

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

**PREVALÊNCIA DA BETA TALASSEMIA HETEROZIGOTA NOS
DOADORES DE SANGUE DO HEMOCENTRO DO CEARÁ –
HEMOCE, NO PERÍODO DE OUTUBRO DE 2000 A DEZEMBRO DE
2000**

CHRISTIANE FERNANDES VIEIRA

FORTALEZA- CE
2001

9.



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

**PREVALÊNCIA DA TALASSEMIA BETA HETEROZIGOTA NOS
DOADORES DE SANGUE DO HEMOCENTRO DO CEARÁ –
HEMOCE, NO PERÍODO DE OUTUBRO DE 2000 A DEZEMBRO DE
2000.**

CHRISTIANE FERNANDES VIEIRA

**Monografia apresentada como requisito
final do curso de Especialização
em Hematologia e Hemoterapia
ministrado pelo HEMOCE juntamente
à Universidade Federal do Ceará.**

Orientador:
Profª Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves

Co-Orientadora: 
Dra: Rita Marinei Coelho

FORTALEZA- CE

2001

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, pela dedicação, paciência e compreensão com que sempre compartilharam dos meus sonhos e aspirações.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ser meu ponto de luz e apoio nos momentos mais difíceis dessa jornada.

A Dra. Romélia pelo empenho e dedicação de seu tempo e experiência para que este trabalho fosse concluído com êxito.

A Dra. Rita Marinei de Vasconcelos Coelho pela imprescindível colaboração para a execução desse trabalho.

**O amor e a alegria são os elementos básicos para conquistarmos amizades e as conservarmos.
E são básicos também para nossa paz mental!
Demonstre amor e alegria em todas as oportunidades, e veja como a paz nasce dentro de você.
A felicidade não pode estar em nada que esteja fora de você.
Busque-a dentro de você mesmo, pois a Felicidade é Deus, e Deus mora dentro de você (Pastorino).**

RESUMO

A Talassemia constitui um tipo de hemoglobinopatia hereditária que caracteriza-se pela diminuição da síntese das cadeias polipeptídicas da globina. Na Talassemia β -Menor os pacientes são geralmente assintomáticos e o diagnóstico pode ser de modo casual. O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência da beta talassemia heterozigota, em doadores de sangue do Hemocentro do Ceará (HEMOCE), no período de outubro/2000 a dezembro/2000, bem como viabilizar o seu diagnóstico em bancos de sangue. Um total de 154 amostras de doadores de sangue foram selecionados de forma aleatória, sendo 123 do sexo masculino e 31 do sexo feminino e submetidas a testes de triagem e confirmatórios para detecção de hemoglobinopatias. A metodologia aplicada incluí procedimentos eletroforéticos, como eletroforese em ágar amido e acetato de celulose, análise da morfologia eritrocitária, resistência osmótica em cloreto de sódio à 0,36%, pesquisa de corpos de Heinz, dosagem de hemoglobina A_2 e dosagem de hemoglobina fetal. Do total analisado, foi encontrado 1(0,65%) doador portador de beta talassemia heterozigota. Observou-se, no entanto, uma prevalência de demais tipos de hemoglobinopatias como a hemoglobina AS em 1,97%. A dosagem de hemoglobina A_2 apresentou uma média de 2.78 g/dl. Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Eritropoese	01
1.2. Hemoglobinopatia.....	04
1.3. Talassemias.....	05
1.3.1. Talassemia Beta.....	08
1.3.2. Fisiopatologia.....	09
1.3.3. Síndrome Talassêmicas.....	12
1.3.3.1. Talassemia β maior.....	13
1.3.3.2. Talassemia β intermediária.....	15
1.3.3.3. Talassemia β menor.....	16
1.3.3.4. Talassemia β mínima.....	19
1.3.4. Evolução das Talassemias.....	19
2. OBJETIVO.....	23
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	24
4. RESULTADOS.....	26
5. DISCUSSÃO.....	37
6. CONCLUSÃO.....	41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

- Tabela 1:** Resultados dos diferentes tipos de hemoglobinas expressos em percentagem, nos 154 doadores do HEMOCE.....28
- Tabela 2:** Resultados da dosagem de Hemoglobina A₂ (HbA₂), nos 154 doadores de sangue do HEMOCE.....29
- Tabela 3:** Resultados da dosagem da hemoglobina fetal, nos 154 doadores de sangue do HEMOCE.....30
- Figura 1:** Representação esquemática dos parâmetros de referência para a série eritróide de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).....03
- Figura 2:** Perfil dos 154 doadores de sangue em relação a idade, expressos em percentagem.....26
- Figura 3:** Perfil dos 154 doadores de sangue, quanto a origem racial, expressos em percentagem.....27
- Figura 4:** Resultados da contagem de hemácias (He), expressos em número de células ($\times 10^6/\text{mm}^3$), nos 123 doadores do sexo masculino.31

Figura 5: Resultados da contagem de hemácias (He), expressos em número de células ($X10^6/mm^3$), nos 31 doadores do sexo feminino.

.....31

Figura 6: Resultados da dosagem de hemoglobina (Hb), expressos em g/dl, nos 123 doadores do sexo masculino.....32

Figura 7: Resultados da dosagem de hemoglobina (Hb), expressos em g/dl, nos 31 doadores do sexo feminino.....32

Figura 8: Resultados da determinação do hematócrito (Ht), expressos em percentagem (%), nos 123 doadores do sexo masculino.....33

Figura 9: Resultados da determinação do hematócrito (Ht), expressos em percentagem (%), nos 31 doadores do sexo feminino.....34

1.Introdução

1.1 Eritropoiese

A célula progenitora da linhagem eritróide dará origem a dois tipos de colônias eritróides na presença de fatores de crescimento eritróide: uma célula progenitora primitiva, BFU-E, derivada da CFU-GEMM e outra descendente desta, CFU-E, que originará o primeiro precursor eritróide reconhecível morfologicamente, o proeritroblasto, que sofre mitose formando o eritroblasto basófilo, sendo assim denominado por seu citoplasma fortemente basófilo, devido a abundância de RNA. A síntese de hemoglobina inicia-se na fase de proeritroblasto, mas atinge seu ápice na fase de eritroblasto policromatófilo, cuja denominação significa mistura de coloração, devido o vermelho da hemoglobina e o azul do RNA. Em seguida forma-se o eritroblasto ortocromático com núcleo picnótico; nesta fase a mitose não mais acontece e o núcleo sofre extrusão formando os reticulócitos que apresentam no seu citoplasma uma rede de reticulina (RNA), visível apenas por coloração supravital e que em 24/48 horas formarão os eritrócitos (MCKENZIE,1996).

São dois os fatores que estimulam a diferenciação dos eritroblastos a partir da célula pluripotente: o fator denominado BPA (burst promoting activity), que atua sobre as células mais indiferenciadas e a eritropoetina, que promove a hemoglobinação das células que já estão em fase posterior de diferenciação (LORENZI,1999).

A função dos eritrócitos é o transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos e do dióxido de carbono dos tecidos para os pulmões. A hemoglobina é a proteína eritrocitária responsável pela realização dessas trocas gasosas. Cada grama de hemoglobina pode carrear 1,34 ml de O₂. A molécula de hemoglobina é formada pelo heme, anel tetrapirrólico com o átomo de ferro localizado no centro do anel e a porção protéica chamada de globina. Cada grupo heme se liga a uma cadeia de globina, e cada molécula de hemoglobina é formada por um tetrâmero de globinas, portanto são necessários 4 grupos heme para a síntese de hemoglobina, cada qual com seu átomo de ferro. O oxigênio, para ser transportado, liga-se ao átomo central de ferro, assim cada molécula de hemoglobina pode carrear 4 moléculas de oxigênio até seu destino final, os tecidos. Desta forma, pode-se observar que o ferro é de extrema importância para o organismo e sua deficiência, além de prejudicar diversas funções por ele realizada, prejudica a síntese de hemoglobina e conseqüentemente o processo de oxigenação (MCKENZIE, 1996).

Existem diferentes tipos de hemoglobinas, que dependem da combinação de cadeias de globinas. No adulto a HB A é a hemoglobina predominante, a qual é composta de duas cadeias alfa e duas cadeias beta ($\alpha_2 \beta_2$). Ao nascimento o predomínio é de hemoglobina fetal, formada por duas cadeias alfa e duas cadeias gama ($\alpha_2 \gamma_2$) (LORENZI, 1999).

A concentração de hemoglobina no corpo depende de um equilíbrio entre a produção e a destruição de eritrócitos, pois cerca de 10% das hemácias são destruídos diariamente, devendo, portanto serem substituídos pela medula óssea. O principal fator regulador da eritropoiese é a hipóxia

tecidual, pois o deficiente transporte de oxigênio promove o aumento na secreção de eritropoetina no intuito de aumentar a massa eritrocitária, e reverter o quadro de má oxigenação tecidual (LORENZI,1999).

