

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

**PESQUISA DE HEMOGLOBINAS ANORMAIS EM
PACIENTES DO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN,
NO PERÍODO DE OUTUBRO À DEZEMBRO DE 2000.**

VERUSCHKA SORRENTINO MARTINS

Fortaleza – CE

2001

VERUSCHKA SORRENTINO MARTINS

**PESQUISA DE HEMOGLOBINAS ANORMAIS EM PACIENTES DO
HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN, NO PERÍODO DE OUTUBRO
À DEZEMBRO DE 2000.**

Monografia apresentada como requisito
final do XV Curso de Especialização em
Hematologia e Hemoterapia

Orientadora:

Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves

Co-Orientadoras:

Dra. Rita Marinei Coelho

Dra. Fátima Marques

Fortaleza – CE

2001

Dedicatória

Dedico este trabalho ao meu saudoso Pai,
a quem eu devo a realização deste Curso.

Obrigada meu Pai. Te amei, te amo e
sempre te amarei, onde quer que estejas.
Sei e sinto que olhas por mim.

Agradecimentos

- À Deus acima de tudo.
- À minha família pela força, amor e carinho.
- Ao meu esposo por ter suportado a minha ausência.
- Aos meus tios que me acolheram em seus lares.
- À minha amiga Lúcia Portela pela amizade e acolhida no seio de sua família.
- À Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves, pela valiosa orientação na realização deste trabalho.
- Às Dras. Rita Marinei Coelho e Fátima Marques pela orientação prática e pela sincera amizade.
- Aos funcionários do HEMOCE.

A FORÇA DA PALAVRA

“É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfos e glórias, mesmo expondo-se à derrota, do que formar fila com os pobres de espírito, que nem gozam muito, nem sofrem muito, porque vivem nessa penumbra cinzenta que não conhece vitória nem derrota.”

(Theodore Roosevelt)

RESUMO

As Hemoglobinopatias representam um importante grupo de anormalidades genéticas, disseminadas pelo mundo. Em muitos países, incluindo o Brasil, constituem um problema de saúde pública. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a incidência de hemoglobinas anormais em pacientes atendidos no ambulatório geral do Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza – CE, de forma aleatória, no período de outubro a dezembro de 2000. Um total de 400 amostras de sangue de pacientes com idade variando de 02 a 21 anos de ambos os sexos, foram submetidas a eletroforese de hemoglobinas em ágar-amido pH 8,6, no Laboratório de Hemoglobinas do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará – HEMOCE. As amostras com comportamento eletroforético semelhante à hemoglobina S foram confirmadas através do teste de solubilidade de Itano. Das 400 amostras estudadas, 14 (3,5%) apresentaram fenótipos hemoglobínicos anormais, sendo 11 (2,80%) diagnosticadas com HbAS; 01 (0,30%) com diagnóstico de HbSS; 01 (0,30%) com diagnóstico sugestivo de HbAC e 01 (0,30%) também com diagnóstico sugestivo de HbSC. Comparando-se os resultados obtidos neste trabalho com os da literatura, percebemos que essas incidências estão coerentes com os resultados de algumas pesquisas.

SUMÁRIO

Resumo

1. Introdução	1
2. Objetivos.....	14
3. Material e Métodos	15
4. Resultados.....	18
5. Discussão	29
6. Conclusão	34
7. Bibliografia.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas	18
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas classificadas como normais e anormais	19
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária.....	20
Tabela 4 - Distribuição dos pacientes segundo o sexo	21
Tabela 5 - Distribuição dos pacientes segundo a cor	22
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes segundo a classificação normal e anormal das hemoglobinas e por faixa etária.....	23
Tabela 7 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas e por faixa etária	24
Tabela 8 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas classificadas como normais e anormais e por sexo	25
Tabela 9 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas e por sexo....	26
Tabela 10 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas classificadas como normais e anormais e por cor	27
Tabela 11 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas e por cor....	28

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas	18
Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas classificadas como normais e anormais.....	19
Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária	20
Gráfico 4 - Distribuição dos pacientes segundo o sexo	21
Gráfico 5 - Distribuição dos pacientes segundo a cor	22
Gráfico 6 - Distribuição dos pacientes segundo a classificação normal e anormal das hemoglobinas e por faixa etária.....	23
Gráfico 7 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas e por faixa etária	24
Gráfico 8 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas classificadas como normais e anormais e por sexo	25
Gráfico 9 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas e por sexo	26
Gráfico 10 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas classificadas como normais e anormais e por cor	27
Gráfico 11 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas e por cor	28

1. INTRODUÇÃO

1.1. Hematopoese

Hematopoese é a origem do sangue (Janini, 1984). Ela constitui um processo dinâmico de produção e diferenciação das células sanguíneas. O sistema hematopoético é formado por órgãos como fígado, baço, medula óssea, linfonodos e timo, que atuam nas diferentes fases do desenvolvimento de um indivíduo na produção, maturação e destruição das células do sangue (Oliveira, 1998).

A produção das células sanguíneas inicia-se na fase intra-uterina no saco vitelino, após a segunda semana de fecundação. A maioria das células hematopoéticas produzidas no saco vitelino e no fígado fetal é eritroblástica, enquanto, no período fetal, a síntese de eritrócitos e de granulócitos que envolve a produção de neutrófilos, eosinófilos e basófilos, ocorre na medula óssea. Após o nascimento, a medula óssea é o único local da eritropoese em indivíduos saudáveis (Naoum, 1997).

O sangue é constituído por duas partes: a sólida e a líquida. A parte sólida é formada pelos elementos figurados do sangue, que são os leucócitos, eritrócitos e as plaquetas e a parte líquida é formada pelo plasma (Janini, 1984).

Dentre as células do sangue, os eritrócitos são as mais numerosas. Para cada leucócito, existem cerca de 500 eritrócitos e 30 plaquetas (Miller & Gonçalves, 1995).

O eritrócito é o produto final das células do sistema eritropoético. Todo este sistema destina-se unicamente a prover veículos apropriados para síntese, transporte e proteção da hemoglobina. Ou seja, produzir um pigmento respiratório capaz de receber, transportar e liberar oxigênio e prover um ambiente onde o pigmento possa ser mantido em seu estado funcional (Oliveira, 1985).

A hemoglobina é a proteína existente no interior dos eritrócitos e é responsável pelo transporte do oxigênio captado nos pulmões ou na placenta e liberado ao nível dos tecidos (Ruiz et al., 1986). Quimicamente ela é composta pela conjugação de um pigmento, o heme, e uma proteína, a globina.

O heme é um complexo formado por um átomo de ferro, o qual é mantido no estado ferroso, sendo responsável pela cor vermelha característica da hemoglobina. A globina, por sua vez, é formada por dois pares de cadeias polipeptídicas – o tetrâmero. Essas moléculas são sintetizadas em diferentes fases do desenvolvimento humano: a) Embrionário (Hb Gower 1, Portland, Gower 2); b) Fetal (Hb fetal) e c) Pós-nascimento (HbA₁ e HbA₂) (Marcks et al., 1995).

As hemoglobinas humanas normais são compostas por três frações protéicas denominadas por HbA₁, HbA₂ e Hb fetal; cada uma dessas frações, com concentrações bem definidas (HbA₁ = 96 a 98%; HbA₂ = 2,5 a 3,5%; Hb fetal = 0 a 1%) e são constituídas por dois pares distintos de cadeias polipeptídicas com um total de 574 aminoácidos (Naoum, 1985). As cadeias de polipeptídeos que se denominam α (alfa) podem ser do tipo zeta (ζ), observado somente no período embrionário ou do tipo alfa propriamente dito

existente no período embrionário e constituinte das hemoglobinas após o nascimento no indivíduo normal. As cadeias polipeptídicas que se denominam não alfa podem ser do tipo beta, gama, delta e epsilon (Ruiz et al., 1986).

Um indivíduo com hemoglobinas normais é classificado como sendo portador de hemoglobina A (HbA) (Naoum et al., 1985).

Alterações genéticas das hemoglobinas humanas, podem ser manifestadas qualitativamente, provocando uma disposição diferente dos aminoácidos nas cadeias polipeptídicas da globina. Em consequência, há produção de uma hemoglobina anormal caracterizada pela substituição de um aminoácido por outro. Atualmente, numerosas variantes estruturais da hemoglobina foram descritas e classificadas de acordo com a cadeia polipeptídica na qual a substituição ocorre (Lima et al., 1985).

1.2. Hemoglobinopatias

O estudo da hemoglobina e suas alterações genéticas se reveste de grande importância devido a sua aplicabilidade clínica (Lima et al., 1984).

As hemoglobinopatias hereditárias são alterações genéticas frequentes em populações brasileiras, assumindo algumas delas, como a hemoglobina S, a hemoglobina C e a talassemia beta, importância a nível de saúde pública (Ramalho, 1995).

A ocorrência das hemoglobinas anormais varia consideravelmente com a posição geográfica e o grupo racial (Lima et al., 1985).

Os genes das hemoglobinas anormais, foram transmitidos gradualmente à população nativa brasileira, à medida que se intensificava o processo de colonização em nosso país. Assim, acredita-se que a contínua

atividade miscigenatória, tenha facilitado a propagação das hemoglobinas anormais, e cuja heterogênea distribuição pode ser explicada conforme a região colonizada e a proveniência de seus colonizadores (Naoum, 1986).

