárias, transmitidas a população nativa brasileira, e posteriormente absorvidas pelos descendentes de uma população que se miscigena, sobressaem as hemoglobinas anormais (26).

A hemoglobina é uma proteína conjugada, formada por quatro grupos heme, de estrutura porfirinica, cada um contendo um átomo de ferro bivalente, ligados a parte protéica da molécula, a globina. Este metal é o responsável pelo transporte de oxigênio. A molécula de globina é composta por quatro cadeias de aminoácidos, que são controladas geneticamente por um ou mais genes estruturais, (50) e se encontram organizadas estruturalmente de acordo com as combinações de suas cadeias polipeptídicas. Duas são denominadas alfa (alfa e zeta) e duas do tipo beta (beta, delta, épsilon e gama), com 141 e146 resíduos de aminoácidos, respectivamente, dando origem as hemoglobinas (Hb) humanas fisiológicas, que são: Hb A1 ($\alpha 2\ \beta 2$), Hb A2 ($\alpha 2\ \delta 2$) e a hemoglobina fetal ($\alpha 2\ \gamma 2$) e suas concentrações estão definidas em um indivíduo normal, 96-98%, 2-

3,5% e 0-1,0% respectivamente. Existem também outros tipos de hemoglobinas, como Hb S, Hb C, Hb D, Hb E, dentre outras (2, 7, 23, 25, 45, 47).

As hemoglobinas anormais podem ser classificadas em dois grupos: talassemias e hemoglobinas variantes. As talassemias são decorrentes de alterações nos genes reguladores da produção de moléculas de globina, que conduzem a um defeito quantitativo das cadeias polipeptídicas. A mais freqüente em nosso meio são as beta talassemias heterozigóticas.(25, 27).

As hemoglobinas variantes são decorrentes de falhas no gene estrutural onde há a substituição de um determinado aminoácido por outro de características diferentes, representando um defeito qualitativo das cadeias polipeptídicas. Essas substituições podem ser facilmente diagnosticadas por eletroforese se a troca de aminoácidos envolve cargas diferentes. Entretanto, muitas variantes são obtidas por substituições de aminoácidos com cargas similares e nesses casos, o diagnóstico eletroforético é prejudicado.(25, 27, 17, 30, 46)

Atualmente, mais de seiscentas hemoglobinas anômalas são conhecidas. Da mesma forma, já foram descritas várias dezenas de síndromes talassêmicas. Apesar disso, apenas duas hemoglobinopatias estruturais (as hemoglobinas S e C), que na forma heterozigótica são encontradas em 6% e 1%, respectivamente nos negróides brasileiros e uma hemoglobinopatia por deficiência de síntese (talassemia beta), cuja a freqüência atinge 1% dos caucasóides paulistas, são estas que proporcionam maior interesse médico no Brasil.(35)

A hemoglobinas S é uma mutante da hemoglobinas A, e se origina da substituição do 6° aminoácido da cadeia β, o ácido glutâmico, pela valina(27, 34). Pode ser encontrada em três formas diferentes: forma heterozigótica (Hb AS), forma homozigóticas (Hb SS), formas duplas heterozigóticas em que existem associações com outras anormalidades estruturais (Hb SC, Hb SD, Hb

SE, etc.) ou com transtornos de síntese de cadeia (HbS - talassemia beta, HbS - talassemia alfa).(28, 8)

A hemoglobinas S tem uma ampla distribuição mundial, tendo maior prevalência na África, América do Norte e América Latina. Estima-se no Brasil cerca de quatro milhões de pessoas portadoras do traço falciforme (Hb AS) e perto de trinta mil com a forma grave, incluindo anemia falciforme, doença de Hb SC e interação entre Hb S e talassemia beta.(8, 28)

Os heterozigotos do gene da hemoglobina S, portadores do traço falciforme ou estigma siclêmico, apresentam um percentual de hemoglobinas anômalas que varia de 22 a 45% da hemoglobinas total (12, 36). Habitualmente, são assintomáticos e o exame físico é normal, porém quando expostos a baixas tensões de oxigênio e à redução do pH plasmático, o resultado é uma falcização intravascular dos eritrócitos, por conta da gelificação da hemoglobina nestas condições (4, 36, 16, 24). Porém, algumas alterações clínicas (mesmo em condições normais) já foram constatados e atribuídas ao traço falcêmico, sobretudo casos de hematúria, hipostenúria, alterações ósseas e neurológicas idiopáticas (37,39). Neste ponto também mencionamos os riscos de hipoxemia local ou geral desse indivíduos, quando expostos a vários agentes anestésicos (22).

Os exames laboratoriais de rotina desses indivíduos são normais e geralmente esta alteração só é detectada em técnicas de eletroforese, teste de solubilidade e teste de falcização dos eritrócitos (26).

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. Estes são, geralmente, diagnosticados clinicamente nos primeiros anos de vida, face ao grave quadro clínico destes.(4, 19, 26).

A associação gravídica tende a acentuar as peculiaridade da anemia falciforme, como a complicá-la. Por outro lado, mais do que as demais hemoglobinopatias, cresce o risco fetal.(13)

Com relação ao risco materno, observa-se uma acentuação da anemia, como resultado do aumento do volume plasmático (hemodiluição). São mais freqüentes as crises falciforme, com risco de embolias ósseas, infeções associadas a fenomenologia pulmonares exteriorizada por processos de enfartamento no seguimento da seqüestração de drepanócito. Há que contar, enfim, com a possibilidade de quadros de insuficiência cardíaca congestiva, como degestose hipertensiva.(13)

Já no risco fetal, há uma elevação na incidência de abortamentos, seja por morte fetal, ou na decorrência da prematuridade e crescimento intra-uterino retardado. Nestes casos, preconiza-se transfusões de sangue ou exsanguíneo-tranfusão e para sua prevenção tem sido suficientes cuidados pré-natais que consistem da terapia com ácido fólico e ferro.(13)

Nas gestantes portadoras do traço falcêmico, salvo a uma maior incidência de abortamento e de bacteriúria, referidas por algumas, não subsistem riscos maiores. Seria necessário que o cônjuge fosse avaliado, para que medidas fossem tomadas por estes com relação ao feto.(13)

A segunda hemoglobina mais freqüente em nosso meio é a Hb C, é resultado da troca do ácido glutâmico pela lisina, na sexta posição da cadeia beta. Esta permuta faz com que ocorra uma mobilidade eletroforética mais lenta em pH alcalino.(4, 19, 26, 31) É freqüente entre povos da África, onde a prevalência da heterozigose para Hb C (Hb AC) alcança 30% da população.(4)

Em seus eritrócitos ocorre a formação de cristais intra-eritrocitários, são mais rígidos que os normais e portanto tem vida média diminuída. Os principais achados no esfregaço periférico são hemácias em alvo e microesferócitos. Clinicamente, os portadores heterozigotos (Hb AC), são assintomáticos e os homozigotos (Hb CC) podem ser normais ou apresentar sinais e sintomas tais como: esplenomegalia, icterícia, anemia, fraqueza, desconforto abdominal, etc.(4, 26)

A associação entre a Hb C e a Hb S é bem freqüente e a sintomatologia clínica resultante é menos intensa do que nos casos de anemia falciforme; apresentam, às vezes crises dolorosas, porém relativamente mais moderadas naquelas verificadas na anemia falciforme.(1)

O diagnóstico é feito pelo achado no sangue periférico de hemácias em alvo e reduzido número de falciformes; o teste de falcização é, contudo, positivo devido à Hb S. Nestas associações a esplenomegalia poderá estar presentes na maioria dos casos. A eletroforese de hemoglobina demonstra presença de uma fração com mesma possibilidade da Hb A_2, porém a eletroforese em ágar diferencia estas duas hemoglobinas, pois a Hb C continua próxima do local de aplicação e a Hb A_2 corre junto com a Hb A.(1)

As hemoglobinopatias S e C são características dos povos africanos, enquanto que as talassemias são características dos povos do mediterrâneo. Como no Brasil tivemos diversas origens raciais, além dos europeus que aqui se fixaram no período colonial, de origem predominantemente portuguesa, recebemos os negros africanos, provenientes da Angola, Congo e Nigéria que vieram com o ciclo da cana-de-açúcar, desta forma, é fácil explicar à grande freqüência destes defeitos hereditários da hemoglobinas. Desse modo, a distribuição desses genes anormais pode ser explicadas conforme a região colonizada e a procedência de seus colonizadores.(30, 36, 49)