Diversos fatores são importantes para a eritropoiese como fatores nutricionais; ferro (indispensável para a síntese de hemoglobina), vitamina B₁₂ e ácido fólico (importantes para a divisão celular), eritropoetina, proteínas de membrana, o metabolismo energético, assim como o microambiente medular entre outros, portanto qualquer situação que perturbe a sincronia do processo, permite o desenvolvimento de alterações, como a anemia (VERRASTRO,1996). A figura 1 representa os parâmetros de referência considerados pela OMS do eritrograma em adultos normais.

PARÂMETROS	HOMENS	MULHERES
Hemácia	4,5-6,1 10 ⁶ /ul	4,0 – 5,4 10 ⁶ /ul
Hemoglobina	12.8-17.8 g /dl	11.1-16.1g /dl
Hematócrito	39-53 %	35-47 %
VCM	80-98 fl	80-98 fl
HCM	27-32 pg	27-32 pg
CHCM	32- 35%	32- 35%

Figura 1. Representação esquemática dos parâmetros de referência para a série eritróide de acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde) .

1.2. Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias podem ser de natureza estrutural ou devido a alteração na síntese da hemoglobina. A substituição de um simples aminoácido por outro diferente produz a formação de hemoglobinas variantes. Quando ocorre um desequilíbrio quantitativo na produção de cadeias alfa, ou beta, ou gama, ou delta, dá origem a diferentes formas de talassemias que são distinguidas de acordo com supressão parcial ou total da cadeia afetada (ÂNGULO ET AL, 1985).

As hemoglobinopatias estruturais podem ser classificadas do ponto de vista funcional, estrutural e clínico. A classificação das hemoglobinopatias estruturais encontra-se subdividida em cinco grupos (RUIZ, 1986):

- Hemoglobinas sem alterações fisiológicas ou hematológicas;
- Hemoglobinas de agregação;
- Hemoglobinas instáveis;
- Hemoglobinas com alteração da afinidade ao oxigênio;
- Hemoglobinas estruturais variantes com fenótipos talassêmicos .

Entre as hemoglobinas anormais com interesse clínico, sobressaem-se as hemoglobinas variantes S , C e as beta talassemias. As hemoglobinas S e C são características dos povos africanos, sendo encontrados com uma frequência de 5% a 30%, em muitas regiões da Africa. A talassemia por deficiência da cadeia beta é mais importante entre os povos dos países banhados pelo mar Mediterrâneo, com frequência de 2% a 15%. Esses três

tipos de hemoglobinas anormais apresentam alterações fisio-patológicas, cujo grau de repercussão estão na dependência da constituição do genótipo dessas hemoglobinas (ÂNGULO,1985).

1.3. Talassemias

As talassemias constituem um grupo heterogêneo, dentro das anemias hipocrômicas hereditárias, causadas por defeitos na síntese das cadeias polipeptídicas da globina, apresentando uma diversidade de manifestações clínicas e alterações hematológicas (NAOUM,1997).

Normalmente as cadeias de globina alfa e beta são produzidas coordenadamente, caso contrário ocorre um desequilíbrio na produção dessas globinas levando a duas consequências sobre o metabolismo da hemoglobina. A primeira é a produção defeituosa dos tetrâmeros $\alpha_2\beta_2$, que forma a hemoglobina, causando uma hemoglobinizacão diminuída das células vermelhas acarretando hipocromia e uma eritrocitose compensatória. A segunda é o desequilíbrio na produção entre cadeias alfa e beta, resultando num excesso dessas cadeias conforme o tipo de talassemia. A cadeia em excesso tende a formar agregados e precipitados no interior dos glóbulos vermelhos causando lesões na membrana e destruição celular. Praticamente todos os componentes da membrana estão alterados: lipídios, proteínas, ácidos graxos e glicoproteínas (JANDL,1996).

A primazia do desequilíbrio das cadeias de globina na patogênese da síndrome talassêmica severa é demonstrado por um falso curso benigno na

forma talassêmica heterozigota com síntese de globina comprometida e balanceada (JANDL,1996).

O excesso de ferro não ligado ao heme e da cadeia precipitada tem ação oxidante, contribuindo ainda mais para a lesão da membrana celular que sofre também um desequilíbrio nas bombas de sódio e potássio com alterações na membrana eritrocitária facilitando a destruição dessas células pelo sistema retículo endotelial (SER) (NAOUM,1997).

A hemólise intramedular aparece como causa permanente da hiperferremia, com aumento da absorção intestinal do ferro, mudança dos sideroblastos da medula e hemocromatose eritropoética (JANDL,1996).

As síndromes talassêmicas incluem vários tipos de alterações das cadeias globínicas, que são:

- Alfa Talassemia (α -Thal)
- Beta Talassemia (β -Thal)
- Talassemia $\delta\beta$
- Persistência hereditária da hemoglobina Fetal

As talassemias alfa resultam quase sempre de deleções dos genes alfa no cromossomo 16, ocasionando redução ou ausência de síntese das cadeias alfa que compõem a hemoglobina, dando origem a dois fenótipos (LEE,1998) :

- α -talassemia 1 (α^0 - talassemia), onde observa-se ausência completa da síntese de alfa globina (LEE,1998) ;
- α -talassemia 2 (α^+ - talassemia), onde observa-se a redução da síntese de alfa globina (LEE,1998).

Os genótipos mais comuns encontrados na alfa talassemia são:

Talassemia alfa mínima, onde apenas um gene alfa é total ou parcialmente afetado. O paciente apresenta-se assintomático, sem anemia hemolítica. Os valores do eritrograma são normais, com discretas alterações morfológicas (esquisócitos, dacriócitos) e os testes específicos demonstram traços de hemoglobina H e hemoglobina de Bart's em neonatos entre 0% e 2% (BEUTLLER,1995) ;

Talassemia alfa menor, onde dois genes alfa são afetados. O paciente apresenta cansaço periódico, fraqueza, anemia refratária ao ferro. O eritrograma apresenta-se com uma discreta anemia hemolítica, microcitose, hipocromia, reticulocitose, hemoglobina entre 10 e 13 g/dl. São encontradas hemácias em alvo e pontilhados basófilos. Os testes específicos demonstram a presença de hemoglobina H entre 2% e 5 % e hemoglobina de Bart's em neonatos entre 2% a 10% (HENRY,1999) ;

Talassemia intermediária ou Doença da hemoglobina H, onde três genes alfa são afetados. O paciente apresenta uma anemia hemolítica crônica, fraqueza, dores nos membros inferiores, icterícea, hepatomegalia, alterações esqueléticas. O eritrograma apresenta-se com uma moderada anemia, microcitose, hipocromia, reticulocitose, hemoglobina entre 7 e 10 g/l. As alterações morfológicas mais comuns são presença de dacriócitos, esquisócitos, células em alvo e pontilhados basófilos. Os testes específicos demonstram a presença de hemoglobina H entre 5% e 20%, hemoglobina A₂ diminuída, hemoglobina de Bart's em neonatos entre 20% a 40% (MAZZA,1990) ;

Hidropsia Fetal com hemoglobina de Bart's, onde ocorre ausência total de cadeias alfa. A morte fetal ou neonatal é acompanhada de uma anemia severa. O eritrograma apresenta-se com uma hipocromia severa, hemoglobina com valores entre 4 a 10 g/dl, e hemoglobina de Bart's entre 80% a 100%. As alterações morfológicas mais comuns são anisocitose e poiquilocitose (BEUTLLER,1995).

1.3.1. Talassemias Beta

As talassemias do tipo beta constituem um grupo de alterações genéticas, extremamente diverso, que resulta na redução da síntese das cadeias de globina beta. Clinicamente há grande variabilidade com relação a sintomas e manifestações e essas condições são resultantes de fatores genéticos e adquiridos (MARCHI,2000).

Em contraste com as alfa talassemias, quase todas as síndromes da beta talassemia são causadas por mutações que afetam a regulação ou expressão (e não a deleção) dos genes (LEE,1998).

Os genes beta se localizam no cromossomo 11 e não são duplicados. Há um aumento das cadeias alfa livres dentro dos eritrócitos, ocorrendo sua precipitação. Esse precipitado altera a membrana eritrocitária consequentemente, a célula fica mais susceptível a fagocitose precocemente pelo sistema retículoendotelial (VERRASTRO,1996).

As talassemias beta são consideradas como uma herança autossômica recessiva, pois são necessários dois genes anormais da globina beta para produzir um fenótipo clinicamente detectável (MARCHI, 2000).

Com a utilização de técnicas de biologia molecular foi possível a identificação de aproximadamente 140 tipos diferentes de talassemias beta, cuja diversidade está relacionada com o grau de lesões no gene delta, pseudogene beta-1, os genes gama alanina e glicina e até o gene embrionário épsilon (NAOUM,1997).

O estudo da síntese de cadeias de globina no estado homocigoto revela dois tipos principais de beta talassemia: uma com algumas cadeias beta residuais (tipo β^+), e outra sem cadeia beta (tipo β^0) (LEE,1998).