Devido às hemoglobinopatias estarem incluídas dentre as doenças hereditárias mais freqüentes nas populações humanas, elas foram as primeiras a contar com os programas comunitários de investigação e controle (Ramalho, 1995).

As hemoglobinas anormais são decorrentes fundamentalmente de duas causas: 1) alteração na estrutura da molécula, onde a substituição de um simples aminoácido por outro diferente, produz a formação de hemoglobinas diferentes; 2) desequilíbrio quantitativo na produção de cadeias alfa, ou beta, ou gama, ou delta, dando origem às diferentes formas de talassemias, que são distinguidas de acordo com a supressão parcial ou total da cadeia afetada (Naoum et al., 1985).

Alterações envolvendo os genes estruturais, promovem a formação de moléculas de hemoglobinas com características bioquímicas que diferem das hemoglobinas normais (Lima et al., 1984). Atualmente, mais de seiscentas hemoglobinas anormais são conhecidas. No entanto, apenas duas hemoglobinopatias estruturais (as hemoglobinas S e C) são importantes no que se diz respeito à saúde pública (Compri et al., 1996).

Em estudos populacionais, outras hemoglobinas anormais têm sido detectadas e são consideradas hemoglobinas raras. Destas podemos destacar: Hb Constant Spring; Hb D Punjab; HbM Boston; HbN Baltimore, etc. (Toloi & Pazziamoto, 1990).

As hemoglobinas S e C são freqüentes em praticamente todo território nacional, uma vez que afetam primordialmente a fração negróide das populações brasileiras (Ramalho et al., 1995).

Estima-se hoje a existência no Brasil de cerca de seis milhões de heterozigotos do gene da hemoglobina S, que manifestam o traço falciforme (heterozigotos AS); dois milhões de portadores do traço de hemoglobina C (heterozigotos AC) e dois milhões de portadores do traço de talassemia beta ou talassemia menor (heterozigotos AT) na quase totalidade dos mesmos desconhecida a sua característica genética (Ramalho et al., 1996).

No Brasil, o interesse médico situa-se em relação às hemoglobinas S, C e das síndromes talassêmicas que, além de causarem condições patológicas a seus portadores, são as mais freqüentes e cujo fator principal está relacionado à composição racial (Tavares Neto, 1986).

Estudos realizados em diferentes regiões do Brasil, evidenciam grande variabilidade polimórfica das hemoglobinas anormais, das quais os tipos S e C (de origem africana) e os tipos que causam talassemias (notadamente as de origem mediterrânea) têm sido detectados com maior freqüência (Naoum, 1984).

É importante salientar que a incidência anual no Brasil de portadores das formas mais graves das hemoglobinopatias hereditárias é três vezes maior que a observada nos E.U.A. e cerca de dez vezes a observada na Itália, países estes que mantêm programas populacionais de investigação e controle dessas doenças (Ramalho, 1996).

No sentido de oferecer medidas profiláticas e informações às famílias sobre a condição presente, é que, nos E.U.A., a partir de 1970, foram instituídas leis estaduais que tornam obrigatória a triagem das hemoglobinopatias, não só a recém-nascidos, mas também a pré-escolares, mulheres grávidas, casais em exames pré-nupciais, internos de instituições penais ou combinações desses grupos (Pantaleão, 1993).

A criação de programas dessa natureza nos países do Terceiro Mundo, vem sendo recomendada por vários organismos internacionais como a Organização Mundial de Saúde, a Academia de Ciências do Terceiro Mundo e a Organização Pan-Americana de Saúde. Ainda recentemente o Comitê de Prevenção e Controle das Hemoglobinopatias Hereditárias da O.M.S., voltou a recomendar a implantação desses programas na América Latina, com especial ênfase no Brasil (Ramalho, 1996).

Segundo Naoum et al. (1986), os portadores de hemoglobinopatias potencialmente patológicas, devem ser analisados pelos clínicos com os cuidados básicos necessários, pois a maioria dos casos são provenientes de populações com sérias carências sócio-econômicas, muito próximas à indigência e sob constante risco das doenças básicas de um país que sempre esteve na faixa do subdesenvolvimento social.

As formas homozigotas das hemoglobinas anormais, especialmente a anemia falciforme (HbSS) e a talassemia beta; determinam anemias graves e fatais. Enquanto que as formas heterozigotas apresentam um amplo quadro de manifestações com espectro sintomático variável, inclusive sem ser perceptível quando não induzidas (Tavares Neto et al., 1986).

Diante do quadro exposto, vários autores defendem a tese de que o diagnóstico e o tratamento precoce dessas hemoglobinopatias aumentam e melhoram significativamente a sobrevida dos seus portadores, diminuindo as suas seqüelas e atenuando as suas complicações clínicas. Apesar disso, os casos com evolução grave, muitas vezes fatais na infância, ainda são freqüentes (Ramalho et al., 1996).

1.3. Anemia Falciforme

É uma grave anemia hemolítica genética, com hemoglobina variando de 5 a 8 g/dl, bilirrubina de 2 a 6 mg/dl e freqüente reticulocitose geralmente acima de 15% (Failace, 1992).

Esta anemia se manifesta desde os primeiros meses de idade e é quase sempre fatal antes dos 30 anos (Lima, 1992). A anemia falciforme é caracterizada pela homozigose da hemoglobina S, ou seja, HbSS. A hemoglobina S é a mais importante das variantes da hemoglobina A e todas as observações pioneiras foram realizadas nesta mutante (Lima et al., 1985). Ela difere da hemoglobina normal (HbA), pela substituição do sexto aminoácido da globina beta, o ácido glutâmico (GLU), por valina (VAL) (Naoum & Domingos, 1997).

Como relata Lima et al. (1985), sem dúvida, ela é a mais comum de todas as hemoglobinas anormais, podendo ser encontrada sob diferentes formas de associações, sendo a mais freqüente o tipo HbAS ou estigma falciforme.

Apesar de sua prevalência ser maior em pessoas da raça negra, estudos populacionais têm demonstrado a crescente presença de hemoglobina S (HbS) em indivíduos caucasóides. Na infância, a anemia falciforme (homozigose da HbS) tem sido associada com alta morbidade e mortalidade devido a infarto ósseo, septicemia, sequestração esplênica e síndrome torácica aguda, além dos efeitos deletéreos da anemia no desenvolvimento fisiológico e intelectual do indivíduo (Silva, 1999).

A hemoglobina S, segundo Bandeira et al. (1999), chegou às Américas através da migração forçada de escravos africanos a partir do século XVI daí, ser uma alteração predominante da raça negra. O mesmo autor ainda

ressalta que o gene da HbS é um gene de alta frequência em toda a América: no Brasil é mais frequente nas regiões sudeste e nordeste.

As síndromes falciformes (SS, SC e ST), caracterizadas pelo fenômeno de falcização das hemácias, são acompanhadas de fenômenos vaso-oclusivos, com isquemia, dor, infarto e necrose em vários órgãos. Já as síndromes talassêmicas (TT e CT) e a doença da hemoglobina C (CC) têm o seu quadro clínico centrado na hemólise crônica acompanhada de hepatoesplenomegalia (Ramalho et al., 1996).

Segundo Lorenzi (1999), o diagnóstico da hemoglobinopatia S (anemia falciforme), baseia-se nos achados do hemograma, na prova de falcização dos eritrócitos e na eletroforese de hemoglobinas, que revela a variante HbS. O seu tratamento tem sido basicamente de suporte; baseia-se na hidratação; no combate às dores; na oxigenoterapia; na antibioticoterapia; transfusões de hemácias quando a anemia se acentua; exsanguineotransfusões em crianças e em crises hemolíticas graves; antiinflamatórios tópicos para as úlceras de pernas; vacinas polivalentes pneumocócicas especialmente em crianças devido às infecções por bactérias, entre outras.

Diante de tantos casos de anemia falciforme encontrados no Brasil é que diversos autores em vários trabalhos, citam a importância de que se estabeleça a obrigatoriedade da triagem neonatal para hemoglobinopatias porque só assim, será possível se ter uma avaliação da real incidência da anemia falciforme no Brasil, o que trará subsídios suficientemente eloqüentes para a criação de centros médicos especializados e permitirá medidas concretas e eficazes de prevenção e tratamento dos doentes e aconselhamento genético deste enorme contingente de pessoas afetadas (Silva, 1999).

1.4. Traço Falcêmico

O traço das células falcêmicas, o estado heterozigoto para o gene HbS, está presente em aproximadamente 8% dos negros americanos e em até 30% de algumas populações africanas. As hemácias de tais indivíduos contém as HbA e HbS, mas sempre há mais hemoglobina A do que hemoglobina S. O traço falcêmico, raramente está ligado à manifestações clínicas ou hematológicas de significado. Os indivíduos não têm anemia e a morfologia das hemácias é normal (Lukens, 1998). No entanto, a prudência sugere que sejam evitadas condições que possam levar à hipoxia tissular, como exercício extenuante em altas altitudes, aeronaves não pressurizadas etc (Rapaport, 1990).