No Nordeste a miscigenação ocorreu entre africanos portugueses e índios.(36) No Ceará não houve a presença marcante de uma raça (negra , índios e branca) que representasse grande contribuição no nosso povoamento. Entre os brancos que contribuíram para a nossa miscigenação estão, além dos portugueses, os holandeses (invasões holandesas) e os franceses (expedição francesa).(32)

Desta forma, na América Latina, onde a frequência destas hemoglobinas é relativamente alta, já existem programas de detecção de hemoglobinas anormais. Um dos que mais se destacam na detecção, tratamento e aconselhamento genético de indivíduos portadores da Hb S é aquele existente na Jamaica desde de 1952. Vale salientar que esse serviço é oferecido, principalmente , em Hospitais Universitários e sua eficiência o torna um dos serviços mais bem documentados do mundo.(34)

Nos Estados Unidos da América, a partir de 1970, com o propósito de oferecer medidas profiláticas e informações às famílias sobre a condição presente é que foram instituídas leis estaduais que tornam obrigatória a triagem, em recém-nascidos, em pré-escolares, mulheres grávidas, casais em exames pré-nupciais, internos de instituições penais ou combinações deste grupos.(9)

No Brasil, segundo a portaria n°1376, de 19 de novembro de 1993 do Ministério da Saúde recomenda a realização de testes para detecção de hemoglobinas anormais nos Hemocentros.(36, 37)

Atualmente, o controle das hemoglobinopatias somente tem sido possível por meio do aconselhamento genético e diagnóstico precoce.(40)

O aconselhamento genético consiste em um processo de comunicação do qual, os pacientes sob risco de uma doença hereditária, são informados sobre as conseqüências da condição, a probabilidade ou risco de desenvolve-la ou transmiti-la e as opções pelas quais pode ser prevenidas ou melhoradas.(40)

As inovadoras conquistas médicas e as promessas da engenharia genética, ainda nos dá a esperança de um tratamento mais eficiente para essas doenças no futuro.(38)

O presente trabalho tem como objetivo investigar a prevalência de hemoglobinas anormais em gestante do Hospital e Maternidade Dr. César Calls e deste modo, tentar detectar portadores desta alterações genéticas, que representam fonte de novos heterozigotos e de possíveis homozigotos, com o intuito de evitar que gerações futuras sejam acometidas dessa doença.

2. Material e Métodos

Foram estudados 300 amostras de sangue periféricos de gestantes atendidas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls, colhidas no período compreendido entre 18 de outubro de1999 a 6 de janeiro de 2000.

A obtenção das amostras foi feita através de punção venosa, utilizando como anti-coagulante EDTA à 10%, 1 gota para cada 3 ml de sangue. As referidas amostram eram mantidas sob refrigeração à temperatura de 4°C, e transportadas sob condições adequadas. Foram analisadas no laboratório de hemoglobinas do HEMOCE, em Fortaleza, num período máximo de 8 dias.

A cada amostra acompanhava uma ficha de identificação da gestante e suas características raciais. (ficha anexa)

Inicialmente, as amostras foram submetidas à eletroforese em ágar ámido pH 8,6. Em todos os procedimentos foram utilizado um padrão (Hb AS) como referencial de comparação. As amostras que demostraram mobilidade eletroforética idêntico a Hb S, foram posteriormente confirmadas pelo teste de solubilidade de Itano(25), o qual se baseia na baixa solubilidade da HbS na sua forma reduzida (deoxi-Hb S) em comparação com as outras hemoglobinas.

Soluções tampões utilizadas:

1. Tampão para os compartimentos eletrolíticos

a) Tampão Borato pH 8,6 (solução estoque)

Ácido bórico.....18,6 g

Hidróxido de sódio.....3,4 g

Água destilada q.s.p.....10,9 l

b) Tampão Borato pH 8,6 (solução trabalho)

Solução estoque.....125 ml

Água destilada .....500 ml

2. Tampão para preparação do gel

a) Tampão Tris- EDTA- Borato pH 8,6 (solução estoque)

Tris- hidroximetil-aminometano.....10,2 g

Ácido etileno-diamino-tetracético.....0,6 g

Ácido bórico.....3,2 g

Água destilada q.s.p.....1,0 l

b) Tampão Tris- EDTA- Borato pH 8,6 (solução trabalho)

Tampão Tris-EDTA-Borato.....4,0 ml

Água destilada q.s.p.....40,0 ml

3) Composição do gel

Bacto-ágar (Merck).....0,3 g

Amido (0,6g de maisena® e 0,6 g de arrozina®)1,2 g

As amostras foram aplicadas no gel, após terem sido previamente hemolisadas (20 microlitros de sangue total + 20 microlitros de solução de saponina a 1%) posteriormente, foi conduzida na à cuba eletroforética que continha em cada uma dos compartimentos eletrolíticos da cuba (200 ml de tampão borato pH 8,6), em seguida fizemos conexões entre as mesmas e os compartimentos, usando perfex®, em substituição ao triplo papel de filtro (Whatman), este sistema foi submetido a corrente elétrica de 355 mA por 45 minutos, o que leva à corrida eletroforética das hemoglobinas.

Na análise estatística dos dados foi utilizado o teste do x^2.

Para propósito de significância estatística o α foi fixado em 5%.

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

Pesquisa de hemoglobinas anormais em mulheres gestantes do Hospital e Maternidade César Calls.

Nº da amostra _____

Nome:_____

Idade: _____ Naturalidade: _____

Endereço: _____

Profissão: _____

CARACTERÍSTICAS RACIAIS

Cor da Pele: _____ Tipo de Cabelo: _____

Formato do nariz: _____

Período gestacional: _____

Quantos filhos tem e se todos são normais: _____

_____

RESULTADOS

1 - Eletroforese em gel de ágar-amido, pH 8,6: _____

_____

2 - Teste de Itano: _____

_____

Data de realização do exame: _____/_____/_____

3. RESULTADOS

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

Foram analisadas 300 amostras de sangue das gestantes atendidas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls, onde evidenciamos 289 (96,33%) de hemoglobinas AA e 11 (3,67%) hemoglobinas anormais (Tabela 1 e Gráfico 1), destas 9 (3%) são Hb AS e 2 (0,67%) são Hb AC (Tabela 2 e Gráfico 2).

Não foi encontrado nenhum caso de homozigotos para hemoglobina S, nem portadores de talassemias. Na tabela 3 observamos a distribuição dos fenótipos hemoglobínicos anormais na amostra analisada.(Gráfico 3).

A tabela 4, ilustra a distribuição racial utilizada, onde 41 (13,67%) eram brancas, 240 (80%) pardas e 19 (6,33%) negras, foram assim, classificadas segundos critérios por nós estabelecidas, com base nas características raciais de cada gestante. (Gráfico 4).

Observou-se a presença de hemoglobinas anômalas entre os três tipos raciais. Das 41 gestantes brancas apresentaram os seguintes fenótipos (40 Hb AA, 1 Hb AC), das 240 pardas (233 Hb AA, 6 Hb AS e 1 Hb AC), e das 19 negras (3 Hb AS). Para efeito de análise estatística dos dados, as hemoglobinas dos tipos AS e AC, foram agrupadas como hemoglobinas anômalas.(Tabela 5 e Gráfico 5). A análise estatística mostra que com certeza de 95%, as variáveis Classificação Racial e Tipo de hemoglobina são dependentes, pois o qui-quadrado encontrado foi significante para essa amostra. (8,46 > 5,99).

A faixa etária das gestantes estudadas situam-se entre 12 e 44 anos (Tabela 6 e Gráfico 6) com um predomínio na faixa etária que varia de 21-27 anos.

A tabela 7 mostra a distribuição das gestantes de acordo com o período gestacional. Das 300 (100%) gestantes 159 (53%) estavam no primeiro

trimestre, 97 (32,33%) no segundo trimestre e 44 (14,67%) no terceiro trimestre gestacional. (Gráfico 7)

A distribuição das gestantes estudadas de acordo com o tipo de hemoglobina encontrada e o período gestacional mostrou que das 300 gestantes 159 estavam no primeiro trimestre gestacional (3 Hb AS e 2 Hb AC), 97 no segundo trimestre (5 Hb AS) e 44 no terceiro trimestre (1 Hb AS).(Tabela 8 e Gráfico 8)

A tabela 9 apresenta a distribuição das gestantes de acordo com o tipo de cabelo: 117 (39%)cabelo liso e 183 (61%) cabelo encaracolado.(Gráfico 9)

A tabela 10 mostra a distribuição das gestantes de acordo com a naturalidade. (Gráfico 10)

A tabela 11 enfoca as gestantes que apresentaram hemoglobinas anormais, analisando as seguintes variáveis: tipo de hemoglobina, naturalidade, idade, cor da pele, cor do cabelo, período gestacional e número de filhos.

TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1 – Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com o tipo de hemoglobina.

HEMOGLOBINA	GESTANTES	
	N	%
Hb AA	289	96,33
Hb Anormais	11	3,67
Total	300	100,00

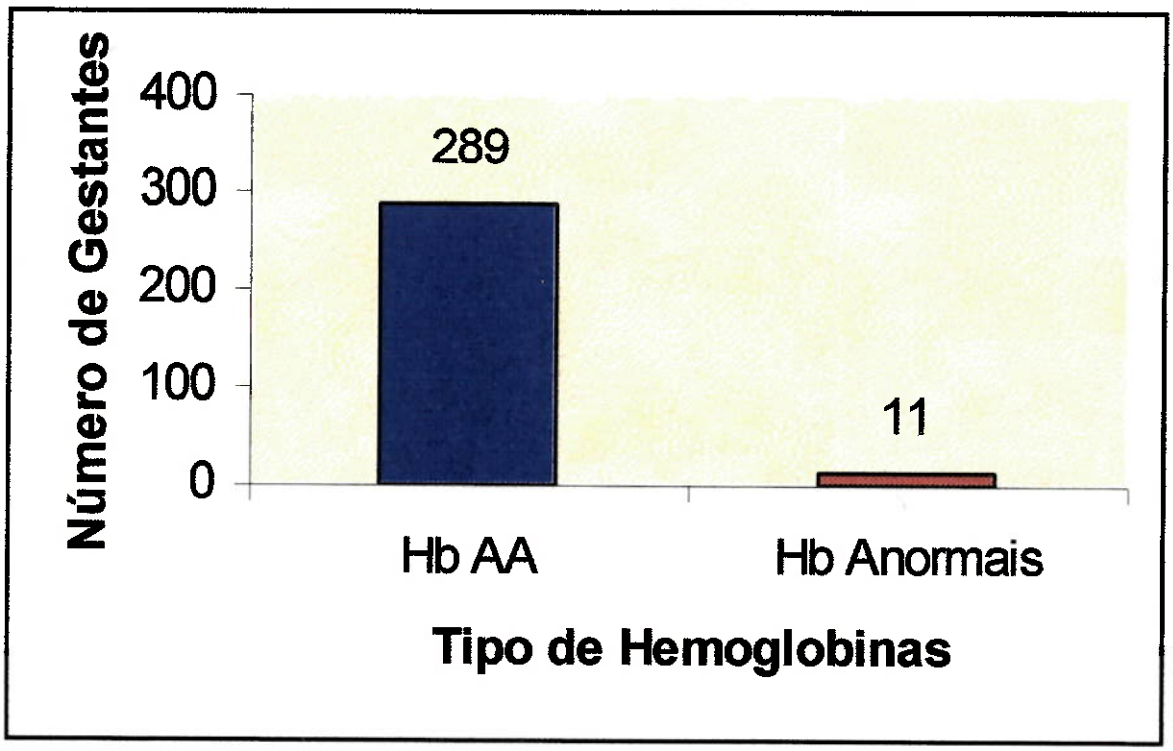

Gráfico 1 – Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com o tipo de hemoglobina.

Tabela 2 – Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com o tipo de hemoglobina anormais.

HEMOGLOBINAS ANORMAIS	GESTANTES	
	N	%
Hb AA	289	96,33
Hb AS	9	3,00
Hb AC	2	0,67
Total	300	100,00

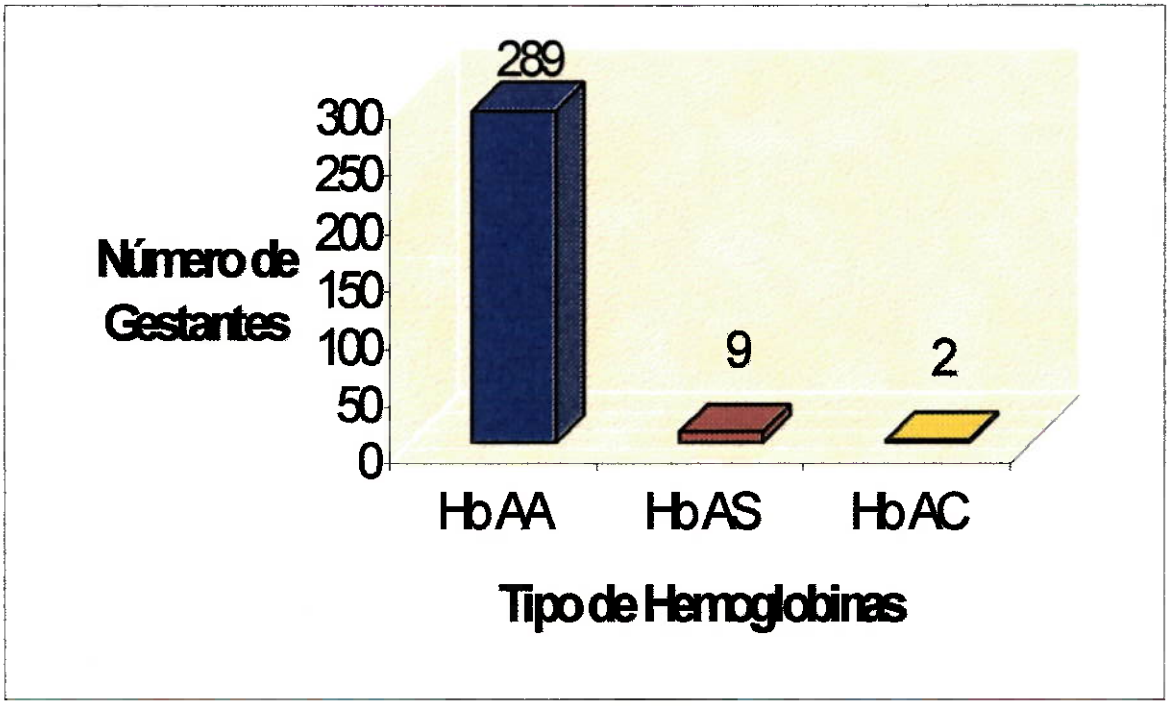

Gráfico 2 – Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com o tipo de hemoglobina anormais.

Tabela 3 – Distribuição dos fenótipos anormais das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls.

	GESTANTES	
HEMOGLOBINA	N	%
AS	9	81,80
AC	2	18,20
Total	11	100,00

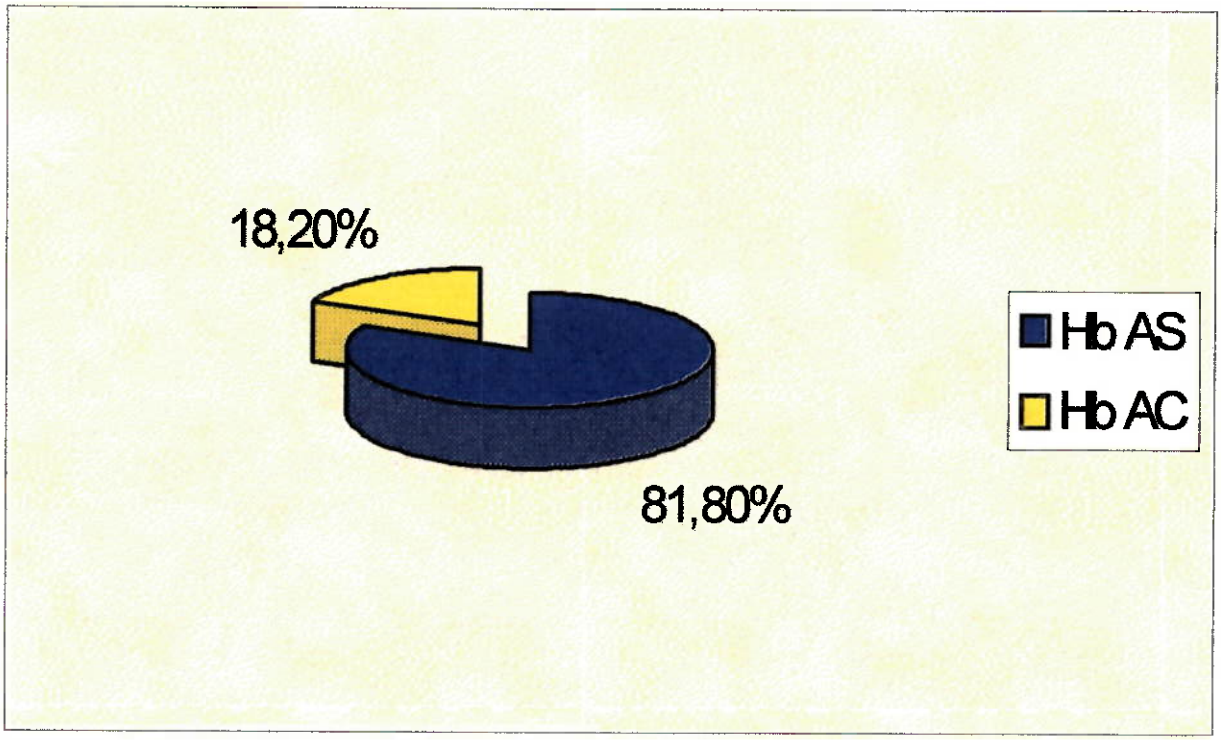

Gráfico 3 – Distribuição dos fenótipos anormais das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls.