Indivíduos com apenas um gene para a beta talassemia são clinicamente satisfatórios. Aqueles com dois genes afetados para a beta globina freqüentemente são citados como homocigotos. A heterogeneidade das beta talassemias é tão grande, que quase todos os chamados homocigotos, são na realidade, duplamente heterocigotos para diferentes genes para a beta talassemia. A verdadeira homocigose é encontrada quase que inteiramente em áreas geográficas isoladas (JANDL,1996).

1.3.2. Fisiopatologia

O processo fisiopatológico da talassemia beta está muito relacionado com o desequilíbrio que se verifica entre a síntese de globina alfa e beta. Com a síntese de globina beta afetada, por diminuição parcial (β^+) ou bloqueio total (β^0), a relação alfa/beta supera o valor de equilíbrio que é de 1,0. A globina alfa, que não teve sua síntese alterada, apresenta produção normal, e como não há globina beta suficiente para formar tetrâmeros $\alpha_2\beta_2$ ocorrerá a presença de globinas alfa livre, cuja intensidade é proporcional à

piora do quadro clínico do portador, seja recém-nascido, ou com idade acima de 6 meses (NAOUM,1997).

Além de causar danos na membrana eritrocitária, fazendo com que a mesma fique mais permeável aos cátions, o excesso de globina alfa promove alterações na eritropoese, acreditando-se que possa interferir nos precursores dos eritrócitos, impedindo que eles deixem a medula óssea, resultando numa proliferação celular anormal, conseqüência do defeito no metabolismo do DNA (ARAÚJO,1981).

Esse distúrbio na proliferação das células eritropoéticas consiste em um acúmulo de células na fase G_1 , diminuição das células em S e diminuição na fase G_2 . Nos eritroblastos basófilos foi observada a diminuição das células em G_1 , revelando um encurtamento do período G_1 neste compartimento celular (BEUTLLER,1997).

Quando a precipitação das cadeias alfa ocorre na medula óssea, observa-se uma seqüência de fenômenos que se iniciam pela peroxidação dos lipídios da membrana eritrocitária com geração de espécies ativadas de oxigênio, os radicais livres (WEATHERALL,1998).

A célula com baixa hemoglobinizacão é particularmente sensível a esse tipo de agressão tóxico-oxidante, pois a membrana lesada permite a perda de potássio e ATP (adenosina-tri-fosfato), tornando o eritrócito rígido, sem o poder natural da deformabilidade, e como conseqüência dificulta a sua saída da medula óssea para o sangue periférico. Por outro lado as células que têm maior hemoglobinizacão, mesmo que seja pela presença da hemoglobina fetal, apresentam-se com menor grau de lesões e, portanto, maior período de vida (NAOUM,1999).

A morte intramedular das células eritróides em desenvolvimento representa um grau intenso de eritropoese ineficaz. A formação de hemicromos representa importante evento na produção de inclusões nos eritrócitos e na conseqüente hemólise, na talassemia. Essas células quando escapam da destruição intramedular, ao chegarem no sangue periférico são destruídas prematuramente pelo sistema retículo endotelial. A hemólise precoce pode resultar dentre outras alterações, no aumento da concentração da bilirrubina indireta e em esplenomegalia (NAOUM,1999 ; ARAÚJO,1981).

A esplenomegalia é resultado do aumento da função do baço, provocando um processo amplo de destruição das células do sangue, gerando leucopenia e plaquetopenia, podendo levar a instalação de infecções e/ou epistaxes, respectivamente. A leucopenia é uma causa importante de óbitos observados em doentes com beta talassemia maior (WEATHERALL,1998)

As células que sobrevivem a destruição esplênica são as que sintetizam cadeias gama, que se combinam com as cadeias alfa, formando hemoglobina fetal. As células com elevado teor de hemoglobina fetal têm maior sobrevivência, elevada afinidade para o oxigênio, e conseqüentemente, junto a anemia existe uma produção maior de eritropoetina. Disso resulta uma proliferação da medula óssea, ao lado de uma eritropoese ineficiente. Essa hipertrofia intensa dos precursores eritróides causam lesões ósseas, caracterizadas por adelgaçamento dos ossos e fraturas conseqüentes, além de deformidade dos ossos da face, crânio, maxilar, baixa estatura e a presença de massas extra ósseas, ou metaplasias mielóides, com

formações tumorais no mediastino e retroperitônio, ou acentuada esplenomegalia e hepatomegalia. Esta expansão eritróide associa-se ao aumento da absorção do ferro, com seu acúmulo sob a forma de ferritina, e, com as transfusões de sangue freqüentes, necessárias para manter muitas crianças talassêmicas em condições hematológica adequadas, surge uma sobrecarga de ferro. Em decorrência, surge hemosiderose que atinge órgãos vitais como o coração, pulmões, e fígado. O baço aumentado, pela grande hipertrofia do sistema retículo endotelial, também apresenta grande hemosiderose (MELO, 1998 ; NAOUM, 1999 ; ARAÚJO, 1981)

A esplenectomia bem orientada representa tábua salvadora, aumentando a sobrevida dos eritrócitos, diminuindo o número de transfusões e, conseqüentemente a hemosiderose, principalmente pelo uso da desferrioxamina-B (ARAÚJO, 1981).

1.3.3. Síndromes Talassêmicas

Diversas denominações têm sido utilizadas na descrição das síndromes da beta talassemia. Algumas designações incorporam tanto conceitos genéticos como descrições clínicas, o que conduz a uma classificação um tanto confusa e inespecífica. A forma mais severa da beta talassemia, a talassemia beta maior, caracteriza-se por uma anemia severa e por complicações da sobrecarga de ferro que limitam a vida do indivíduo. A denominação talassemia intermédia é utilizada para designação de uma anemia hemolítica menos severa. Não há necessidade de uma terapia transfusional crônica, e o indivíduo sobrevive até a vida adulta. A talassemia

menor é um distúrbio assintomático associado a anormalidades evidentes da morfologia dos eritrócitos, mas em que ocorre pouca ou nenhuma anemia. Finalmente, talassemia mínima refere-se a uma condição indetectável, exceto por inferência a partir de estudos familiares (LEE,1998 ; NAOUM,1983).

1.3.3.1 Talassemia Beta Maior

Também denominada de anemia de Cooley, anemia do mediterrâneo ou talassemia beta homozigota. Ocorre quando ambos os genes que controlam a síntese das cadeias beta estão alterados (NAOUM,1997). Os achados incluem icterícia e esplenomegalia, que se tornam evidentes na primeira infância. Ossos frontais, maxilares e mandíbulas proeminentes dão uma aparência mongolóide. Estas alterações e os achados radiográficos de um córtex adelgado dos ossos longos e chatos e espessamento do crânio com osteoporose refletem a intensa hiperplasia medular em resposta ao processo hemolítico. O crescimento é interrompido e a puberdade é atrasada. A maioria dos pacientes necessita de transfusões regulares e desenvolvem problemas de acúmulo de ferro. É comum o desenvolvimento de hemocromatose e a principal causa de morte é a falência cardíaca devido à siderose miocárdica ao final da terceira década de vida (HENRY,1999). Diferentemente da maioria das doenças hemolíticas, a anemia é hipocrômica e microcítica. Isto é provavelmente devido ao defeito na síntese de hemoglobina. Alterações na morfologia das hemácias como poiquilocitose acentuada com formas bizarras, células em alvo, ovalocitose,

anéis de Cabot, corpúsculos de Howell-Jolly, fragmentos nucleares, siderócitos, anisocromia, anisocitose e frequentemente eritroblastose estão presentes. A poiquilocitose é mais evidente em pacientes com o baço intacto; a eritroblastose é mais severa após a esplenectomia. Os eritroblastos apresentam citoplasma hipocrômico e, especialmente após a esplenectomia, agregados de hemoglobina densamente corados, os quais provavelmente representam cadeias precipitadas. A contagem de reticulócitos é levemente aumentada do que o esperado para o grau de anemia devido a destruição dos precursores eritróides na medula. A resistência osmótica dos eritrócitos, ferro sérico e bilirrubina indireta estão aumentados (JANDL,1996). Uma hiperplasia normoblástica importante é encontrada. Muitos eritroblastos tardios mostram corpúsculos de inclusão como no sangue. Destruição intramedular de hemoglobina (eritropoese ineficaz) está marcadamente aumentada na talassemia major. O ferro estocado e os sideroblastos estão aumentados (HENRY,1999). Na talassemia β^0 , a hemoglobina A está ausente, a hemoglobina fetal está elevada (chegando a 98%) e a hemoglobina A_2 é cerca de 2%. Nas talassemias β^+ a hemoglobina fetal é de 60 a 95% com presença de HbA. A hemoglobina A_2 pode ou não estar aumentada. Em negros com talassemia β^+ , as características clínicas são menos severas e a transfusão é habitualmente desnecessária; a hemoglobina fetal é de 20% a 40%, a hemoglobina A_2 é de 2% a 5% e os níveis de hemoglobina A são mais elevados (BEUTLLER,1995). O diagnóstico definitivo da talassemia maior depende da demonstração de níveis elevados da hemoglobina fetal (10%-90% da hemoglobina total, geralmente é maior que 50%) (ARAÚJO,1981).