Segundo Ramalho (1976), são citados entre portadores do traço ciclêmico, casos de infarto esplênico devido a um vôo em avião não pressurizado; infarto pulmonar e esplênico em um atleta que competira em lugar de alta altitude; morte súbita após anestesia e esforço físico exagerado; endocardite bacteriana; infarto renal etc.

Diante do exposto, Ramalho (1976), ressalta que as características eritrocitárias do portador do traço falcêmico, não lhe permite ser um bom doador de sangue. O mesmo autor ainda adverte a transfusão de sangue falcêmico em pacientes com anemia drepanocítica.

Os pacientes com HbAS ($\beta^A\beta^S$) que têm microcitose (volume corpuscular médio baixo) e que não tem deficiência de ferro, muito provavelmente têm também estigma talassêmico (Lorenzi, 1999).

Os portadores heterozigotos da HbS, embora apresentem testes de afoçamento positivo, são sadios; a hemoglobina S em concentração inferior a 50% nos eritrócitos não cristaliza nas tensões de oxigênio existentes *in vivo* (Failace, 1992).

A forma heterozigota da HbS ou estigma drepanocítico contém 60 a 80% de HbA, 20 a 40% de HbS e 2% de HbF. O estigma drepanocítico confere proteção contra os efeitos patogênicos do *Plasmodium falciparum*. O mecanismo dessa resistência ao impaludismo não foi estabelecido. Admite-se, porém, a hipótese de que os glóbulos parasitados se aderem às paredes dos vasos, onde se tornam desoxigenados e assumem a forma drepanocítica, que, por sua vez, conduz a sua destruição, e a do parasito, por fagocitose. A drepanocitose reduz o tempo de sobrevivência do eritrócito em cerca de 25% (Lima, 1992).

É muito importante que se identifique também os portadores do estigma drepanocítico, uma vez que do cruzamento de dois heterozigotos, pode nascer uma criança homozigota, ou seja, com anemia falciforme e sofrer as conseqüências da doença para o resto de sua vida. Portanto, é importante o aconselhamento genético a esses pais heterozigotos.

1.5. Demais Hemoglobinopatias

Hemoglobina C: A HbC foi descrita em 1950 por Itano e Neel (Naoum, 1999). Ela é a segunda variante a ser descrita eletroforeticamente e encontrada em negros da África Ocidental e na América, sendo também a segunda hemoglobina anormal mais descrita em todo o mundo (Ruiz et al., 1986). A HbC é o resultado da troca do ácido glutâmico pela valina, na posição 6 da cadeia globínica. Ela é mais rara que a hemoglobina S, mas também é prevalente em negros. Os heterozigotos (AC) são assintomáticos. Os homozigotos (CC) e os duplamente heterozigotos para C e S (SC), têm moderada anemia (hemoglobina entre 9 e 12 g/dl), caracterizada por

acentuada leptocitose, hipocromia e policromatocitose. O seu diagnóstico também é feito pela eletroforese de hemoglobinas (Failace, 1992).

Segundo Lima et al. (1992), a forma homozigota da HbC (CC), manifesta-se por anemia hemolítica benigna, acompanhada de esplenomegalia. No esfregaço sanguíneo, observam-se numerosas células em alvo. A contagem de reticulócitos mostra moderada elevação (5 a 8%). A hemoglobina C é menos solúvel que a hemoglobina A em tampão fosfato diluído e mesmo dentro dos eritrócitos e isto lhe permite, sob condições especiais de secagem parcial, observar a formação de cristais dentro dos eritrócitos (Naoum, 1997).

Hemoglobina D: A hemoglobina D tem mobilidade eletroforética semelhante à da hemoglobina S, mas não sofre o fenômeno de falcização. Essa ocorre quando se associa à HbS (forma heterozigótica HbSD). Há numerosas variantes que recebem o nome do local onde foram descritos, como por exemplo, a HbD – Punjab da Índia. A forma homozigota (HbDD) causa anemia e esplenomegalia discretas (Lorenzi, 1999).

Ela pode ser distinguida da HbS por sua solubilidade normal, uma mobilidade eletroforética em gel de ágar a um pH ácido que difere da HbS e seu fracasso em produzir falcização (Lukens, 1998). O mesmo autor ainda relata que, o estado heterozigoto não está associado a nenhuma anormalidade clínica, hematológica ou fisiológica.

Hemoglobina E: A HbE ($\beta_{26} \text{ glu} \rightarrow \text{Lis}$), é a segunda variante de hemoglobina mais prevalente no mundo. Das estimadas 30 milhões de pessoas com HbE, mais de 80% vivem no sudeste asiático (Lukens, 1998).

O heterozigoto para HbE tem um nível de hemoglobina normal; o homozigoto geralmente tem uma anemia leve (Rapaport, 1990).

A hemoglobina E tem mobilidade semelhante às Hb A₂ e C. Quando há associação da HbE com HbS ou com o gene talassêmico (HbE ou HbE β Tal), o quadro clínico é mais severo (Lorenzi, 1999).

No Brasil, em estudos realizados em 100.000 indivíduos e compilados da literatura, não se observou nenhum caso de HbE. Entretanto, é possível que seja detectada em imigrantes e descendentes de asiáticos (Naoum, 1997).

Hemoglobina I: A HbI é a variante de cadeia alfa mais freqüentemente encontrada em todo o mundo, em indivíduos dos mais variados antecedentes raciais. Não apresenta comumente alterações hematológicas ou clínicas evidentes e apresenta a peculiaridade de os portadores desta hemoglobinopatia apresentarem o teste de falcização das hemácias positivo (Ruiz et al., 1986).

Os portadores heterozigotos de HbI (HbAI) são assintomáticos e, da mesma forma que aqueles portadores de HbD, HbE e HbJ, são detectados geralmente em estudo populacional. Estudos populacionais no Brasil, indicam que a prevalência de HbI é de um caso para cada 8.000 analisados (Naoum, 1997).

Hemoglobina J: Ela é uma variante com mobilidade eletroforética bem característica em pH alcalino, movendo-se ligeiramente mais rápido que a HbA. Em eletroforese ácida de pH 6,2, a mobilidade é semelhante à da HbA (Naoum, 1997).

Os portadores heterozigotos de HbJ (HbAJ) são assintomáticos e apresentam valores hematológicos normais. Já os casos descritos de associação de HbJ com talassemia beta, revelam discreto grau de anemia (Naoum, 1999).

Talassemias: Basicamente, em síndromes talassêmicas ocorre diminuição da síntese das cadeias globínicas alfa e beta que compõem a hemoglobina. As síndromes talassêmicas incluem vários tipos de alterações das cadeias globínicas, a saber:

I – Alfa talassemias (α - Thal) = há redução (α^+) ou ausência (α^0) das cadeias alfa.

II – Beta talassemias (β - Thal) = há redução (β^+) ou ausência (β^0) das cadeias beta.

III - $\delta\beta$ Talassemias = São formas mais raras com gravidade clínica variável, em que existe redução ou ausência de síntese das cadeias β ou δ (Lorenzi, 1999).

As talassemias constituem um grupo heterogêneo dentro das anemias hereditárias e que se caracterizam pela diversidade de manifestações clínicas e alterações hematológicas. Ela foi descrita pela primeira vez em 1925 por T. B. Cooley e P. Lee em um paciente com grave quadro de anemia, esplenomegalia e alterações ósseas (Naoum, 1999).

2. OBJETIVOS

1. Detectar a incidência de hemoglobinas anormais em pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Infantil Albert Sabin no período de outubro à dezembro de 2000.
2. Traçar o perfil da população em estudo.
3. Mostrar a necessidade de que as hemoglobinopatias devem ser sistematicamente detectadas na população.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas no período de outubro a dezembro de 2000, um total de 400 amostras de sangue de pacientes com idade de 02 a 21 anos, de ambos os sexos, atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Infantil Albert Sabin, localizado na cidade de Fortaleza – CE.

Os pacientes foram classificados em brancos, pardos e negros, levando em consideração a cor da cútis, a cor dos cabelos, a cor dos olhos e a presença ou ausência de características negróides, fundamentadas no formato do nariz, lábios e textura dos cabelos.

As amostras foram obtidas por punção venosa em tubos de vacutainer contendo o anticoagulante E.D.T.A.

O critério utilizado na elaboração do grupo de estudo foi: crianças com idade a partir de 02 anos e adultos jovens até 21 anos de idade, atendidos no laboratório do referido hospital.

Utilizou-se para obtenção de dados dos pacientes, no presente trabalho, uma ficha de identificação (anexo), contendo as seguintes informações dos pacientes:

- Nome
- Idade
- Sexo
- Cor da pele
- Naturalidade

- Nacionalidade
- Endereço
- Telefone
- Diagnóstico

Depois das amostras colhidas e devidamente identificadas, as mesmas foram catalogadas e posteriormente encaminhadas ao Laboratório de Hemoglobina do HEMOCE, onde foram submetidas às análises laboratoriais específicas para a detecção e identificação das hemoglobinas anormais.

A metodologia empregada foi a eletroforese em gel de ágar-amido pH 8,6 e o teste de solubilidade de Itano.