Tabela 4 – Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com a classificação racial utilizada.

CLASSIFICAÇÃO RACIAL	GESTANTES	
	N	%
Brancas	41	13,67
Pardas	240	80,00
Negras	19	6,33
Total	300	100,00

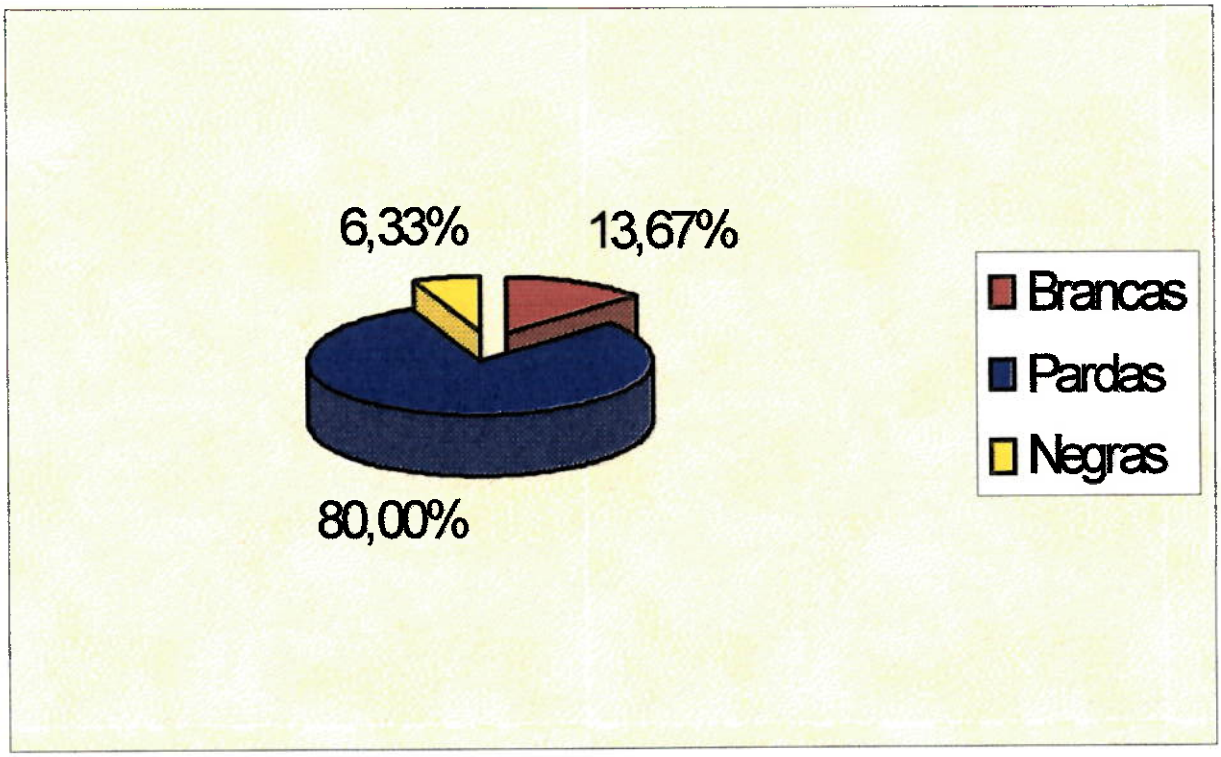

Gráfico 4 – Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com a classificação racial utilizada.

Tabela 5 – Distribuição dos fenótipos hemoglobínicos das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com a classificação racial utilizada.

	TIPO DE HEMOGLOBINA		
CLASSIFICAÇÃO RACIAL	Hb AA	Hb Anormais	Total
Brancas	40	1	41
Pardas	233	7	240
Negras	16	3	19
Total	289	11	300

$X^2 = 8,46$; $\alpha > 5,99$

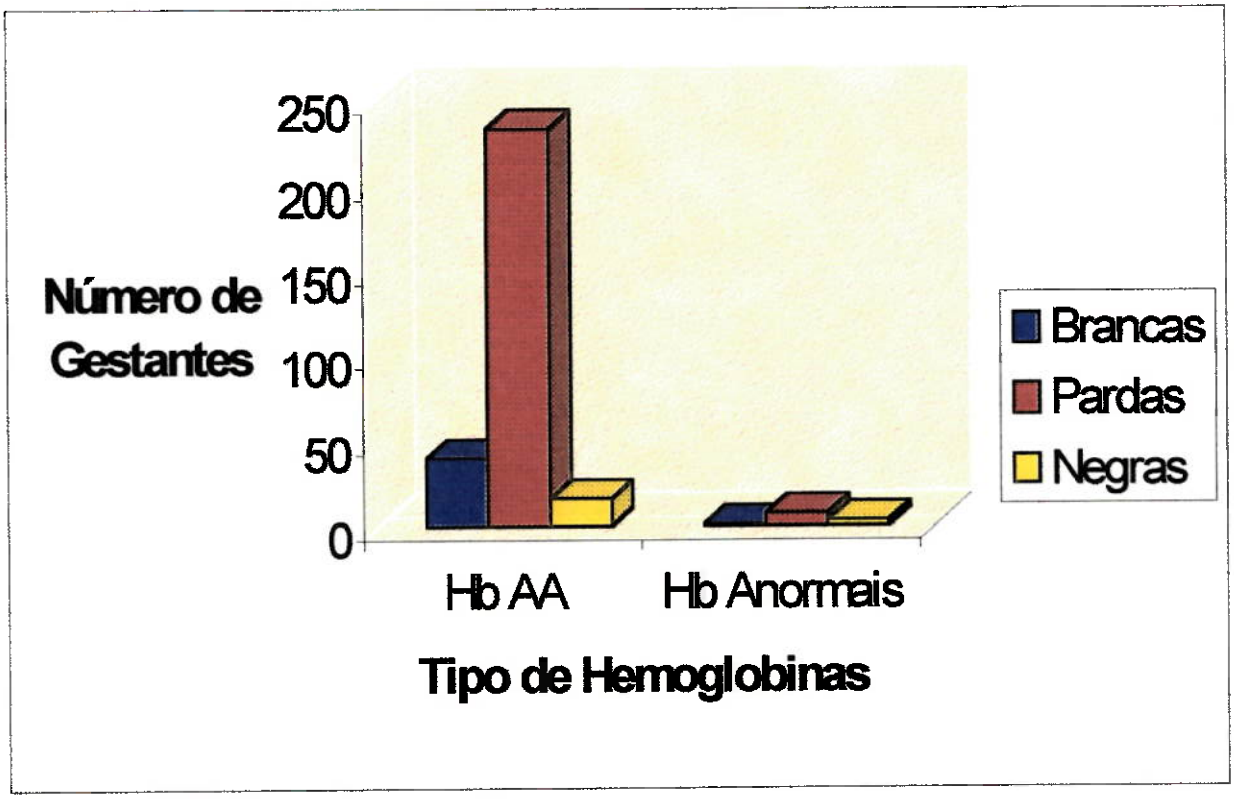

Gráfico 5 – Distribuição dos fenótipos hemoglobínicos das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com a classificação racial utilizada.

Tabela 6 – Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com o tipo de hemoglobina e a faixa etária.