1.3.3.2 Talassemia Beta Intermédia

Apresentam características de anemia moderadamente severa. As formas intermediárias severas de talassemia heterozigota são raras e encontradas em indivíduos do mediterrâneo, mas não em negros (HENRY,1999).

Os sinais e sintomas da talassemia intermédia são comparáveis aos da talassemia maior, porém com menor magnitude. Embora cronicamente anêmicos, os indivíduos portadores da talassemia intermédia não necessitam de transfusões, exceto quando em associação com alguma enfermidade intercorrente. Regularmente pode-se observar palidez, icterícia intermitente, esplenomegalia, e alterações dos ossos da face. O crescimento e desenvolvimento durante a infância não são relativamente comprometidos. Os pacientes sobrevivem até a idade adulta. As complicações ocorrentes na vida adulta são as fraturas patológicas, colelitíase e massas torácicas compostas de tecido hematopoético. A causa principal da morte prematura é uma hemosiderose do miocárdio. A sobrecarga de ferro é principalmente devido ao aumento da absorção do ferro pelo trato gastrointestinal, do que pela sobrecarga decorrente das transfusões de sangue (LEE,1998).

Apresentam microcitose, hipocromia, hemácias em alvo, pontilhado basófilo, policromasia, reticulocitose, como sinais de diseritropoese, sem diferenças morfológicas em relação à talassemia beta maior. Os índices hematimétricos VCM e HCM tendem a ser inferiores aos da forma de talassemia maior e a eletroforese de hemoglobina mostra elevação dos

valores da hemoglobina A₂ (até 7%) e da hemoglobina fetal (20% a 100%) e redução dos níveis de hemoglobina A (0% a 80%), de acordo com o genótipo do paciente (CLARKE,2000 ; WALLACH,1999).

A hiperplasia da medula óssea é significativa, e pode ser demonstrado inclusões de cadeias alfa desnaturadas nos normoblastos tardios. O padrão eletroforético das hemoglobinas é muito variável (LEE,1998).

A eritropoese extramedular pode ocorrer como fenômeno compensatório quando a hiperatividade da medula óssea é insuficiente para manter a demanda do sangue periférico. Os órgãos mais frequentes são: fígado, e baço, podendo também ocorrer em outros locais como: linfonodos, rins, pulmões e pele (NAOUM,1999).

1.3.3.3 Talassemia Beta Menor

Também conhecida como traço talassêmico, Talassemia beta heterozigota ou Microcitemia. O estado heterozigoto da talassemia beta é caracterizado geneticamente pela herança de um único componente alterado. Nas formas β^0 e β^+ , a redução da taxa da síntese de globina beta é menor (NAOUM,1999).

O fenótipo da talassemia menor também caracteriza o estado de heterozigose para hemoglobina lepre. A concentração de hemoglobina A₂ está normal ou reduzida, e a concentração de hemoglobina fetal está normal ou elevada. A hemoglobina lepre é produzida numa velocidade reduzida, representando apenas 5% a 15% da concentração da hemoglobina (LEE,1998 ; CLARKE, 2000).

A mesma é mal diagnósticada e os pacientes são tratados de forma inadequada. Ela é quase sempre detectada acidentalmente durante algum exame devido a sintomas não relacionados, ou como consequência de um estudo visando melhor caracterizar a natureza da anemia sintomática num membro da família (HENRY,1999).

Raramente a síndrome fica evidenciada por icterícia, esplenomegalia, úlceras nas pernas ou alterações radiográficas dos ossos longos. As gestantes portadoras de beta talassemia menor desenvolvem mais anemia do que as gestantes normais durante a gravidez, não havendo na maioria dos casos necessidade de transfusão de sangue, visto que as alterações hematológicas freqüentemente são tomadas por equívoco como uma “deficiência do ferro” (LEE,1998).

Observa-se anemia discreta, ou até mesmo ausente, com aumento do número de eritrócitos, microcitose (VCM < 75 fl) e hipocromia (CHCM < 26 %), amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW) normal, presença de hemácias em alvo, poiquilocitose e pontilhado basófilo. A eletroforese de hemoglobina mostra hemoglobina A₂ > 3,5%, com valor médio de 5,1%, e hemoglobina fetal normal ou pouco aumentada (2% a 5%). A curva de fragilidade osmótica mostra-se com desvio à esquerda, caracterizando menor fragilidade eritrocitária. Nestes pacientes a sobrevivência dos eritrócitos é moderadamente inferior a dos eritrócitos normais, o que provoca hiperplasia eritróide (NAOUM,1997; CLARKE, 2000). A contagem de reticulócitos e a concentração sérica de bilirrubina podem estar ligeiramente aumentados (ARAÚJO,1981).

A medula óssea está normal, exceto por uma leve hiperplasia da linhagem eritróide. Não podem ser identificados inclusões de cadeias alfa precipitadas nos precursores eritrocitários. Os achados das mensurações eritrocitárias concordam com uma sobrevida normal ou apenas ligeiramente abreviada dos eritrócitos, acompanhada de uma moderada ineficácia na eritropoese (HENRY,1999).

As manifestações clínicas, quando presente, variam entre os diferentes grupos raciais, e entre elas podemos citar astenia, cansaço e baço palpável. A artrite também pode ser constatada na talassemia beta heterozigota. Os níveis de ácido fólico e vitamina B₁₂ plasmáticas apresentam-se dentro dos limites normais em talassêmicos beta heterozigotos. Formas atípicas de talassemia beta heterozigota podem ocorrer, das quais os principais tipos são (NAOUM,1997) :

- Tipo 1- talassemia beta heterozigota, com hemoglobina A₂ aumentada, VCM e HCM normais (NAOUM,1997) ;

- Tipo 2- talassemia beta heterozigota, com hemoglobina A₂ normal, hemoglobina fetal discretamente elevada, VCM e HCM diminuídos. Esses casos são suspeitos de talassemia beta-delta (NAOUM,1997) ;

- Tipo 3- talassemia beta heterozigota, com hemoglobina A₂ aumentada e HCM normal. Esses casos são suspeitos de associação de talassemia alfa com beta talassemia heterozigota (NAOUM,1997).

1.3.3.4 Talassemia Beta Mínima

A talassemia beta mínima refere-se a uma condição em que a deficiência na síntese das cadeias beta é tão sutil que deixa de ser percebida pela avaliação clínica ou pelos estudos hematológicos convencionais. Os valores do VCM e HCM estão normais ou levemente reduzidos e a hemoglobina padrão está normal (LEE,1998).

Os pacientes não apresentam qualquer manifestação clínica e, laboratorialmente, observa-se leve redução da relação da síntese de cadeias alfa e beta, microcitose discreta e dosagem de hemoglobina A₂ normal. O diagnóstico é realizado através de técnicas de detecção da deficiência do gene beta (NAOUM,1999).

Em geral a hemoglobina fetal apresenta-se normal, porém pode-se obter resultados de até 5%. A hemoglobina A₂ não pode ser identificada na eletroforese em papel, logo a demonstração ou quantificação exige técnicas como em eletroforese em acetato de celulose ou gel de poliacrilamida ou métodos de colunas de resina (ARAÚJO,1981).

1.3.4. Evolução das Talassemias

Em 1925, Cooley e Lee descreveram, em cinco crianças, uma forma severa de anemia com presença de esplenomegalia, pigmentação da pele, espessamento dos ossos longos e do crânio, diminuição da

fragilidade osmótica dos eritrócitos, eritroblastos circulantes e leucocitose.

O termo talassemia, proveniente do grego, significa MAR, e foi empregado, pela primeira vez, em 1932 por Wipple & Bradford os quais, acrescentando outros casos insistiram sobre sua origem mediterrânea, assinalando que as alterações ósseas e a pigmentação da pele poderiam decorrer de um defeito metabólico e não em decorrência de uma anemia hemolítica prolongada.

Enquanto, pesquisadores americanos investigavam sobre possíveis casos de talassemias, outros publicavam trabalhos sob estudos com indivíduos italianos portadores de um tipo de icterícia hemolítica com diminuição da fragilidade osmótica dos eritrócitos, mais tarde conhecida com o nome de "doença de Rietti-Greppi-Micheli", a mesma apresentava anemia moderada em relação à de Cooley. Wintrobe e col. 1940, descreveram um tipo de anemia hemolítica observada em 14 membros de três famílias italianas no John Hopkins Hospital, em Baltimore. Acreditaram tratar-se de uma forma leve de anemia de Cooley, observaram, ainda, pontilhado basófilo nos eritrócitos desses doentes.