Inicialmente, as amostras foram analisadas através da eletroforese em placas de gel de ágar-amido, com capacidade para uma média de 80 aplicações em solução tampão Tris-EDTA-borato pH 8,6. Esta é uma técnica muito útil em estudos populacionais (Naoum, 1997).

Em todos os procedimentos, foram utilizados como referência de comparação, padrões eletroforéticos já conhecidos de HbAS e HbSS bem como a HbC, com o intuito de facilitar o reconhecimento das amostras analisadas.

O gel de ágar-amido foi obtido da mistura de 300 mg de bacto-ágar (DIFCO^R), 600 mg de amido de milho (MAIZENA^R), 600 mg de fécula de mandioca (ARROZINA^R) em 40 ml de solução trabalho de Tampão Tris-EDTA-borato pH 8,8.

As amostras que exibiram comportamento eletroforético semelhante a hemoglobina S, foram confirmadas pelo teste de solubilidade de Itano, o qual é fundamentado na insolubilidade da HbS no estado reduzido. As hemoglobinas normais e as variantes comuns como a C, D, N. J, são solúveis. O referido teste serve para detectar a presença de HbS (Naoum, 1999).

Não foi possível confirmar a presença das hemoglobinas C por não dispor do material necessário para tal finalidade.

Os resultados do presente trabalho foram submetidos à análise estatística que constitui de apresentação tabular e gráfica, descrevendo dessa forma, o comportamento dos pacientes estudados no Hospital Infantil Albert Sabin.

Foram utilizados os seguintes pacotes computacionais: SSPS, Excel for Windows e Word for Windows.

4. RESULTADOS

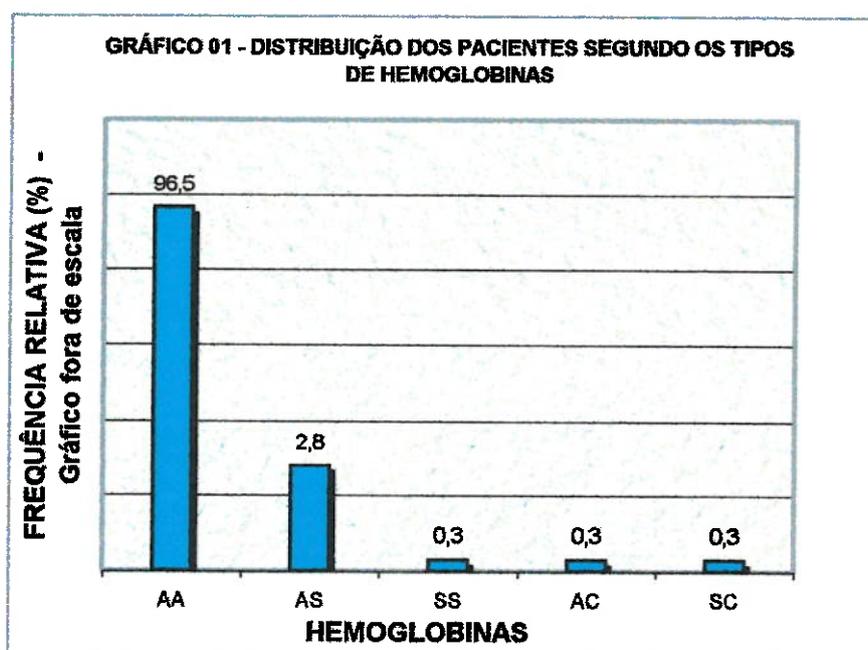
Foram analisadas 400 amostras de sangue de pacientes do Hospital Infantil Albert Sabin na cidade de Fortaleza – CE.

Conforme mostra a tabela e o gráfico 01 (abaixo), evidenciamos 386 (96,50%) portadores de HbAA; 11 (2,80%) portadores de HbAS; 01 (0,30%) portador de HbSS; 01 (0,30%) provável portador de HbAC e 01 (0,30%) provável portador de HbSC.

A maioria dos pacientes apresentou hemoglobina do tipo AA que é considerada normal.

TABELA 01 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO OS TIPOS DE HEMOGLOBINAS.

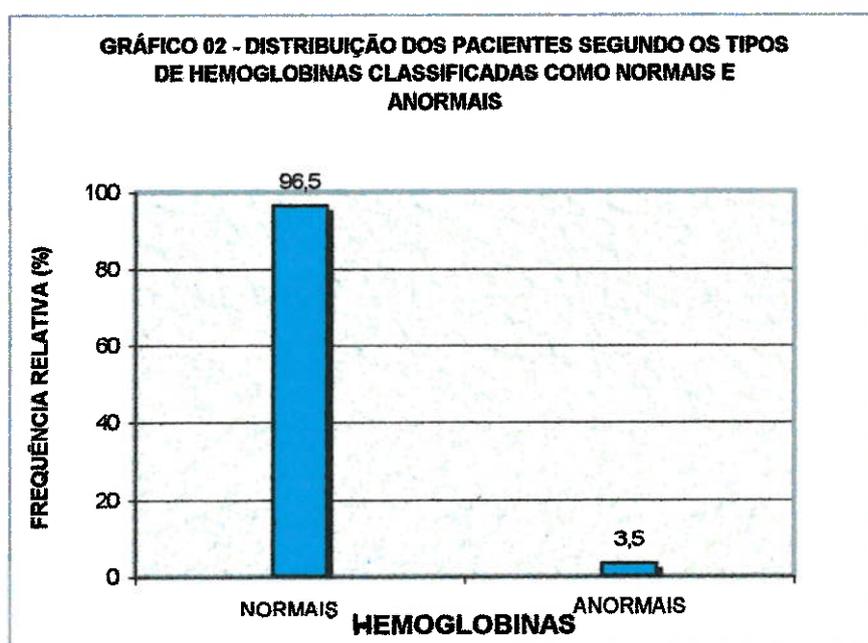
TIPOS DE HEMOGLOBINAS	HEMOGLOBINAS	
	FREQÜÊNCIA ABSOLUTA	FREQÜÊNCIA RELATIVA (%)
AA	386	96,5
AS	11	2,8
SS	1	0,3
AC	1	0,3
SC	1	0,3
TOTAL	400	100,0



Na tabela e no gráfico 02 (abaixo), podemos verificar que, no total analisado, 14 pacientes apresentaram fenótipos hemoglobínicos anormais, o que equivale a uma incidência de 3,5%, enquanto que 386 pacientes apresentaram fenótipos hemoglobínicos normais equivalendo a uma incidência de 96,5%.

TABELA 02 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO OS TIPOS DE HEMOGLOBINAS CLASSIFICADAS COMO NORMAIS E ANORMAIS.

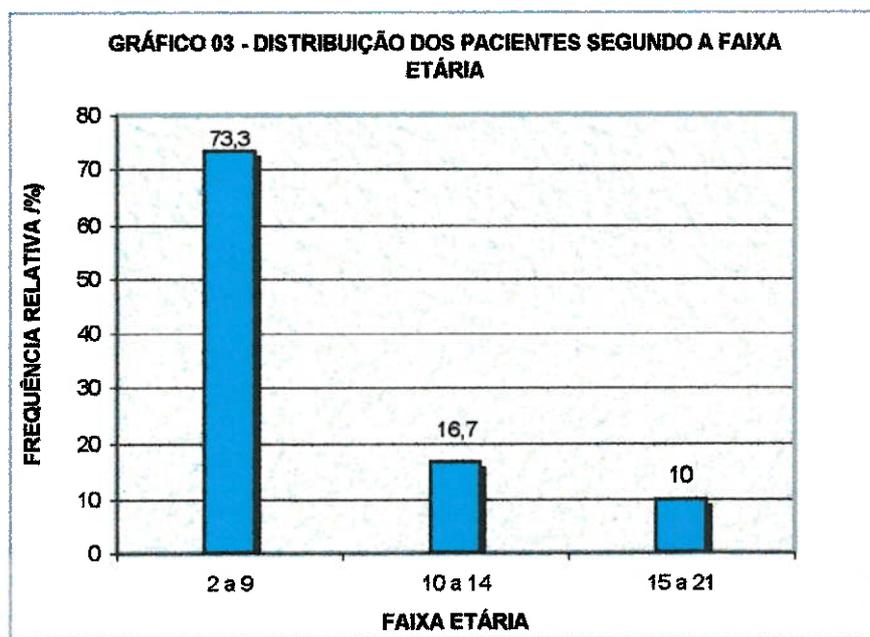
TIPOS DE HEMOGLOBINAS	HEMOGLOBINAS	
	FREQÜÊNCIA ABSOLUTA	FREQÜÊNCIA RELATIVA (%)
NORMAIS	386	96,5
ANORMAIS	14	3,5
TOTAL	400	100,0



A faixa etária dos pacientes variou entre 02 e 21 anos de idade e conforme mostra a tabela e o gráfico 3 (abaixo) a maioria dos pacientes estudados tinha idade entre 02 e 09 anos.

TABELA 03 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA.