	TIPO DE HEMOGLOBINA(Hb)		
FAIXA ETÁRIA	Hb AA	Hb Anormais	Total
14-20	72	3	75
21-27	143	4	147
28-34	56	3	59
35-46	18	1	19
Total	289	11	300

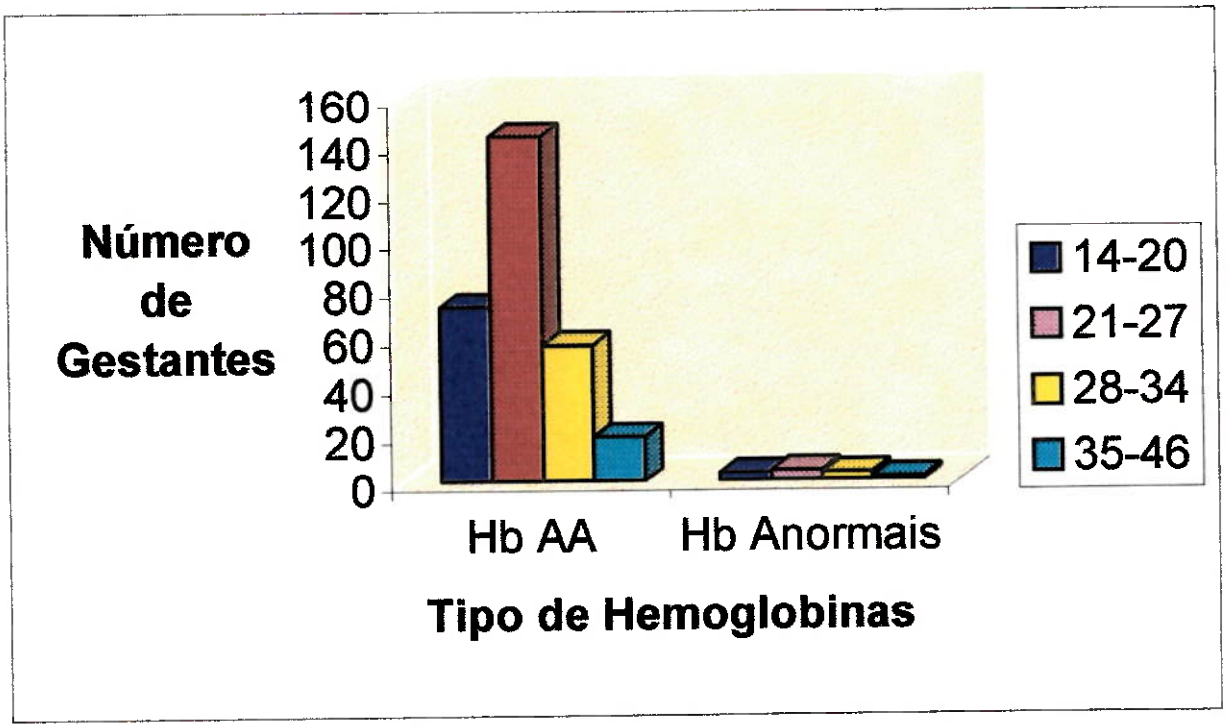

Gráfico 6 – Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com o tipo de hemoglobina e a faixa etária.

Tabela 7 – Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com o período gestacional.

PERÍODO GESTACIONAL	GESTANTES	
	N	%
1º Trimestre	159	53,00
2º Trimestre	97	32,33
3º Trimestre	44	14,67
Total	300	100,00

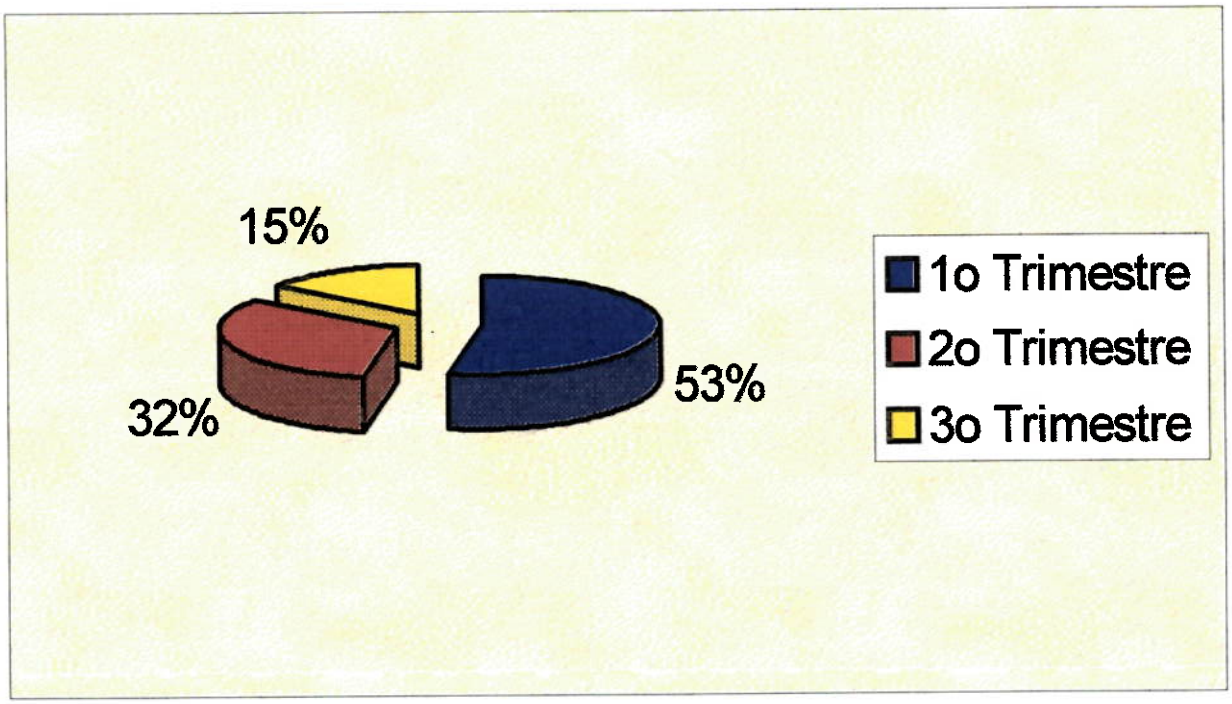

Gráfico 7 – Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com o período gestacional.

Tabela 8 – Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com o tipo de hemoglobina e o período gestacional.

PERÍODO GESTACIONAL	TIPO DE HEMOGLOBINA(Hb)			
	Hb AA	Hb AS	Hb AC	Total
1º Trimestre	154	3	2	159
2º Trimestre	92	5	0	97
3º Trimestre	43	1	0	44
Total	289	9	2	300

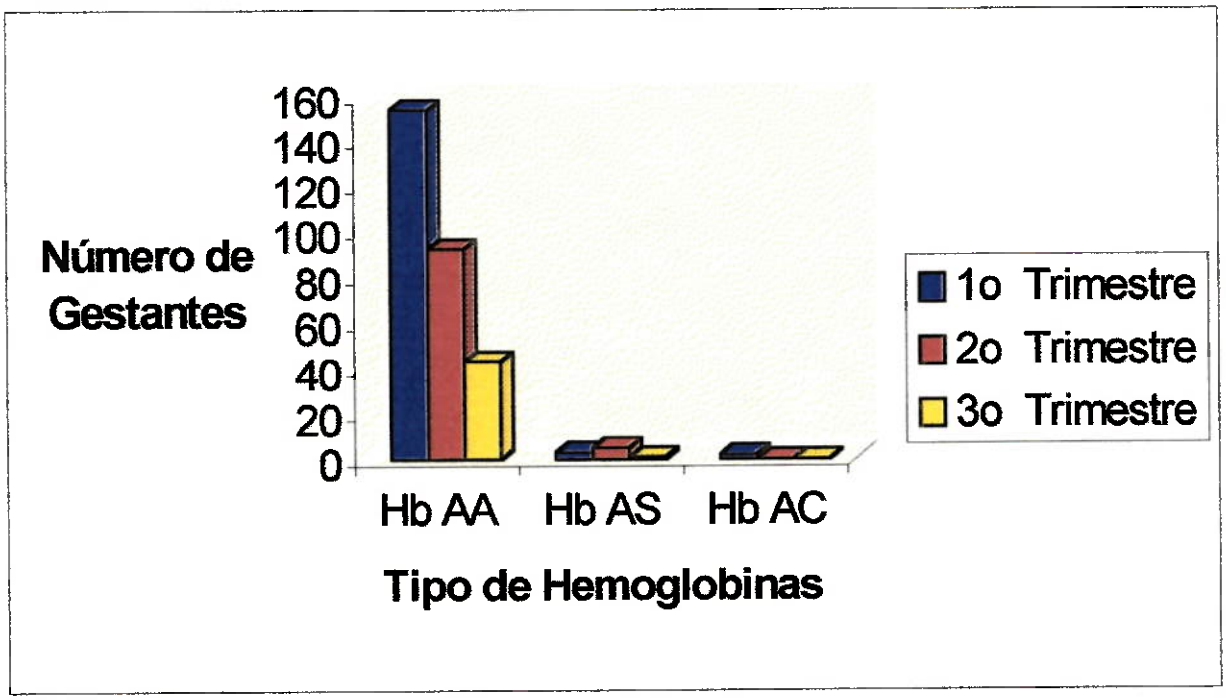

Gráfico 8 – Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com o tipo de hemoglobina e o período gestacional.