Rietti, em 1946, revisou a literatura italiana anterior sobre a síndrome de Rietti-Greppi-Micheli e equiparou esta afecção aos casos descritos por Wintrobe e col. Baseados nessas observações e em estudos genéticos posteriores, estabeleceram que a anemia de Cooley representa o estado homozigótico (talassemia maior), de gene autossômico parcialmente dominante, e que os casos descritos por

Wintrobe e col. e a síndrome de Rietti-Greppi-Micheli representam o estado heterozigótico.

A identidade dos casos descritos, em 1940, por Wintrobe e col., assim como as amplas revisões da literatura italiana nesse tema pelo grupo de Chini & Valeri, mostraram que esses casos se enquadram em uma única afecção.

Chini & Valeri denominaram todo o grupo dessa anemia como síndrome hepática mediterrânea. Outras designações para as síndromes talassêmicas surgiram dentre elas: anemia de células alvo, anemia microcítica familiar, leptocitose hereditária, microcitemia e anemia hemolítica do Mediterrâneo.

Alter, B. P. e col. 1949, demonstraram a presença de uma hemoglobina com característica químico-física diferente da hemoglobina do adulto normal, em pacientes com anemia falciforme. Portanto, ficando comprovado que a anemia falciforme se tratava de uma doença molecular. Logo os estudos em busca de um tipo de hemoglobina estenderam-se aos doentes com talassemia, onde foram encontrados vários tipos anômalos de hemoglobinas e, entre elas, destacaram-se a doença microdrepanocitêmica de Silvestroni e Bianco, a persistência familiar de hemoglobina fetal ou a presença das hemoglobinas Bart ou H.

A presença desses tipos anômalos de hemoglobina em pacientes com manifestações clínicas de talassemia tem sugerido que algumas síndromes se devem a um defeito da síntese de globina. Também nos talassêmicos podem existir dois tipos principais de talassemia: um devido à mutação no loco genético que controla a síntese de cadeia α , a

talasemia α ; outro, que controla a síntese da cadeia β , a talassemia β . Esses autores sugeriram também que as síndromes talassêmicas podem surgir mais por uma falha na atividade dos locos do que por alteração estrutural nas cadeias α e β . Nestas condições o termo "talassemia" se emprega geralmente para designar aquelas condições herdadas, nas quais não foi possível demonstrar no componente principal da hemoglobina.

Em 1957, Kunkel e col. estudaram o sangue de pais talassêmicos e encontraram a hemoglobina A_2 aumentada na maioria dos mesmos, fato que contribuiu para o diagnóstico da síndrome talassemia forma β e realçou o significado da hemoglobina A_2 , cuja dosagem foi o primeiro passo definitivo para a identificação da talassemia β forma menor, explicando muitos casos de anemia microcítica até então rotulados como irrespondíveis aos agentes terapêuticos.

Dos trabalhos iniciais de Cooley & Lee, as pesquisas modernas evoluíram para a patologia molecular da talassemia, surgindo o conceito de que as síndromes talassêmicas resultam da produção deficiente de uma cadeia polipeptídica específica da hemoglobina, denominada segundo a cadeia alterada.

Novas técnicas em biologia celular e molecular vêm sendo aplicadas para o estudo de cada fase da expressão genética desde o DNA, para RNAm da globina para definir o defeito molecular na talassemia (ARAÚJO, 1981)

2. Objetivo

Determinar a prevalência de β -talassemia heterozigota, nos doadores de sangue do Hemocentro do Ceará – HEMOCE, no período de outubro a dezembro de 2000.

3. Material e Métodos

Um total de 154 doadores de sangue, com idades entre 18 e 54 anos de ambos os sexos, escolhidos de forma aleatória, no período de outubro a dezembro de 2000 no Hemocentro do Ceará participaram do estudo.

O material utilizado foi sangue periférico coletado com anticoagulante EDTA a 5%. As amostras de sangue após coleta e autorização para utilização em pesquisa, foram codificadas e submetidas a testes de seleção e de confirmação para hemoglobinas anormais.

Seletivos:

- Resistência Osmótica em solução de Cloreto de Sódio a 0,36% (BONINI, D.C.R. E COL., 1991);
- Eletroforese em pH alcalino em acetato de celulose (MARENGO-ROWE, A.J., 1965);
- Análise da morfologia eritrocitária (THOMPSON M. W E COL. 1993);

Confirmatórios:

- Pesquisa de corpos de Heinz e precipitados de hemoglobina H (VELLA F. , 1968);
- Dosagem de hemoglobina A₂ (MARENGO-ROWE, A.J., 1965);
- Dosagem de hemoglobina fetal (BONINI, D.C.R., 1993).

A análise dos resultados foram realizadas no microsof Excel, através de tabelas e gráficos, contendo informações obtidas durante a execução da pesquisa.

ESTATÍSTICA { medicina
serviço padrão?

4. Resultados

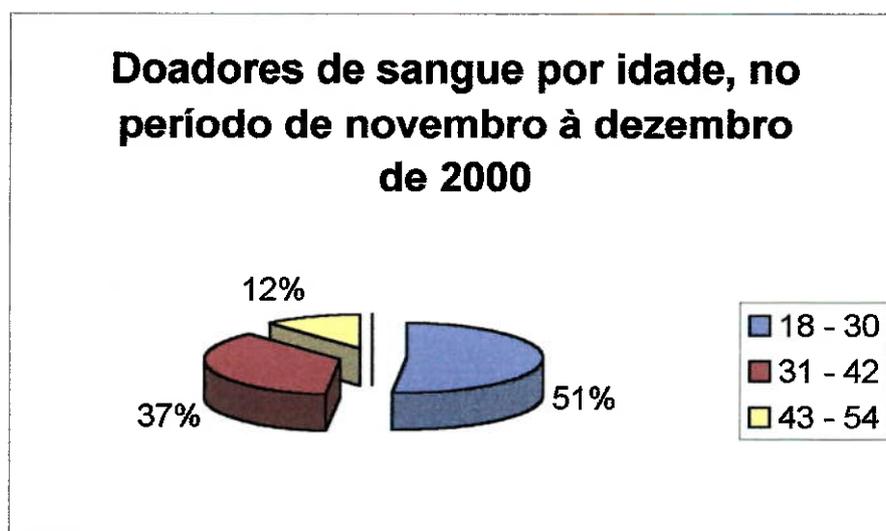


Figura 2: Perfil dos 154 doadores de sangue em relação a idade, expressos em percentagem.

A figura 2 ilustra o perfil da população em estudo quanto a idade, sendo 51% dos doadores com faixa etária entre 18 – 30 anos, 37% com idades entre 31 – 42 anos e 12% variando de 43- 54 anos.

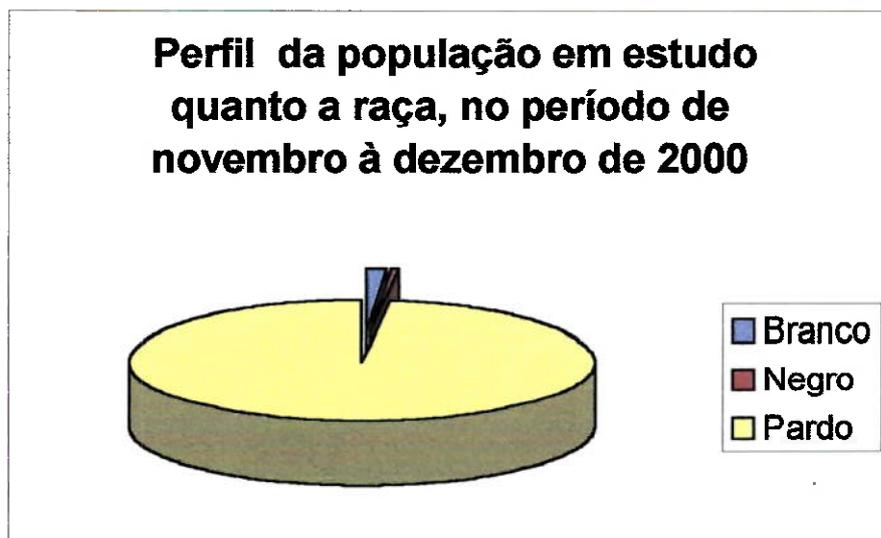


Figura 3: Perfil dos 154 doadores de sangue, quanto a origem racial, expressos em percentagem.

A figura 3 ilustra o perfil dos doadores de sangue quanto a origem racial, com 152 (98%) de cor parda, 1(0.65%) de cor branca e 1(0.65%) de cor negra.

Na tabela 1 estão representadas os resultados dos diferentes tipos de hemoglobinas expressos em percentagem nos 154 doadores de sangue do HEMOCE. Foram encontrados 150(97.4%) deles com hemoglobinas normais, sendo 121(78.57%) do sexo masculino e 29(18.83%) do sexo feminino, 1(0.65%) com beta talassemia heterozigótica, do sexo masculino e 3(1.94%) com hemoglobina AS, sendo 1(0.65%) do sexo masculino e 2(1.29%) do sexo feminino.

Tabela 1: Resultados dos diferentes tipos de hemoglobinas expressos em percentagem nos 154 doadores de sangue do HEMOCE.