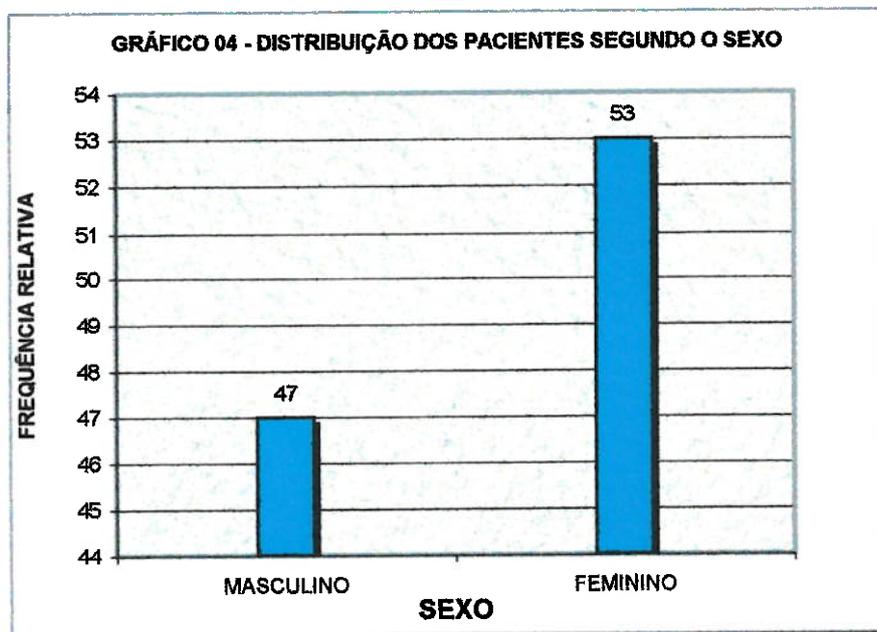
FAIXA ETÁRIA	CENTRO DE CLASSE	FREQÜÊNCIA ABSOLUTA	FREQÜÊNCIA RELATIVA (%)
2 – 9	5,5	293	73,3
10 – 14	12	67	16,7
15 – 21	18	40	10,0
TOTAL	35,5	400	100



Na tabela e no gráfico 04 (abaixo), podemos notar que a frequência de pacientes do sexo feminino foi ligeiramente maior do que a frequência de pacientes do sexo masculino.

TABELA 04 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO O SEXO.

SEXO	FREQÜÊNCIA ABSOLUTA	FREQÜÊNCIA RELATIVA (%)
MASCULINO	188	47
FEMININO	212	53
TOTAL	400	100



Na tabela e no gráfico 05 (abaixo), analisamos a distribuição dos pacientes segundo a raça e verificamos que houve predominância de pacientes da raça parda na amostra estudada.

TABELA 05 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO A COR .

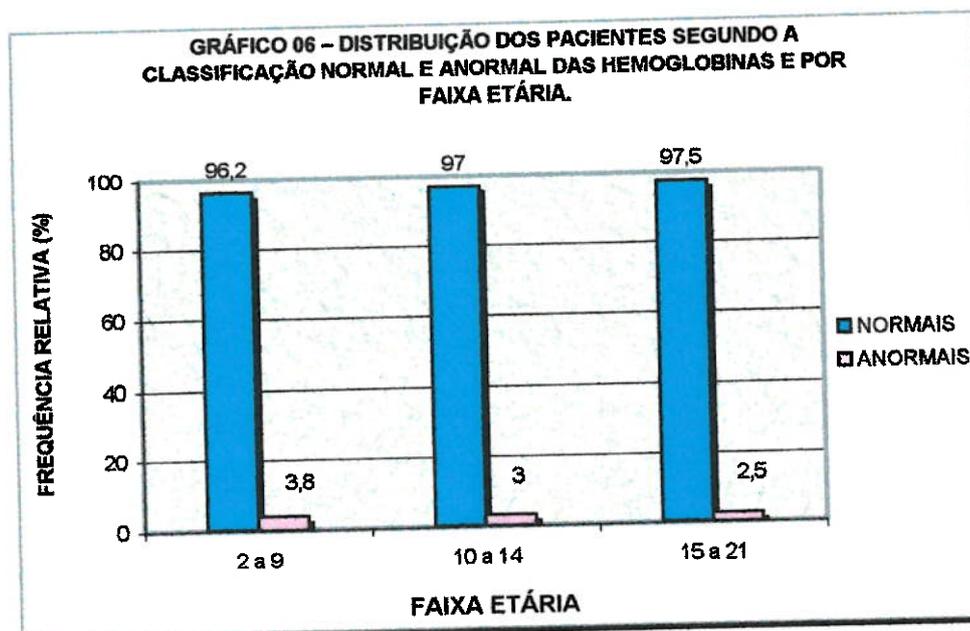
COR	FREQÜÊNCIA ABSOLUTA	FREQÜÊNCIA RELATIVA (%)
PARDA	349	87,3
NEGRA	22	5,5
BRANCA	29	7,3
TOTAL	400	100



A tabela e o gráfico 06 (abaixo) nos mostra a distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas classificadas como normais e anormais e de acordo com a faixa etária. Podemos observar que em todas as faixas etárias, a maioria dos pacientes apresentou hemoglobina do tipo AA, que é considerada normal, com valores percentuais bem próximos.

TABELA 06 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO NORMAL E ANORMAL DAS HEMOGLOBINAS E POR FAIXA ETÁRIA.

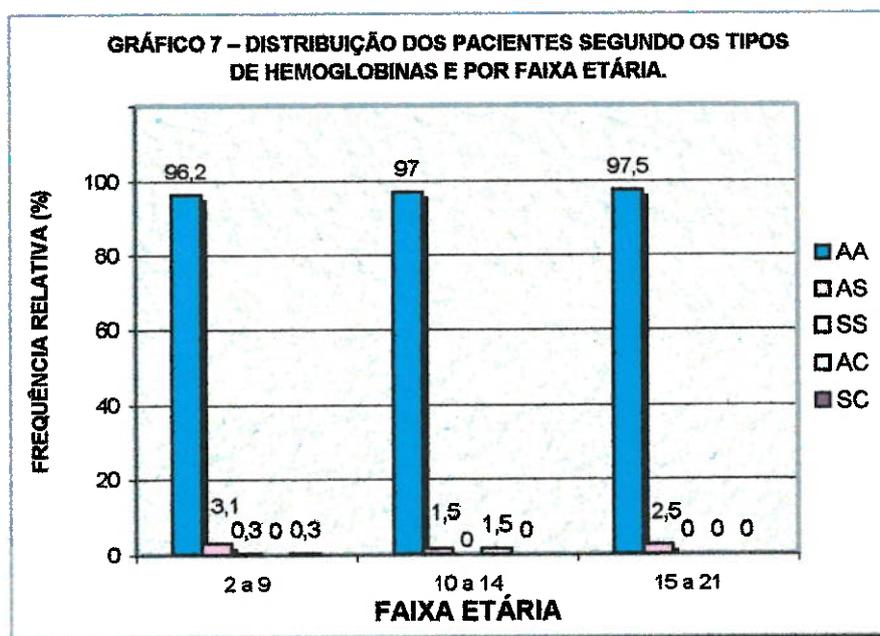
FAIXA ETÁRIA		HEMOGLOBINAS		TOTAL
		Normais	Anormais	
2 – 9	N	282	11	293
	% Faixa Etária	96,2	3,8	100,0
10 – 14	N	65	2	67
	% Faixa Etária	97,0	3,0	100,0
15 – 21	N	39	1	40
	% Faixa Etária	97,5	2,5	100,0
TOTAL	N	386	14	400
	% Faixa Etária	96,5	3,5	100,0



É possível evidenciar na tabela e no gráfico 7 (abaixo) a distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobina e de acordo com a faixa etária e também que, a hemoglobina AA (normal) é mais freqüente que as hemoglobinas anormais em todas as faixas etárias com valores muito próximos uns dos outros. Notamos também, que a hemoglobina AS foi mais freqüente nos pacientes com idade entre 2 e 9 anos.

TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO OS TIPOS DE HEMOGLOBINAS E POR FAIXA ETÁRIA.