Tabela 9– Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com o tipo de cabelo.

TIPO DE CABELO	GESTANTES	
	N	%
Liso	108	36
Encaracolado	192	64
Total	300	100

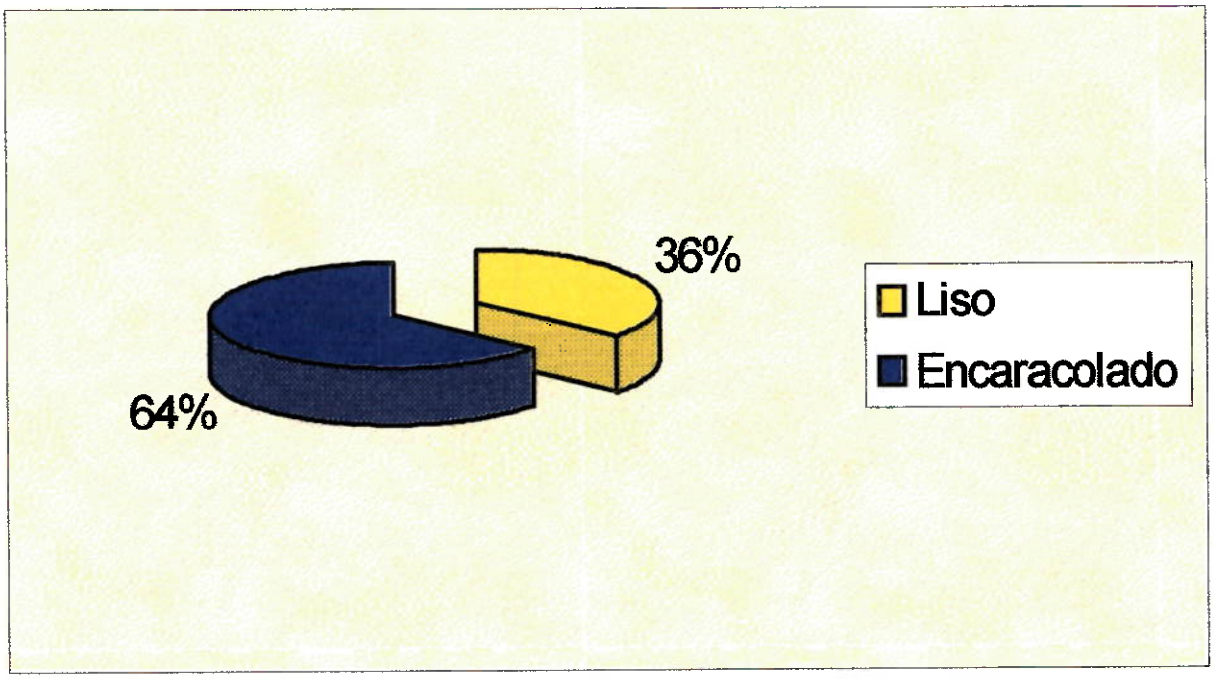

Gráfico 9– Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com o tipo de cabelo.

Tabela 10– Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com a naturalidade.

NATURALIDADE	GESTANTES	
	N	%
Capital	150	50
Interior	120	40
Outros Estados	30	10

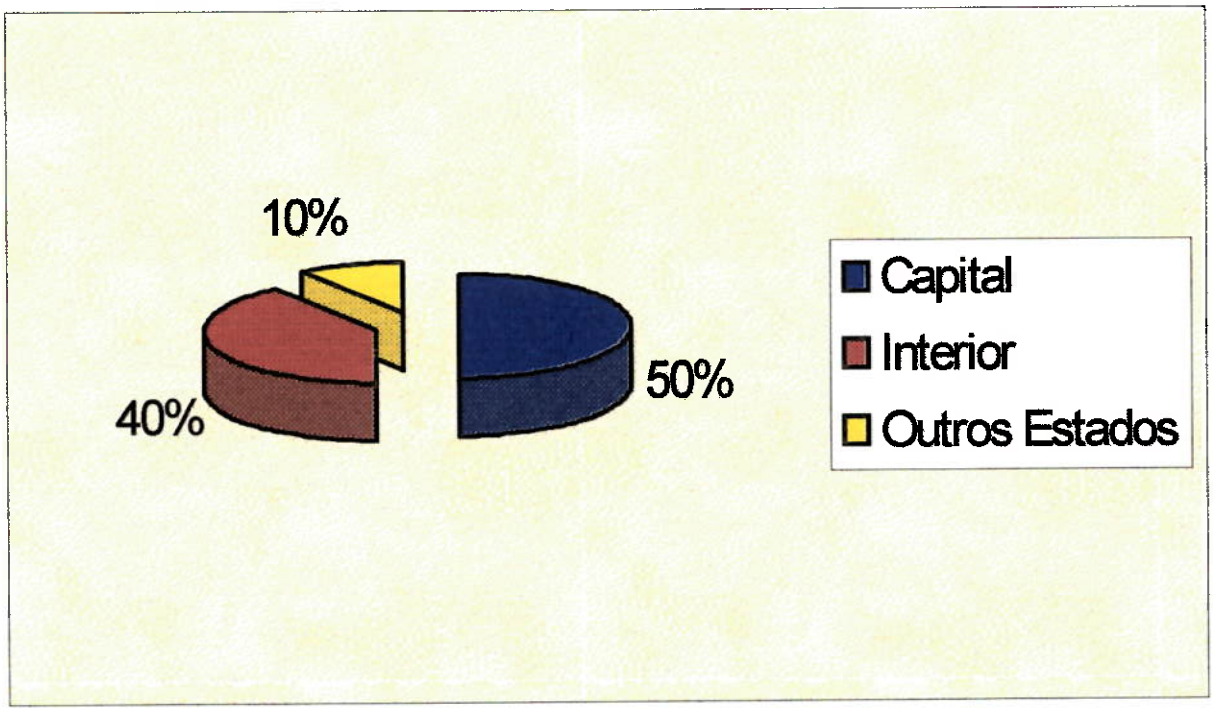

Gráfico 10– Distribuição das 300 gestantes estudadas no Hospital e Maternidade Dr. César Calls de acordo com a naturalidade.

Tabela 11- Distribuição das gestantes que apresentaram hemoglobinas anormais de acordo com o tipo de hemoglobina, procedência, idade, cor da pele, cor do cabelo, tipo de cabelo, período gestacional e número de filhos.

Identificação da paciente	Tipo de Hb	Naturalidade	Idade (anos)	Cor da pele	Cor do cabelo	Tipo de cabelo	Período gestacional (Trimestre)	N° de Filhos
RCLO	AS	Fortaleza-CE	32	Negra	Preto	Enc.*	Primeiro	2
FDCM	AS	Sobral-CE	38	Parda	Castanho	Liso	Segundo	2
RAG	AS	São Paulo-SP	16	Parda	Preto	Enc.	Segundo	1
FMS	AS	Fortaleza-CE	27	Parda	Loiro	Liso	Segundo	2
SFS	AS	Fortaleza-CE	23	Negra	Preto	Enc.	Primeiro	2
MIAS	AS	Quixelô-CE	34	Parda	Castanho	Enc.	Segundo	2
DRC	AS	Fortaleza-CE	21	Parda	Castanho	Enc.	Terceiro	3
FAZ	AS	Fortaleza-CE	19	Negra	Preto	Enc.	Segundo	3
TSU	AS	Itapipoca-CE	25	Parda	Preto	Liso	Terceiro	1
MMF	AC	Fortaleza-CE	19	Branca	Loiro	Liso	Primeiro	1
MRHM	AC	Fortaleza-CE	30	Parda	Castanho	Enc.	Primeiro	1

*Tipo de cabelo- Encaracolado

4. DISCUSSÃO

Estudos realizados em diferentes regiões do Brasil evidenciam grande variabilidade das hemoglobinas anormais, apontando com considerável predominância os tipos S e C (de origem africana) e os tipos que causam as talassemias (notadamente as de origem mediterrâneas).(10)

Considerando ainda, as alterações de hemoglobinas serem de origem hereditárias, a intensa miscigenação, particularmente na região Nordeste, que se tem processado com o passar das décadas, proporcionou que o fenótipo S deixasse de ser características restrita à população negróide, sendo também encontrado entre caucasóide.(18, 34, 36)