Sexo	TIPOS DE HEMOGLOBINA				Total
		Hb AA	Beta-tal.het.	Hb AS	
Masculino	n	121	1	1	123
	(%)	(78,57)	(0,65%)	(0,65)	(79,87)
Feminino	n	29	0	2	31
	(%)	(18,83)		(1,29)	(20,12)
Total	n	151	1	3	154
	(%)	(98,03)	(0,6%)	(1,94)	(100)

Abreviaturas: Beta-tal.het.= Beta talassemia heterozigótica; Hb AS: Hemoglobina AS (traço falcêmico); Hb AA: Hemoglobina normal

A tabela 2 corresponde a dosagem de hemoglobina A₂, em ambos os sexos, em acetato de celulose, pH 8,6, sendo que 26 (16.85%) deles

apresentaram valores inferiores a 2,5 g/dl e 127 (82,5%) com valores entre 2,5 g/dl – 3,7 g/dl e 1 (0,65%) com valor superior a 3,7g/dl.

Tabela 2: Resultados da dosagem de Hemoglobina A₂ (Hb A₂) nos 154 doadores de sangue do HEMOCE.

Sexo	HbA ₂ (g/dl)	n	%
Masculino	< 2,5	21	18,10
	2,5 - 3,7	94	81,03
	>3,7	1	0,87
Feminino	< 2,5	5	13,16
	2,5 - 3,7	33	86,84
	>3,7	0	0
Total	< 2,5	26	17
	2,5 - 3,7	127	82,4
	>3,7	1	0,65

Abreviaturas: HbA₂: Hemoglobina A₂ n: Número de doadores

A tabela 3 representa as dosagens de hemoglobina fetal nos doadores, em ambos os sexos, sendo que 130 (84,4%) deles apresentaram valores inferior a 1,0% e 24(15,6%) entre 1,0% -2,0%.

Tabela 3: Resultados da dosagem da hemoglobina Fetal nos 154 doadores do HEMOCE.

Sexo	HbF(%)	n
Masculino	< 1,0	104
	1,0 - 2,0	19
	>2,0	0
Feminino	< 1,0	26
	1,0 - 2,0	5
	>2,0	0
Total	< 1,0	130
	1,0 - 2,0	24
	>2,0	0

Abreviaturas: HbF: Hemoglobina Fetal ; n: Número de doadores

As figuras 4 e 5 correspondem a contagem de hemácias, distribuídas quanto ao sexo. Na figura 4, valores inferiores a $4,5 (x 10^6 / mm^3)$ foram observados em 48 doadores e entre $4,5 - 6,5 (x 10^6 / mm^3)$ em 75 deles. Na figura 5, valores inferiores a $4,0 (x 10^6 / mm^3)$ foram obtidos em 7 e entre $4,0 - 5,5 (x 10^6 / mm^3)$ em 24 doadores.

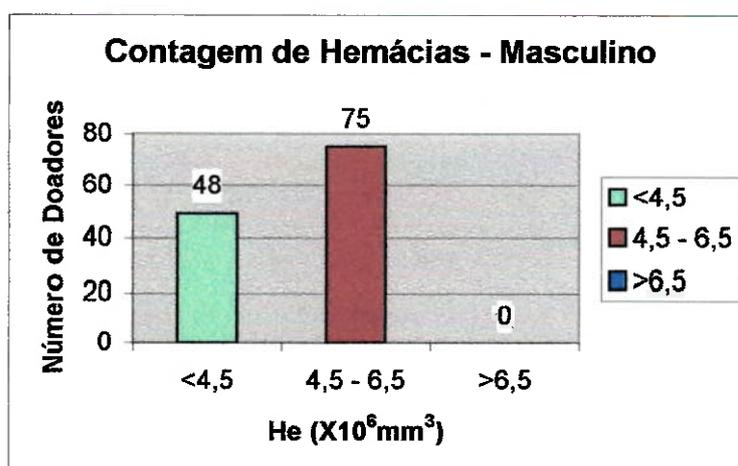


Figura 4: Resultados da contagem de hemácias(He), expressos em número de células ($\times 10^6/\text{mm}^3$), nos 123 doadores do sexo masculino.

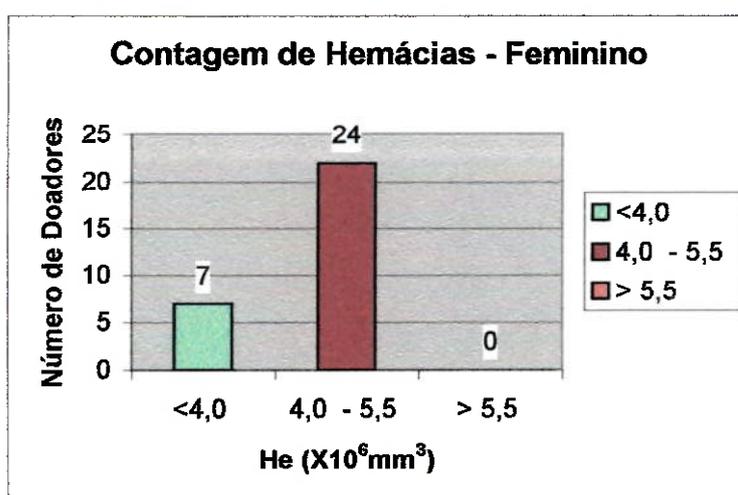


Figura 5: Resultados da contagem de hemácias (He), expressos em número de células ($\times 10^6/\text{mm}^3$), nos 31 doadores do sexo feminino.

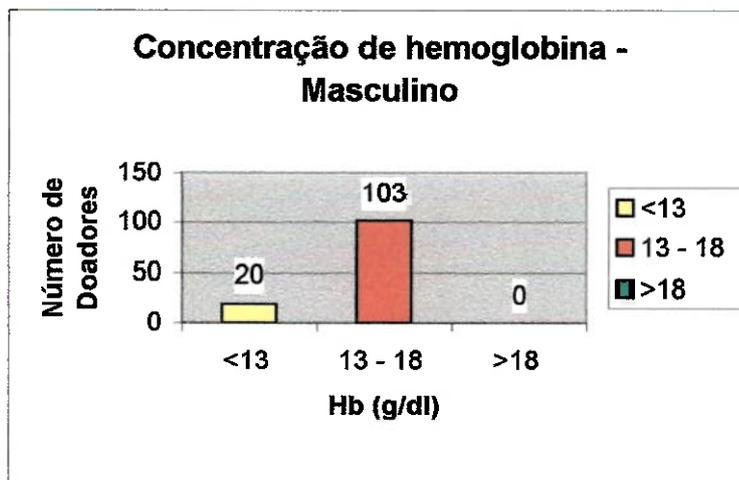


Figura 6: Resultados da dosagem de hemoglobina (Hb), expressos em g/dl, nos 123 doadores do sexo masculino.

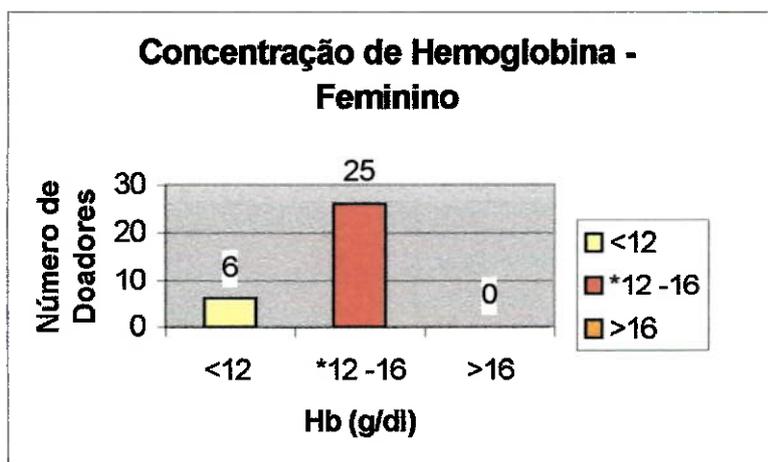


Figura 7: Resultados da dosagem de hemoglobina (Hb), expressos em g/dl, nos 31 doadores do sexo feminino.

As figuras 6 e 7 representam a concentração de hemoglobina dos doadores, quanto ao sexo. A figura 6 mostra que 20 (16.3%) dos doadores apresentaram concentração de hemoglobina inferior a 13 g/dl e 103(83.7%) com valores entre 13– 18 g/dl. Já na figura 7, 6 (19.4%) doadores apresentaram concentração de hemoglobina inferior a 12 g/dl e 25 (80.6%) com valores entre 12– 16 g/dl.