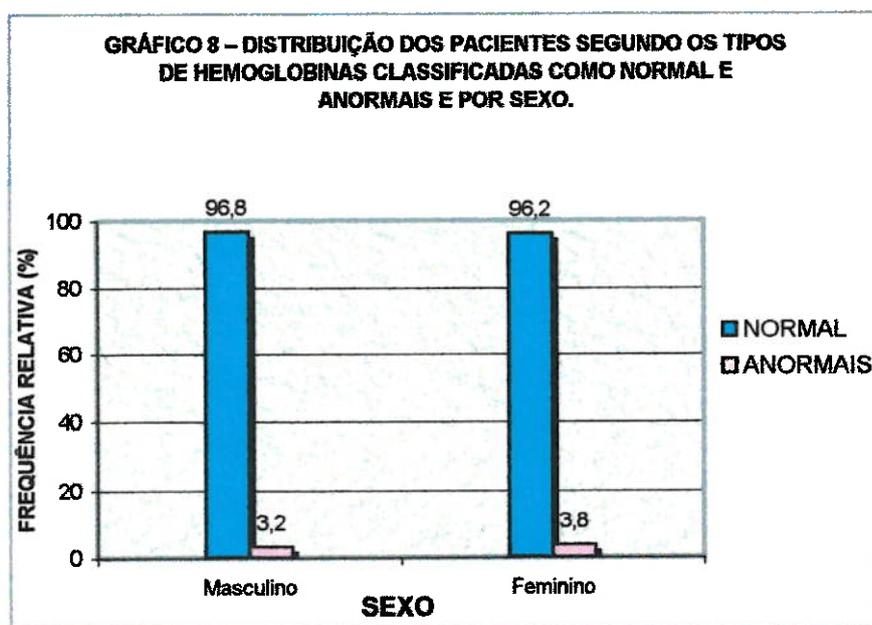
FAIXA ETÁRIA		HEMOGLOBINAS					TOTAL
		AA	AS	SS	AC	SC	
2 - 9	N	282	9	1	-	1	293
	% Faixa Etária	96,2	3,1	0,3	-	0,3	100,0
10 - 14	N	65	1	-	1	-	67
	% Faixa Etária	97,0	1,5	-	1,5	-	100,0
15 - 21	N	39	1	-	-	-	40
	% Faixa Etária	97,5	2,5	-	-	-	100,0
TOTAL	N	386	11	1	1	1	400,0
	% Faixa Etária	96,5	2,8	0,3	0,3	0,3	100,0



A tabela e o gráfico 8 (abaixo) nos dá a distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas classificadas como normais e anormais e de acordo com o sexo. Podemos constatar que a maioria dos pacientes apresentou hemoglobinas normais, tanto do sexo masculino como do sexo feminino. No entanto, o sexo feminino apresentou um percentual um pouco mais elevado de hemoglobinas anormais que o sexo masculino.

TABELA 8 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO OS TIPOS DE HEMOGLOBINAS CLASSIFICADAS COMO NORMAIS E ANORMAIS E POR SEXO.

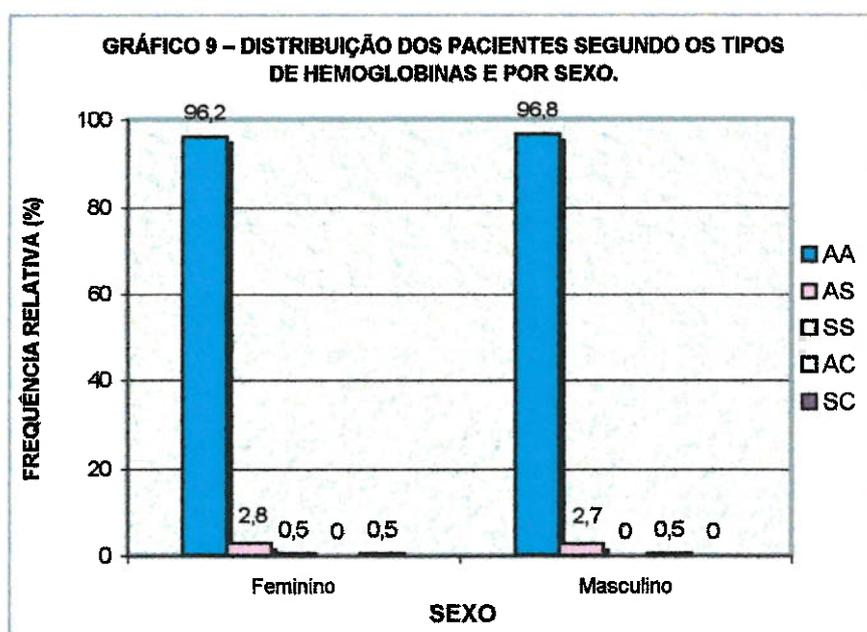
Sexo	HEMOGLOBINAS		TOTAL	
	Normais	Anormais		
Masculino	N	182	6	188
	% Sexo	96,8	3,2	100,0
Feminino	N	204	8	212
	% Sexo	96,2	3,8	100,0
TOTAL	N	386	14	400
	% Sexo	96,5	3,5	100,0



Podemos observar na tabela e gráfico 9 (abaixo), a distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobinas e de acordo com o sexo. Observamos que a maioria apresentou HbAA, considerada normal e que, em geral, todas as hemoglobinas foram mais frequentes no sexo feminino.

TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO OS TIPOS DE HEMOGLOBINAS E POR SEXO.

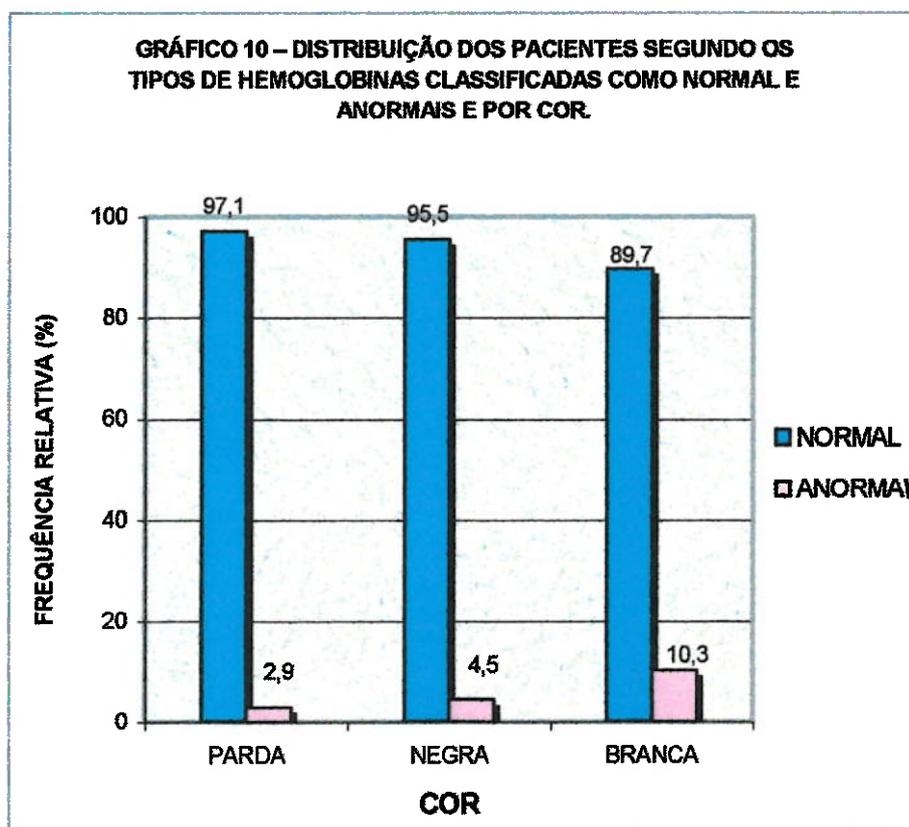
FAIXA ETÁRIA		HEMOGLOBINAS					TOTAL
		AA	AS	SS	AC	SC	
Feminino	N	204	6	1	-	1	212
	% Sexo	96,2	2,8	0,5	-	0,5	100,0
Masculino	N	182	5	-	1	-	188
	% Sexo	96,8	2,7	-	0,5	-	100,0
TOTAL	N	386	11	1	1	1	400
	% Sexo	96,5	2,8	0,3	0,3	0,3	100,0



Na tabela e gráfico 10 (abaixo) verificamos que a maioria dos pacientes estudados foram predominantemente pardos e que nestes, a HbAA foi mais freqüente. Já as hemoglobinas anormais foram mais freqüentes nos pacientes da cor branca (10,30%).

TABELA 10 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO OS TIPOS DE HEMOGLOBINAS CLASSIFICADAS COMO NORMAIS E ANORMAIS E POR COR.

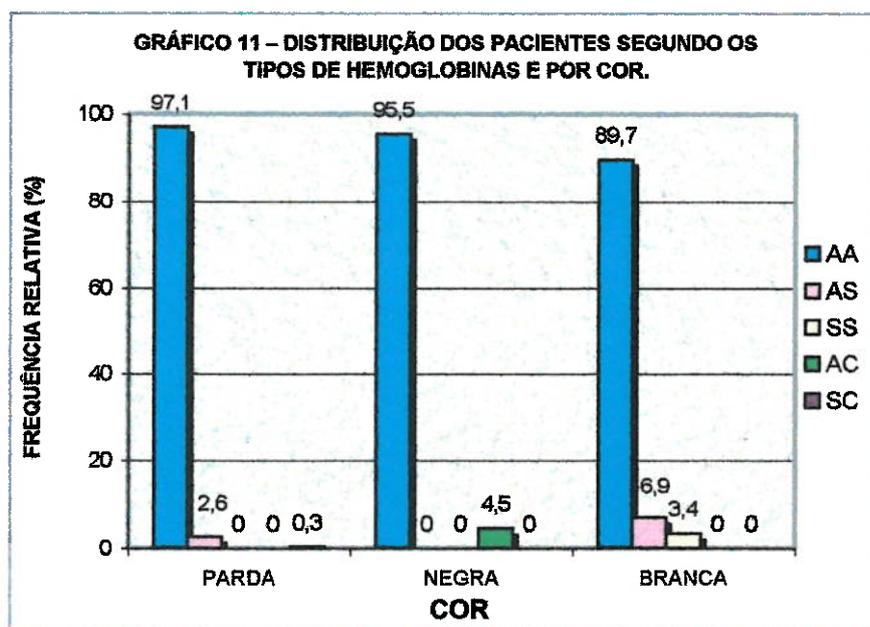
COR	HEMOGLOBINAS		TOTAL	
	Normais	Anormais		
Parda	N	339	10	349
	% da Cor	97,1	2,9	100,0
Negra	N	21	1	22
	% da Cor	95,5	4,5	100,0
Branca	N	26	3	29
	% da Cor	89,7	10,3	100,0
TOTAL	N	386	14	400
	% da Cor	96,5	3,5	100,0



A tabela e o gráfico 11 (abaixo) nos mostra a distribuição dos pacientes segundo os tipos de hemoglobina e de acordo com a cor. Podemos verificar detalhadamente os tipos de hemoglobinas e em quais raças elas foram mais freqüentes.