O Ceará, ao contrário de outras regiões, recebeu pequena influência da raça negra, em decorrência da própria estrutura da economia cearense na época de sua colonização. Entretanto, recebeu fortes influências das raças brancas e indígenas, devido aos colonizadores e às tribos indígenas nativas. (6)

Vários estudos populacionais, efetuados no Brasil, demonstraram uma incidência de 3 a 11% para os portadores de hemoglobina S. (15)

Os nossos resultados obtidos (3,67% de hemoglobinas anormais), demonstraram coerência com os outros trabalhos de prevalência de hemoglobinas anormais, realizados em outras áreas do Estado. Como demonstra, o estudo realizado em pacientes do Hospital da Universidades Federal do Ceará, que apresentou uma incidência de 5,50% de hemoglobinas anormais e de SANTOS (1987), que obteve em creches de Fortaleza, uma incidência de 4,23%. Estes resultados foram mais elevados do que o nosso, devido às amostras de ambos os estudos serem dirigidas e por apresentarem anemia hemolítica comprovada.(21, 42)

Outros trabalhos realizados no Ceará, mostraram a incidência semelhante a nossa. BRAGA,V. M. S (1993) mostrou uma incidência de 2,7% de hemoglobinopatias na população do Distrito V de Fortaleza-CE. FIGUEIREDO, M. F (1994) demonstrou 2,41% de hemoglobinopatias em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará - Regional do Crato, OLIVEIRA, F. C constatou uma incidência de 2,43% de hemoglobinas anômalas em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará – Regional de Iguatu e SOUZA et al (1996) mostrou uma incidência de 2,82% hemoglobinas anormais no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará-Fortaleza, onde 2% eram Hb AS, 0,41% de Hb AC e 0,41% de Hb AD.(5, 10, 33, 43)

Nosso estudo vem complementar outros trabalhos que estudam a prevalência de hemoglobinopatias em várias regiões do Brasil. NAOUM et al (1985) estudando um grupo de indivíduos provenientes de centros de saúde, escolas e bancos de sangue de 40 cidades do Brasil, obtiveram uma freqüência de 3,08% de hemoglobinas anormais. O mesmo autor, analisando a prevalência de hemoglobinas anormais em duas cidades de São Paulo (Araçatuba e Barretos) encontrou uma freqüência de 2,5% e 3,2%, respectivamente. Já TEIXEIRA e RAMALHO (1994) obtiveram uma incidência de 3,6% de hemoglobinas anormais em gestantes da cidade de Araras-SP. Mais recentemente, NAOUM e VIANA (1999) apresentaram uma prevalência de hemoglobinas anormais em 696 gestantes estudada de São João do Rio Preto-SP, onde obteve 10,7% de hemoglobinopatias, com as seguintes prevalências: talassemia alfa 6,75%; Hb AS 2,01%; talassemia beta menor 1,29%; Hb AC 0,28%; Hb AJ 0,14%; Hb AS/Tal. Alfa: 0,14% e P.H.H.F. 0,14%.(25, 29, 48, 51)

Com relação à literatura internacional, um trabalho realizado por STEIN et al, em Seattle (EUA-1984), mostrou que 4% das gestantes analisada tinha hemoglobina AS, enquanto, 4% tinha hemoglobina AC. (44) Esses valores,

foram superiores aos nossos (Hb AS 3% e 0,67% Hb AC), isso seria esperado, pois a população avaliada por esses autores eram exclusivamente de negros, diferentemente da nossa, que foi escolhida aleatoriamente.

Trabalho realizado por IBARRA, H. G. et al (1985), em Havana (Cuba), demonstrou em uma população de 69.527 gestantes a prevalência de 3,03% portadores de hemoglobinas AS.(14)

Com relação a composição racial da amostra a tabela 4 revela o predomínio da cor parda (80%), estando de acordo com os dados históricos, que mostram em nossa região não ter havido um predomínio de raça.

A hemoglobina anormal mais freqüente foi Hb S, confirmando ser esta, a mais importante hemoglobina anormal, por sua alta prevalência e sua gravidade, proporcionando assim, um maior interesse médico no Brasil.

A análise estatística dos dados apresentou dependência entre as variantes classificação racial e tipo de hemoglobina. Como era de se esperar, já que a presença de hemoglobinas anormais (Hb S e Hb C) de origem africana estão relacionada com o tipo racial (raça negra).

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 hemoglobinopatias é considerada largamente difundida quando sua freqüência ultrapassa 0,1%.(20). Portanto, a incidência de 3,67% de hemoglobinas anormais nas gestantes, permite afirmar que, estudos mais abrangentes sejam desenvolvidos, a fim de traçar um perfil das hemoglobinopatias e grupos raciais nesta população.

A detecção de hemoglobinas anômalas é de interesse para saúde pública, considerando a presença de heterozigotos , que geralmente se comportam como indivíduos sãos, podendo promover o nascimento de um contigente 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 apresentam 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.(12)

5. CONCLUSÃO

- A prevalência de hemoglobinas anormais nas 300 gestantes atendidas no Hospital e Maternidade César Calls foi de 11 (3.67%).
- A freqüência das 11 hemoglobinas anormais encontradas, foi maior da hemoglobina AS 9 (3%), seguida da hemoglobina AC 2 (0,67%).
- A composição racial da amostra revela o predomínio da cor parda (80%), seguida da cor branca (13,67%) e da cor negra (6,33%).
- A análise estatística dos dados apresentou dependência entre as variantes classificação racial e tipo de hemoglobina.
- O conjunto dos achados deste estudo revelou a importância que as hemoglobinas anormais representam para a saúde pública.
- Devido a elevada prevalência das hemoglobinas anormais encontrada na população de gestantes analisada, evidencia a necessidade da implantação de exames para hemoglobinopatias na rotina de pré-natais, uma vez que neste período as mães estão mais propensas a se preocuparem com sua própria saúde e mais ainda com à do seu concepto e, quanto mais precoce forem diagnosticadas as alterações das hemoglobinas, melhor e mais adequada será a orientação dada ao casal.

Predominance of Abnormal Hemoglobins in Pregnant Women at the Dr. César Calls Maternity Hospital *

ABSTRACT

The Brazilian population, renowned for being of highly mixed ethnicity, due to the characteristics of our colonisation, and to processes of migration and immigration, demonstrates genes for abnormal hemoglobins with variable frequency, influenced by their racially formative group. The aim of the present study was to analyse the predominance of abnormal hemoglobins in pregnant women. The samples were obtained from 300 pregnant women at the Dr. César Calls Maternity Hospital, in the period between 18th October 1999 and 6th January 2000. As a methodology, we used electrophoresis in amide agar gel at pH 8.6 and the Ithane solubility test. The findings showed 11 (3.67%) abnormal hemoglobins, of which 9 (3%) were Hb AS and 2 (0.66%) Hb AC. The racial breakdown showed that 80% of pregnant women were mulatto, 13.67% white and 6.33% black. The statistical data analysis showed a dependent relation between the variables racial group and type of hemoglobin. These results demonstrate the relevance of detection of carriers of these genetic alterations and of their importance in public health, as the represent the source of new heterozygotes and possible homozygotes.

6. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. ARAÚJO, J. T. et al. Hemoglobinopatias: aspectos moleculares genéticos e clínicos. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo**, v. 42 (6), p. 260-266, 1987.
2. ARAÚJO, J. T.; JAMRA, M. Hemoglobinas anômalas. **Rev. Hosp. Clín.**, v.17, n. 4, p.241-242, jul-ago, 1962.
3. ARENOS,T. Freqüência de las hemoglobinas anormalis em Venezuela. **Arch. Hosp. Vargas**, 3: 225-36.1961.
4. 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.
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. Fortaleza-CE, p.67, 1993.
6. CARLOS, L. M. B. **Incidências do caráter secretor em doadores de sangue**. Trabalho apresentado como requisito final ao curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia. HEMOCE. UFC. Fortaleza-CE, p.67, 1994.
7. CARVALHO, M. G., SOUZA, M. et al. Hemoglobinas anormais: freqüência em indivíduos que apresentaram redução do conteúdo hemoglobínico. **Rev. Bras. Anual. Clín.**, v.20, n. 4, p. 86-89, 1988.
8. CORRONS, J. L. V. **Introdución al estudio de la patologia eritrocitária**. Bases bioquímicas y fisiológicas. hemoglobinopatias estructurales y Talassemias. In: SABRAFEN, J. S. Hematologia Clínica. 2. ed. Barcelona: Doyma, cap. 12 e 16, p. 145-163, 213-235, 1988.

9. FARFEL, M. R., HOLTZMAN, N. A. Education, consent and counseling in sickle cell screening programs: report of a survey. **J. Public. Health.,** 74:373-375, 1984.