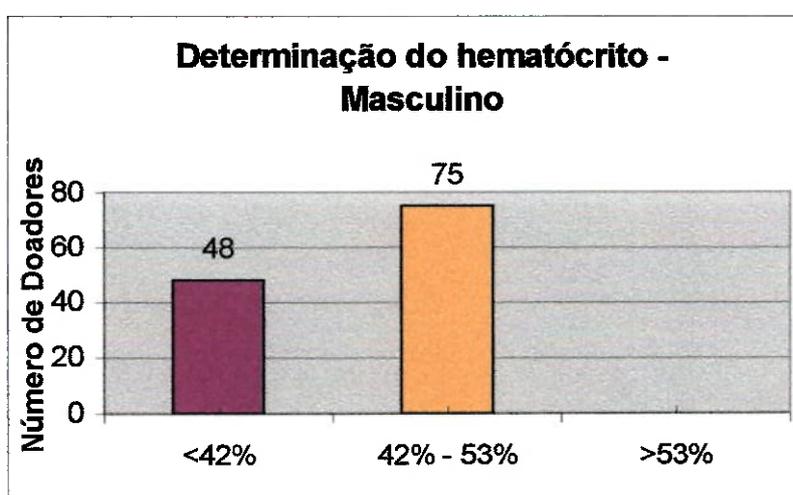


Figura 8: Resultados da determinação do hematócrito, expressos em percentagem (%), nos 123 doadores do sexo masculino.

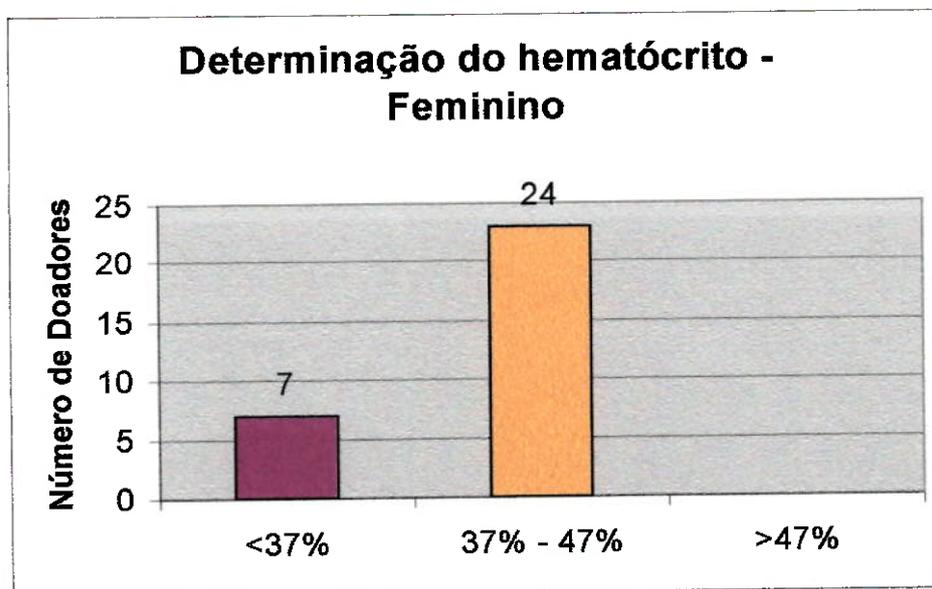


Figura 9: Resultados da determinação do hematócrito, expressos em percentagem (%), nos 31 doadores do sexo feminino.

As figuras 8 e 9 ilustram a determinação do hematócrito nos doares de sangue. A figura 8 ilustra, 48 (39.0%) dos doadores apresentaram hematócrito inferior a 42% e 75 (61%) entre 42 - 52%. A figura 9, 7 (22.6%) doadores apresentaram hematócrito inferior a 37% e 24 (74.4%) entre 37 - 47%.

A análise da morfologia eritrocitária mostrou 153(99.3%) doadores com morfologia normal e 1 (0.65%) com alterações do tipo microcitose, hipocromia de grau moderado. Quando ao teste de resistência globular

osmótica a 0.36% a maioria (99.3%) foi negativa, com apenas 1 doador apresentando resistência positiva. A pesquisa de corpos de Heinz e precipitados de hemoglobina H foram negativos em todas as amostras.

A análise dos resultados foram realizadas no Microsoft Excel, através de tabelas e gráficos, contendo informações obtidas durante a execução da pesquisa.

5. Discussão

A distribuição das hemoglobinopatias está intimamente relacionada com o processo de colonização de cada região, estado ou país. A população brasileira foi colonizada por africanos e por europeus notadamente aqueles oriundos de Portugal, Espanha e Itália, contribuindo para o surgimento das hemoglobinopatias (NAOUM, 1999).

Mutações que envolvam genes reguladores ou que afetem o equilíbrio do conteúdo quantitativo das cadeias globínicas, originam as talassemias cujas formas mais freqüente no Brasil são as alfa e beta heterozigotas. A detecção dos portadores assintomáticos, apresenta importância para a saúde pública, pois representam fonte de novos heterozigotos e possíveis homozigóticos (NAOUM, 1999).

A triagem de hemoglobinopatias em doador de sangue, faz-se necessária principalmente nas regiões de alta prevalência. As razões dessa exigência se justificam tanto por problemas médicos causados no receptor quanto pela detecção de portadores de hemoglobinopatias. A portaria de número 1376 do Ministério da Saúde de 19 de novembro de 1993 recomenda a triagem de hemoglobina S (Hb S) em doadores de sangue, visto que existe restrições quanto ao uso de sangue com presença de hemoglobina S (NAOUM, 1997).

Cerca de 3% da população mundial (150 milhões de habitantes) é portadora de genes para a beta talassemia. Estes genes são particularmente prevalentes em habitantes da Itália e Grécia. Na América do Norte, a talassemia é observada principalmente em indivíduos de descendência italiana e grega, e em negros (NEE E COL. 1945; SILVESTRONI E COL., 1959).

Naoum e col. 1999 demonstraram uma prevalência de 11,87% de portadores de talassemia beta heterozigota em 4.980 indivíduos com quadros de anemia a esclarecer. A hemoglobina A₂, um dos principais parâmetros analisados para confirmação do diagnóstico laboratorial desta alteração de hemoglobina, apresentou valor médio de 5,41% . É importante resaltar que a dosagem de hemoglobina A₂ pode se encontrar aumentada sem que, necessariamente, os indivíduos sejam portadores de talassemia, um exemplo são os portadores de doença de Chagas. Em regiões onde há alta incidência dessa doença é necessário que se faça um estudo mais criterioso das hemoglobinas (DOMINGOS, C.R. B. E COL. 1991).

Melo, O. S. M. A. e col. 1998 demonstraram uma prevalência de 0,13% de portadores de beta talassemia heterozigótica, em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Uberlândia-MG, no período de maio de 95 a maio de 97. Carvalho, M.G. e col. 1994, demonstraram em um estudo com 528 amostras de doadores de sangue do centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais-Fundação (HEMOMINAS) a presença de 30

portadores (0,13%) de talassemia beta heterozigota. Os mesmos apresentaram hemoglobina A₂ aumentada, alterações no eritrograma (VCM e HCM diminuídos) e na morfologia eritrocitária (microcitose, hipocromia, poiquilocitose e células em alvo). O teste de resistência globular em NaCl a 0,36% apresentou positividade na maioria desses portadores. Os resultados obtidos nos hemocentos do estado de Minas Gerais demonstram uma baixa prevalência de beta talassemia heterozigótica, quando comparados com estudos realizados nos demais estados como São Paulo, Porto Alegre e Rio de Janeiro onde a prevalência em doadores de sangue de beta talassemia heterozigótica variou de 0.8 a 1.1%, sobretudo em caucasóides (RAMALHO, A. S. 1976; ZAGO, M.A., 1981; FREITAS, E. M. & ROCHA, F. J., 1983; ZAGO, M. A.& COSTA, F.F., 1985)

As análises efetuadas no presente estudo em 154 doadores de sangue no HEMOCE, no período de outubro/00 a dezembro/00, mostraram que a prevalência de talassemia beta heterozigota foi de 0.65%. A prevalência de outros tipos de hemoglobinopatias na mesma amostra foi de 1,94%, para hemoglobina S em heterozigose (AS), sendo 1(0,65%) doador do sexo masculino e 2(1,29%) do sexo feminino (Tabela 1).

A relação obtida no presente estudo foi de 65 portadores de beta talassemia heterozigótica em 10000 doadores de sangue. A baixa prevalência é justificada em parte pela inexpressiva imigração de povos dos países banhados pelo Mediterrâneo para o estado do Ceará.

Em suma, a tendência é a padronização de técnicas para a pesquisa de beta talassemia heterozigótica, em banco de sangue, conforme a que foi utilizada no presente estudo. Nossos resultados, portanto, abrem uma nova

frente de estudo ao apontar a prevalência de beta talassemia heterozigótica em doadores de sangue do HEMOCE, com uma amostragem maior. Por outro lado, resta uma questão de extrema importância que é a orientação aos portadores quanto ao tipo de hemoglobinopatia herdada e o aconselhamento genético.

6. Conclusão

- A prevalência da beta talassemia heterozigótica foi de 0.65% nos doadores de sangue do HEMOCE.
- Prevalência de 1.94% de hemoglobina AS no grupo em estudo
- O presente estudo procurou mostrar a importância do diagnóstico laboratorial da beta talassemia heterozigótica por ter importantes implicações em aconselhamento genético, além da administração desnecessária de suplemento de ferro.