TABELA 11 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO OS TIPOS DE HEMOGLOBINAS E POR COR.

FAIXA ETÁRIA	HEMOGLOBINAS					TOTAL	
	AA	AS	SS	AC	SC		
Parda	N	339	9	-	-	1	349
	% da Cor	97,1	2,6	-	-	0,3	100,0
Negra	N	21	-	-	1	-	22
	% da Cor	95,5	-	-	4,5	-	100,0
Branca	N	26	2	1	-	-	29
	% da Cor	89,7	6,9	3,4	-	-	100,0
TOTAL	N	386	11	1	1	1	400
	% da Cor	96,5	2,8	0,3	0,3	0,3	100,00



5. DISCUSSÃO

As hemoglobinopatias hereditárias estão incluídas dentre as doenças hereditárias mais comuns e freqüentes nas populações de todo o mundo (Ramalho, 1996).

A prevalência das hemoglobinopatias é bastante variável e elas distribuem-se heterogêneamente nos cinco continentes, refletindo a distribuição étnica (Marcks et al., 1995).

Na população brasileira, foram realizados diversos estudos sobre hemoglobinas anormais, tendo sido identificadas principalmente as hemoglobinas S e C (Lima et al., 1984).

Na atualidade, já conhecemos razoavelmente as freqüências das principais hemoglobinopatias nas populações brasileiras. Entretanto, aspectos básicos da epidemiologia, antropogenética e de saúde pública, entre outros; ainda são desconhecidos; inclusive o efeito clínico dessas hemoglobinopatias em associação, nos portadores das doenças endêmicas, principalmente o mal de Chagas e a esquistossomose (Tavares Neto et al., 1986).

A literatura aponta que cerca de 5 a 6 milhões de brasileiros são portadores heterozigóticos de hemoglobinas anormais e, cerca de 10 a 12 mil brasileiros, são portadores das formas homozigóticas mais severas (Toloi & Pazzianoto, 1990).

A investigação de hemoglobinopatias no Brasil é de indiscutível importância, considerando a grande presença de heterozigotos, que geralmente se comportam como portadores sãos, podendo promover o

nascimento de um contingente apreciável de homozigotos que, no caso da anemia falciforme e das talassemias, além de trazerem grande sofrimento aos pacientes, demandam grandes investimentos à nível hospitalar, face a necessidade de recursos para seu tratamento (Fleury & Lima, 1989). Portanto torna-se indispensável que, os chamados “casais de risco”, constituídos por dois heterozigotos, sejam orientados quando ao seu risco genético, podendo assim, esses casais tomarem decisões conscientes e equilibradas a respeito da procriação, bem como os cuidados necessários em relação a sua eventual prole (exame laboratorial precoce dos filhos, por exemplo) (Ramalho et al., 1996).

Embora as hemoglobinas anormais representem um problema de saúde pública, suas análises e estudos têm sido restritos a centros médicos especializados e dirigidos a pacientes com suspeita clínica de serem portadores dessas patologias hereditárias. Soma-se a esses fatos, o alto custo de exames necessários para a realização de diagnósticos laboratoriais seguros dessas patologias (Naoum et al., 1985). Entretanto, ainda segundo Naoum et al. (1985), com o desenvolvimento da técnica seletiva por meio de eletroforese em gel de ágar-amido, tem sido possível realizar estudos populacionais a um custo operacional acessível.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), um traço genético é considerado largamente difundido quando aparece ao menos em 1% da população humana; da mesma forma, uma hemoglobinopatia é considerada largamente difundida em uma população humana qualquer, quando sua frequência ultrapassa 0,1%, tal como ocorre com a HbS (Marinho & Pereira, 1984).

Devido às hemoglobinopatias hereditárias determinarem sérias limitações e sofrimentos aos seus portadores e seus familiares, Ramalho & Martins (1986) dão ênfase ao diagnóstico pré-natal dessas patologias em

peças que apresentam risco de gerarem filhos doentes. Esse diagnóstico pode ser estabelecido em fase relativamente precoce da gravidez, podendo o casal optar, em caso positivo, pela interrupção da gravidez, o que já é permitido por lei nos Estados Unidos, porém não no Brasil.

Ruiz et al. (1986) ressaltam a importância do diagnóstico neonatal das hemoglobinas anormais através do sangue do cordão umbilical, o qual é um procedimento isento de riscos.

A ocorrência das hemoglobinopatias no Brasil, se comporta de maneira heterogênea, dependendo muito da influência da colonização que sofreu tal região, e da grande miscigenação racial. Estudos realizados em várias regiões do Brasil mostram essa heterogeneidade. Todavia, na comparação da prevalência das hemoglobinas anormais, dentre outros aspectos a serem considerados, o enfoque deve ser dado ao grupo populacional analisado.

O presente trabalho nos permitiu a identificação de 14 (3,50%) pacientes com fenótipos hemoglobínicos anormais; a hemoglobina AS foi prevalente com um percentual de 2,80%; enquanto que as hemoglobinas SS, SC e AC apresentaram um percentual de 0,30% cada uma delas. Resultados semelhantes foram encontrados em outros grupos populacionais em diversas regiões do Brasil.

Ramalho (1976), preocupado com o problema da doação de sangue por parte dos portadores de hemoglobinas anormais, investigou a presença de hemoglobina S em 250 doadores do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. O mesmo detectou nas amostras dos doadores, 5 (2%) portadores do traço falcêmico. Com isso, ele chama a atenção para a grande necessidade de que se deve incluir dentre os exames laboratoriais dos bancos de sangue, testes capazes de uma eficaz detecção de hemoglobinas anormais,

promovendo dessa forma, um procedimento duplamente útil, beneficiando tanto o doador quanto o receptor. O doador pode ser orientado e prevenido das complicações, e o receptor é protegido de receber hemácias anormais.

Lima et al. (1985), determinaram a frequência de hemoglobina S em 174 pacientes internos de diversas enfermarias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Foram identificados quatro portadores de hemoglobina S (heterozigotos) entre os indivíduos da cor parda, representando uma frequência de 2,3% na amostra estudada.

Em uma amostragem de sangue de 3.137 indivíduos residentes no Distrito Federal, foram detectadas por Tavares Neto (1986) as seguintes hemoglobinas: em 3.009 (95,92%) HbAA; em 91 (2,90%) HbAS; em 20 (0,64%) HbAC.

Naoum et al. (1987), realizaram um estudo em 55.217 indivíduos provenientes de centros de saúde, escolas e bancos de sangue de 40 cidades distintas. Foram detectadas hemoglobinas anormais em 1.703 (3,08%) dos indivíduos estudados.

Nas cidades de Barretos e Colina em São Paulo, Álvares Filho et al. (1988), encontraram em 2.822 indivíduos provenientes de escolas, creches e postos de saúde, 99 (3,51%) casos de hemoglobinas anormais, sendo 77 (2,73%) de hemoglobinas variantes (HbAS, HbAC, HbAJ e HbAN), e 22 (0,78%) casos de talassemias. Já Fleury & Lima (1989) encontraram uma prevalência um pouco mais elevada. Eles investigaram a presença de hemoglobinas anormais em 3.345 pacientes acompanhados em instituições públicas de saúde e bancos de sangue na cidade do Rio de Janeiro. Foram encontrados 149 (4,45%) pacientes com hemoglobinas anormais.

Mais recentemente, foi verificada a prevalência de hemoglobinopatias em pacientes do Laboratório de Patologia Clínica da Fundação São Francisco Xavier no Hospital Marcio Cunha. Foram estudados

um total de 717 pacientes em um período de janeiro de 1998 à março de 2000 e foram encontrados 165 (23,01%) de portadores de hemoglobinas anormais (Freire et al., 2000).

Todos estes resultados apresentados pela vasta literatura sobre o assunto, se aproximam bem dos resultados apresentados no presente trabalho. As pequenas variações de prevalências entre as populações brasileiras, se devem principalmente ao fato dos diferentes graus de miscigenação racial e ao tipo de colonização ocorrida nas diversas regiões do Brasil.

Em suma, os nossos resultados demonstram a importância de implantação de programas comunitários de hemoglobinopatias hereditárias com o intuito de investigar, diagnosticar e controlar tais patologias, e também, a grande e imprescindível importância do aconselhamento genético aos portadores destes males que acometem milhões e milhões de pessoas em todo mundo.

6. CONCLUSÃO

A incidência de hemoglobinas anormais verificada neste trabalho foi de 3,50%, sendo 2,80% de hemoglobina AS; 0,30% de hemoglobina SS; 0,30% de hemoglobina SC e 0,30% de hemoglobina AC.