10. FIGUEIREDO, 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, 1994.

11. FLEURY, M. K., LIMA, J. C. S. Resultados de um programa preventivo para hemoglobinopatias na cidade do Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Pat. Clín.**, v. 25, n. 2, p. 42-46, 1989.

12. FRABON JÚNIOR, A. Morbidade do traço falcêmico. **Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemot.**, v. 8, n.159, p. 93-95, 1986.

13. GRELLE, F. C.; BEETHOVEN, L. D. A. **Obstetrícia**: texto básico para estudantes de medicina. Rio de Janeiro: Atheneu, 1999.

14. IBARRA, H. G. et al. Programa de prevencion de la anemia por hematies falciformes em ciudad de la habana. **Rev. Cub. Ped.**, v. 6, n. 58, p. 679-683, 1986.

15. JUNQUEIRA, P. C. , FONTES, H. M., MAIOR, N. S. Triagem rápida da hemoglobina S em doadores. **Rev. Bras. Pat. Clín.**, v. 17, n.4, p. 140-142, jul.-ago., 1981.

16. LEACHMANN, R. D.; MILLER, W. T.; ATIAS, J. M. Sickle cell trait emplicated by sickle cell thnombi after open herat surgery. **Amer. Heart. J.** v. 74, n. 2, p. 268-270, August, 1967.

17. LIMA, A. A. B.; ALBUQUERQUE, L. M. M.; BEZERRA, T. M. M. et al. Identificação de hemoglobinopatias na população do distrito de Sibaúna – Rio Grande do Norte. **Rev. Bras. Part. Clín.** v. 20, n. 5, p. 131-133, 1984.

18.LIMA, A. A. B., BEZERRA, T. M. M., XAVIER, M. P. Freqüência de hemoglobinas S em uma população hospitalar do Rio Grande do Norte. **Rev. Bras. Par. Clín**. v.21, n. 2, p. 43-45, 1985.

19.LUKENS, J. N. Hemoglobinopathies S, C, D, E and association diseases. In: LEE, R. G. et al. **Wintrobe' s Clinical Hematology.** Pensylvania: Lea & febiger, 1993, v. 1, cap. 38, p. 1061-1101.

20.MARINHO, H. M. & PEREIRA, J. M. Hemoglobinopatias. In: MARINHO, H. M. **Hematologia.** São Paulo, Sarvier, 1984, 328p, cáp. 5.

21.MARTINS, J. M., PITOMBEIRA, M. S., CUNHA, R. V. **Hemoglobinopatias - estudos feitos no Estado do Ceará. Hospital**. v.68, n.3, p.701-709, setembro, 1965.

22.MCGARRY,P & DUNCAN, C. Anesthetic risks in sickle cell trait. **Pediatnies**, v. 51, n. 3, p. 507-512, March, 1973.

23.MELO, S. M. Prevalência das hemoglobinopatias em amostras de bancos de sangue e escolares na região do Triângulo Mineiro. **J. Heman**, v. 3, n. 15, p. 14-16, 1994.

24.MORAIS, J. F., MARTINS, J. M., VIEIRA, H. F. et al. Falcização em concentrados de hemácias provenientes de doadores com hemoglobina anormal armazenados em condições normais de banco de sangue. **Rev. Med. Univ. Fed. Ceará**. v. 25 (1/2), p. 63-69, 1985.

25.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. **Rev. Saúde. Públ. São Paulo**, v. 19, n. 4, p.365-371, agosto, 1985.

26.NAOUM, P. C. **Diagnóstico das hemoglobinopatias**. São Paulo: Savier, 1987.

27.NAOUM, P. C., DOMINGOS, C. R. B., FILHO, F. A. et al. " Voçê tem anemia hereditária? " Resultados do programa de conscientização e detecção de hemoglobinas anormais em escolares de São José do Rio Preto. **Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemot**. São Paulo, v. 9, n. 143, p. 20-29, jan-mar., 1987.

28.NAOUM. P, C. **Hemoglobinopatias e Talassemias**. São Paulo: Sarvier, 1997.

29.NAOUM, P. C., ISIQUI, W. D., PAGOTTO, R. C. et al. Prevalência de hemoglobinopatias em amostras de proveniências diferenciada. **Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemat**. v.11, n. 153, p. 69-72, jul-set, 1989.

30.NAOUM, P. C., MATTOS, I. C., CURI, P. C. Prevalência e distribuição geográfica de hemoglobinas anormais no estado de São Paulo, **Bol. Of Sanit Panam**, v. 97, p. 534-537, 1984.

31.NASCIMENTO, M. L. P., GONÇALVES, M. S., GIFON, R. C. R. Hemoglobina C, hemoglobina F e anemia. **A folha médica**, v. 94, n. 1e 2, p. 23-25, 1987.

32.NOGUEIRA, A. Iguatu. 2° edição. Fortaleza – CE. **IOCE.** p. 268, 1985.

33.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.

34.PANTALIÃO, S. M. MEDEIROS, J. G. G.VIEIRA, J. et al. Triagem de hemoglobinopatias estruturais em recém-nascidos de João Pessoa – PB. **Rev. Bras. Pat. Clín**., v.29, n. 1, jan-mar, 1993.

35.RAMALHO, A. S. As hemoglobinopatias hereditárias: um problema de saúde pública no Brasil, Ribeirão Preto. **Rev. Bras. Genét**., 1986.

36. RAMALHO, A. S. Hemoglobina S em doadores de sangue brasileiros. **Rev. Ass. Med. Brasil,** v. 22, n. 12, p. 467-468, dez., 1984.

37.RAMALHO, A. S., LORAND, J. G. H., SOUZA, C. A. et al. Alterações renais em portadores do traço siclênico. **Rev. Bras. Pat. Clín**., v. 14, n. 6, p. 305-309, 1978.

38.RAMALHO, A. S., MARTINS, C. S. B. O diagnóstico pré-natal das hemoglobinopatias. **Bol**., v. 8, n. 141, p. 177-179. 1986.

39.RAMALHO, A. S. Talassemia minor, traço falciforme e deficiência de G. G. P. D.: dados de prevalência e de morbidade na região de Campinas, São Paulo. **Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemot**., v.7, n. 134, p. 133-135, jul.-ago., 1985.

40.RIBEIRO, E. M. Aconselhamento genético. **Anais Acad. Nac. Med**., v. 156, n. 1, p. 26-28, 1996.

41.SAENZ, G. F. Hemoglobinopatias em la cuenca del Caribe. **Rev. Biol. Trop.** 36:361. 1998.

42.SANTOS, M. M. S. **Hemoglobinopatia 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, p.67, 1987.

43.SOUZA, I. P., SILVA, M. J., ARRUDA, A. B. L. Freqüência de hemoglobinas anormais detectadas em doadores de sangue- HEMOCE. **News Lab.** , n. 26, p. 96-100, 1997.

44.STEIN, J., CYNTHIA BERG, M. D. et al. A screening protocol for al prenatal population at risk for inherited hemoglobin disorders: Results of its application to a group of Southeast Asians and backs. **Obstetrics and Gynecology**, Seattle-Washington, 1984.

45.TAVARES NETO, J. A. Hemoglobinopatia S, um problema de saúde pública e ocupacional. **Bol. de la Oficina Sanitária Panamerican**, v. 90 (3), p. 229-238, 1981.

46.TAVARES NETO, J., NAOUM, P. C., ADORRO, J. et al. Hemoglobinopatias no Distrito Federal, Brasil. **Rev. Bras. Med. Trop.** v. 19 (1), p. 13-19, jan-mar., 1986.

47.TOLOI, M. R. T., PAZZIAOTO, C. R. Hemoglobinopatias em crianças com alterações eritrocitárias. **Rev. Bras. Pat. Clín.** v.26, n. 1, p. 2-4, 1990.

48.TEIXEIRA, R. C., RAMALHO, A.S. Genetics and public health: response of Brazilian population to na optional hemoglobinopathy program. **Rev. Bras. Genet.**, v. 17, p. 435-438, 1994.

49.WEATHERALL, D. L.; CLEGG, J. B. **The thalassaemia syndromes.** 2 ed. Oxford Blackweel, 1981.

50.WHO WORKING GROUP. Hereditary Anaemias: Genetic basis, clinical featrures diagnosis and treatment. **Bull. W. Health. Org**, v. 60,n. 5, p. 643- 660, 1982.

51.VIANA, L. M. S. Contribuição à prevenção de hemoglobinopatias, a partir do estudo em gestantes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 21, n. 1, p. 40-41, jan-abril, 1999.