7. Referências Bibliográficas

ALTER, B.P.; FRIEDMAN, S.; HOBBS, J.C.; MAHONEY, M.J. SHERMAN, A.S. NATHAN, D.G. Prenatal diagnosis of sickle-cell anemia and alpha G-Philadelphia: study of a fetus also as for Hb S/B+ thalassemia. **New Engl. J. Med.**, v. 294, p. 1040, 1976.

ANGULO, I. L. et al. Detecção e conscientização de portadores de hemoglobinopatias de São José do Rio Preto. **Revista de Saúde Pública. São Paulo**, n. 19, p. 364-373, 1985.

ARAÚJO, J. T. **Talassemia: evolução, fisiologia, fisiopatologia, base molecular e classificação.** **Rev. Hosp. Clínicas Fac. Med. USP**, v. 36, n. 6, p. 261-273, 1981.

BANNERMAN, R. M. **Thalassemia: a survey of some aspects.** **New York. Grune**, 1962.

BEUTLLER, E. et al. **Willians hematology. 5th ed.** **Washington: Library of Congress**, 1995.

BONINI-DOMINGOS, C. R. **Prevenção das hemoglobinopatias no Brasil: diversidade genética e metodologia laboratorial.** **São José do Rio**

Preto, 1993. 138 p. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Instituto de Biociências, letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista.

BONINI-DOMINGOS, C. R.; NAOUM, P.C., MOREIRA, H.W.; BASSI, M. G. MANZATTO, A. J. & ALVARES F.O.F. Hemoglobinopatias e haptoglobinas em portadores e doença de Chagas. **Ver. Bras. Pat. Clin.**, v.27, p. 80-88, 1991.

CARVALHO, M.G.; SOUZA, M. O.; SILVA, M.. B. S. ; OLIVEIRA, J.M. C. ; CARDOSO, I.C.R.A.,; CARVALHO, L.P.; SANTOS, C. M. F. R.; OLIVEIRA, H. M.; LOPES, M. S. S. N.;LIRA, L.R. Hemoglobinas anormais perfil estatístico em doadores de sangue de Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais. **Rev. Bras. Anál. Clín.**, v.26, p.39-40, 1994.

CHANG.,H. HOBBS, J.C.; CIVIDALLI, G.; FRIGOLETTO, F.D.; MAHONEY, M.J.; KAN, Y.W.; NATHA. In utero diagnosis of hemoglobinopatias. Hemoglobin synthesis in fetal red cells. **New Engl. J. Med.**, v.290, p. 1067, 1974.

CHANG.,H.; MODELL, C.D.; HUEHS, E. R.; NATHAN, D. G. Antenatal diagnosis of the beta-thalassemia gene. **Pediat. Res.**, v. 8, n.398, p.124, 1974.

CHING, M.; MODELL, C.BB.; MUEMUS, E. R.; NATHAN, D.G. Antenatal diagnosis of the thalassemia gene (-thal). **Pediat. Rev.** v.8, n.398, p. 124, 1974.

CHINI, V.; VALERI, C.M.. Meditterranean hemophatic syndromes. **Blood**, v.4, p.989, 1949.

CLARKE, G. M.; HIGGINS, T. N. Laboratory Investigation of hemoglobinopathies and thalassemias. **Rev. Update Clin. Chem.**, v. 46, n. 8, p. 1284-1290, 2000.

COOLEY TB, LEE P: Series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone change. **Trans. Am. Pediatr. Soc.** 37:29,1925.

DOMINGOS, C. R. B.; NAOUM, P. C.; MOREIRA, H. W.; BASSI, M. G.; MONZATO, A. J.; ALVARES FILHO, F. Hemoglobinopatias e haptoglobinas em portadores de Doença de Chagas., **Rev. Bras. Patol. Clín.**, v. 27, n. 3, . 80-87, 1991.

FIGUEIREDO MF. Pesquisa do traço falcêmico em doadores do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará-Regional do Crato. Trabalho apresentado como requisito final ao Curso de Especialização em hematologia e Hemoterapia (HEMOCE), 1994.

FREITAS, E. M. & ROCHA, F. J. Detection of β -thalassemia heterozygotes among caucasian from Porto Alegre/RS, Brasil. **Rev. Bras. Genet.**, n.6, p. 185-188, 1983.

HENRY, J. B. **Diagnósticos e tratamento por métodos laboratoriais**. 19. ed. São Paulo: Manole, 1999.

JANDL, J. H. **Blood textbook of hematology**. 2. ed. Washington: Library of Congress, 1996.

KULKEL HG et al. Observations on the minor basic hemoglobin component in the blood of normal individuals and patients with thalassemia. **J Clin Invest** 36:1615, 1957.

LEE, G. R. et al. **Wintrobe Hematologia Clínica**. São Paulo: Manole, 1998, v. 1, cap. 38, p.1161-1194.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: clínica e propedêutica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 1999.

MARCHI, D. P.; TOMÉ, R.; NAOUM, P. C.; BONINI, C. R. As talassemias do tipo beta em São José do Rio Preto. **News Lab.**, n. 38, p.132-139, 2000.

MARENGO-ROWE, A. J. Rapid electrophoresis and quantiation of hemoglobin on cellulose acetate. **J. Clin. Pathol.**, 18: 790-792. 1965

MAZZA, J. J. **Manual de hematologia clínica**. Barcelona: Salvat, 1990.

MCKENZIE, S.B. **Hematology**. 2 ed. Pennsylvania: Williams e Wilkins, 1996.

MELO, S. M. A. **Prevalência das hemoglobinopatias em amostras de banco de sangue e escolares do Triângulo Mineiro**. Dissertação (Mestrado).

MELO, S. M. A.; ARANTES, S.C.F.; FILHO, BA.B; ROCHA, A.F.S.; SILVEIRA, E.P. Prevalência de Hemoglobinopatias em Doadores de Sangue do Hemocentro Regional de Uberlândia-MG. **Laes & Haes** , v. 114, p.104-110, 1998.

NAOUM, P. C. Critérios para o diagnóstico laboratorial de alfa e beta talassemias. **Rev. Bras. Patol. Clín.**, v. 19, n. 1, 1983.

_____. **Eletroforese: técnicas e diagnósticos**. 2. ed. São Paulo: Santos, 1999. cap. 4, p. 57-100.

_____. **Hemoglobinopatias e Talassemias**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 1997,. cap. 10, p. 61-63.

NEE, PJV; VALENTINE, WN. The frequency of thalassemia. **Am. J. Med. Sci.** 209: 568, 1945.

PARENTE, RM. 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), 1985.

RAMALHO, A. S. Investigação genético-epidemiológico das Talassemias Beta e delta-beta no Estado de São Paulo. **Rev. Paul. Med.**, n. 88, p.68, 1976.

RUIZ, M. A. ; GUERRA, C.C.C.; NAOUM, P. C.; CARVALHO, S.M.G. Classificação e aspectos clínicos das hemoglobinopatias estruturais. **Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 8, n. 138, p. 64-68, 1986.

SALZANO, F. M.; FREIRE-MAIA, N. **Populações brasileiras: aspectos demográficos, genéticos e antropológicos.** São Paulo: Nacional, 1967. 177p.
SILVESTRONI, E., BIANCO I. : The distribution of the microcythaemias(or thalassaemias) in Italy. Some aspectos of the haematological and haemoglobinic picture in these haemopathies. In *Abnormal Haemogloblins*, eds. JHP Joxis, JF Delafresnaye. Oxford: Blackwell Scientific, 1959.

THOMPSON, M. W., MCINNES, R. R., WILLARD, H. F. **Genética médica.** Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993. 339p.

VELLA F. Acid agar electrophoresis of human hemoglobin. **Am. J. Clin. Pathol**, v. 49, p 440, 1968.

VERRASTRO, T. ; LORENZI, T. F. ; WENDEL NETO, S. **Hematologia e hemoterapia**. São Paulo: Atheneu, 1996.

WALLACH, J. **Interpretação de exames de laboratório**. 6. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999.

WEATHERALL, D. J. Pathophysiology of thalassemia. **Baillieres Clin. Haematol.**, v. 11, n. 1, p. 127-173, 1998.

WHIPPLE GR, BRADFORD WL : Racial or familial anemia of children. **Am J. Dis. Child**. 44:336, 1936.

WINTROBE MM et al.: A familial hemopoietic disorder in Italian adolescents and adults. **JAMA** 114:1530, 1940.

ZAGO, M. A. Síntese de globinas nas talassemias e aspectos da função esplênica falciforme e na heterozigose dupla para beta-talassemia e hemoglobina S. Dissertação de Livre Docência, Faculdade de Medicina de Riberão Preto da Universidade de São Paulo, 1981.

ZAGO, M. A.; COSTA, F.; BOTTURA, C. Beta-talassemia in Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 14, p. 383-388, 1981.