Considerando os fatos apresentados neste trabalho, fica constatada a necessidade de implantação de programas de detecção de hemoglobinas anormais em órgãos de saúde, tais como: hospitais, maternidades, bancos de sangue, centros de saúde, bem como o aconselhamento genético principalmente em pessoas com o traço falcêmico, para que se evite o nascimento de indivíduos homozigotos, o que proporciona um prognóstico desanimador.

8. BIBLIOGRAFIA

ÁLVARES FILHO, F.; NAOUM, P. C.; MOREIRA, H. W.; ANGULO, I. L. Variabilidade polimórfica de hemoglobinas humanas anormais em indivíduos das cidades de Barretos e Colina, São Paulo, Brasil. **Rev. Bras. Patol. Clin.**, v. 24, n. 2, p. 32-38, 1988.

BANDEIRA, F. M. G. C.; LEAL, M. C.; SOUZA, R. R.; FURTADO, V. C.; GOMES, Y. M.; MARQUES, N. M. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina "S" detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. **J. Pediatr.**, v. 75, n. 3, p. 167-171, 1999.

COMPRI, M. B.; POLIMENO, N. C.; STELLA, M. B.; RAMALHO, A. S. Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. **Rev. Saúde Pública**. v. 30, n. 2, p. 187-194, 1996.

FAILACE, R. **Hemograma: Manual de Interpretação**. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992. cap. 3, p. 40-86.

FLEURY, M. K.; LIMA, J. C. S. Resultados de um programa preventivo para hemoglobinopatias na cidade do Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Patol. Clin.**, v. 25, n. 2, p. 42-45, 1989.

FREIRE, N.; FERREIRA, M. C. L.; FERREIRA, M. O. S.; MURER, M. A. M. Prevalência de hemoglobinopatias em pacientes do Laboratório de Patologia Clínica da Fundação São Francisco Xavier a sua importância no aconselhamento genético. **NEWSLAB**, n.43, p.116-120, 2000.

JANINI, P. **Interpretação clínica do hemograma**. 10. ed. São Paulo: Sarvier, 1984. cap. 1, p. 1-12.

LIMA, A. A. B.; ALBUQUERQUE, L. M. M.; LINS, M. R. S.; BEZERRA, T. M. M.; CÂMARA, B. L. B. Identificação de hemoglobinopatias na população do Distrito de Sibaúma – Rio Grande do Norte, Brasil. **Rev. Bras. Patol.Clin.**, v. 20, n. 5, p. 131-133, 1984.

LIMA, A. A. B.; BEZERRA, T. M. M.; XAVIER, M. P. Frequência de hemoglobina S em uma população hospitalar do Rio Grande do Norte. **Rev. Bras. Patol. Clin.**, v. 21, n. 2, p. 43-45, 1985.

LIMA, A. O. et al. **Métodos de laboratório aplicados à clínica: técnica e interpretação**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. cap. 21, p. 1-103.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. cap. 4, p. 217-326.

LUKENS, J. N. Hemoglobinopatias S, C, D, E e O e doenças associadas. In: LEE, G. R. et al. **Wintrobe Hematologia Clínica**. São Paulo: Manole, 1998, v. 1, cap. 38, p. 1161-1194.

MARCKS, L.; ZIMMERMANN, A. P.; FARIAS, I.; BUZATTI, E. Estudo da prevalência de hemoglobinopatias em doadores do banco de sangue do Hospital Universitário de Santa Maria. **Rev. Cient. AMECS**. v. 4, p. 31-34, 1995.

MARINHO, H. M.; PEREIRA, J. M. Hemoglobinopatias. In: MARINHO, H. M. **Hematologia**. São Paulo: Sarvier, 1984, cap. 5, p. 37-78.

MILLER, O.; GONÇALVES, R. R. **Laboratório para o clínico**. 8. ed. São Paulo: Atheneu, 1995. cap. 4, p. 66-71.

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

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

_____. _____. cap. 11, p. 64-72.

NAOUM, P. C.; ALVAREZ FILHO, F.; DOMINGOS, C. R. B.; FERRARI, F.; MOREIRA, H. W.; SAMPAIO, Z. A.; MAZIERO, P. A.; CASTILHO, E. M. Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. **Rev. Bras. Patol. Clín.**, v. 23, n. 3, p. 68-79, 1987.

NAOUM, P. C.; ANGULO, I. L.; BRANDÃO, A. C.; GRACIANO, R. A. S.; SPIR, M.; NOMURA, E.; ANJOS, I. D. Detecção e conscientização de portadores de hemoglobinopatias nas regiões de São José do Rio Preto e Presidente Prudente, SP (Brasil). **Rev. Saúde Pública**, v. 19, n.4, p. 364-372, 1985.

NAOUM, P. C.; DOMINGOS, C. R. B.; MAZIERO, P. A.; CASTILHO, E. M.; GOMES, C. T.; ÁLVARES FILHO, F.; MORAIS, J. C.; ANGULO, I. L.; MATTOS, L. C. “Você tem anemia hereditária?” Resultados do programa de conscientização e detecção de hemoglobinas anormais em escolares de São José do Rio Preto, SP (Brasil). **Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 9, n. 143, p. 20-28, 1987.

NAOUM, P. C.; DOMINGOS, C.R.B. Doença falciforme no Brasil. Origem, genética, haplótipos e distribuição geográfica. **J. Bras. Patol.**, v. 33, n. 3, p. 45-53, 1997.

NAOUM, P. C.; DOMINGOS, C.R.B.; MAZIERO, P. A.; CASTILHO, E. M.; GOMES, C. T. Hemoglobinopatias no Brasil. **Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 8, n. 141, p. 180-188, 1986.

NAOUM, P. C.; MATTOS, L. C.; CURI, P. R. Prevalência e distribuição geográfica de hemoglobinas anormais no Estado de São Paulo, Brasil. **Bol. Of. Santi. Panam.**, v. 97, n. 6, p. 534-544, 1984.

OLIVEIRA, M. R. A. A. **Hematologia Básica**: Fisiopatologia e estudo laboratorial. 2. ed. São Paulo: American Med., 1998. cap. 2, p. 29-38.

PANTALEÃO, S. M.; MEDEIROS FILHO, J. G.; NUNESMAIA, H. G. S.; VIEIRA, J. Triagem de hemoglobinopatias estruturais em recém-nascidos de João Pessoa – PB. **Rev. Bras. Patol. Clín.**, v. 29, n. 1, p. 8-12, 1993.

RAMALHO, A. S. Hemoglobina S em doadores de sangue brasileiros, Campinas, SP. **Rev. Assoc. Méd. Bras.**, v. 22, n. 12, p. 467-468, 1976.

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

RAMALHO, A. S.; TEIXEIRA, R. C.; COMPRI, M. B.; STELLA, M. B.; POLIMENO, N. C. Implantação de programas de hemoglobinopatias hereditárias no Brasil: Análise crítica a partir de projetos-piloto coordenados pela UNICAMP. **Rev. UNICAMP**, v. 5, n. 2, p. 15-18, 1995.

RAMALHO, A. S.; TEIXEIRA, R. C.; TEIXEIRA, P. A.; COMPRI, M. B.; STELLA, M. B.; POLIMENO, N. C. Genética e saúde pública no Brasil. Os programas comunitários de hemoglobinopatias hereditárias. **Anais Acad. Nac. Med.**, v. 156, n. 1, p. 13-18, 1996.

RAPAPORT, S. I. **Hematologia** – introdução. 2. ed. São Paulo: Roca, 1990. cap. 5, p. 61-83.

RUIZ, M. A.; GUERRA, C. C. C.; NAOUM, P. C. Detecção de hemoglobinas anormais em sangue de cordão de recém-nascidos na cidade de

Santos, São Paulo, através da eletroforese em gel de ágar-amido. **Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 8, n. 137, p. 8-12, 1986.

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.

SILVA, L. M. R. Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil. **J. Pediatr.**, v. 75, n. 3, p. 145-146, 1999.

TAVARES NETO, J. A hemoglobinopatia S: um problema de saúde pública e ocupacional. **Bol. Of. Sanit. Panam.**, v. 90, n. 3, p. 229-337, 1981.

TAVARES NETO, J.; NAOUM, P. C.; ADORNO, J.; AZEVEDO, P.; BRITO, F.; CALDAS, M.; COUTO, M.; COSTA, K.; MARTINELLI, C.; GONZALEZ, A.; ASSAD, A.; MORTOZA, L.; REIS, F.; SILVA, M. M. C.; SILVA, P.; VIEIRA, M. Hemoglobinopatias no Distrito Federal, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 19, n. 1, p. 13-19, 1986.

TOLOI, M. R. T.; RAZZIANOTO, C. R. Hemoglobinopatias em crianças com alterações eritrocitárias. **Rev. Bras. Patol. Clin.** v. 26, n. 1, p. 2-5, 1990.

ANEXO

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

Pesquisa de Hemoglobinas Anormais em Pacientes do Hospital Albert Sabin

Nome do Paciente: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Cor da Pele: _____

Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____

Endereço: _____ Nº _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____

Telefone: _____

DIAGNÓSTICO: _____