



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS
CURSO DE FARMÁCIA

JULIANA SPINOSA DA SILVA

**FREQUÊNCIA DE HEMOGLOBINAS VARIANTES EM DOADORES DE SANGUE
DO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ, NOS ANOS DE
2013 E 2014**

FORLALEZA
2016

JULIANA SPINOSA DA SILVA

**FREQUÊNCIA DE HEMOGLOBINAS VARIANTES EM DOADORES DE SANGUE
DO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ, NOS ANOS DE
2013 E 2014**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Ceará como parte dos
requisitos para obtenção do Título de
Farmacêutico.

Orientadora: Prof. Dra. Alcínia Braga de Lima
Arruda.

Coorientadora: Francisca Vânia Barreto A. F.
Gomes.

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- S578f Silva, Juliana Spinosa da.
Frequência de hemoglobinas variantes em doadores de sangue do centro de hematologia e hemoterapia do Ceará, nos anos de 2013 e 2014 / Juliana Spinosa da Silva. – 2016.
47 f. : il.
- Monografia (Graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2016.
Orientação: Profa. Dra. Alcínia Braga de Lima Arruda.
Coorientação: Francisca Vânia Barreto A. F. Gomes.
1. Hemoglobinopatias. 2. Doadores de Sangue. 3. Hemoglobinas Anormais. I. Título.

CDD 615.39

JULIANA SPINOSA DA SILVA

**FREQUÊNCIA DE HEMOGLOBINAS VARIANTES EM DOADORES DE SANGUE
DO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ, NOS ANOS DE
2013 E 2014**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Ceará como parte dos
requisitos para obtenção do Título de
Farmacêutico.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª Dr^ª Alcínia Braga de Lima Arruda (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª Dr^ª Iêda Pereira de Souza
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª Dr^ª Jamile Magalhães Ferreira
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (Unilab)

A Deus.

Aos meus pais, Raimundo e Eliane.

A meu irmão, Diego.

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por me proteger, dar forças e esperança durante toda essa jornada.

Aos meus pais, Eliane e Raimundo, e ao meu irmão, Diego, por serem desde o princípio a razão e a principal motivação para realização desta conquista. Tudo o que tenho e sou devo ao amor, carinho, dedicação, educação, confiança que eles têm por mim.

À minha madrinha, por todo incentivo, dedicação e amor durante todos esses anos.

À minha família, por todos os momentos de alegria, principalmente nos dias mais difíceis desta caminhada, ajudando a descontrair e esquecer a rotina. Obrigada por todo apoio e torcida.

Aos meus amigos de turma e futuros farmacêuticos, Alisson, Ana Luiza, Angelina, Cristianne, Davi, Elana, Eloá, Ícaro, Jane, Jessilane, Juliana Alves, Karine, Kelly, Lívia, Mariana, Naiara, Nickolas, Rita, Romário, Rosana, Suzzy e Tâmara, que foram fundamentais nessa caminhada. Obrigada por todos os momentos de risada sem fim, brincadeiras, conselhos, festas, momentos de desespero, estudos de última hora e por terem me proporcionado momentos inesquecíveis nesses 5 anos juntos.

Às amigas mais que especiais que tive a felicidade de ganhar durante a faculdade, Cristianne, Eloá, Naiara e Rosana. Só posso agradecer todo o carinho, cumplicidade, conselhos e alegrias divididas durante esse período e que o laço construído possa se tornar mais forte.

Aos meus amigos Davi, Manuel, Nickolas e Romário por todos os momentos de bobagem que só a gente entende, danças, cantorias pré prova, risadas até doer a barriga e pela amizade que fizeram esses 5 anos serem mais leves e divertidos.

À professora e orientadora Alcínia Braga de Lima Arruda, pela atenção, ajuda, paciência, incentivo e direcionamento, indispensáveis na realização desse trabalho.

À minha coorientadora Dra Francisca Vânia Barreto A. F. Gomes e colaboradores do HEMOCE, pela ajuda e por tornar possível a realização desse estudo.

À banca examinadora, composta pelas professoras Alcínia Braga de Lima Arruda, Jamile Magalhães Ferreira e Iêda Pereira de Souza, pela disponibilidade em colaborar neste momento com seu tempo e suas considerações.

A todos os professores da graduação que foram essenciais para o meu crescimento profissional. Obrigada pela dedicação e conhecimentos compartilhados.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

‘Sonhos determinam o que você quer. Ação determina o que você conquista. ’ (Aldo Novak)

RESUMO

As hemoglobinopatias são um grupo de doenças de caráter genético, caracterizadas pela síntese de cadeias polipeptídicas estruturalmente anormais ou diminuição da síntese de uma ou mais cadeias de globina. Os distúrbios estruturais da hemoglobina resultam da substituição de um único aminoácido nas cadeias alfa ou beta. Geralmente não causam alterações perceptíveis, mas podem modificar a estabilidade ou a funcionalidade da hemoglobina, levando a condições clínicas importantes. Apresentam frequência significativa em várias partes do mundo, sendo que no Brasil as hemoglobinas S e C são as mais prevalentes. Sua prevalência está relacionada aos grupos raciais formadores de cada região analisada. O presente estudo teve como objetivo avaliar a frequência de hemoglobinas anormais em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE) do período de janeiro de 2013 a dezembro de 2014. Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo com abordagem quantitativa para investigar a frequência das variantes anormais da hemoglobina em doadores de sangue no HEMOCE. Foram levantados dados de todos os doadores de sangue no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2014, a fim de analisar os doadores quanto ao tipo de hemoglobina e características como sexo, idade e cor autodeclarada. Foram analisados dados de 61.585 doadores, onde a maioria pertencia ao sexo masculino. Foram identificadas 1.809 amostras com hemoglobinas anormais (2,94%), das quais 1.450 (2,35%) apresentaram HbAS, 314 (0,51%) HbAC, 41 HbAD (0,07%), 1 HbAI (0,0016%) e três com outros tipos de variantes anormais (0,0049%). Dentre os portadores de hemoglobinas variantes a maioria era do sexo masculino, cor autodeclarada morena e na faixa etária entre 26 a 35 anos. Verifica-se que a população brasileira apresenta frequências variáveis para hemoglobinopatias, variando de acordo com a região do país analisada e também do grupo étnico. Por isso a importância da triagem para hemoglobinopatias em doadores de sangue, pois desta maneira o receptor do sangue é favorecido com produto de qualidade e segurança e o doador com a identificação de uma doença genética que pode ser manifestada em seus descendentes.

Palavras-chaves: Hemoglobinopatias, doadores de sangue, hemoglobinas anormais.

ABSTRACT

The hemoglobinopathies are a group of diseases that have a genetic character, characterized by either reduced synthesis of one or more normal globin chains or the synthesis of a structurally abnormal globin chain. The structure disorders of hemoglobin are result of a single amino acid substitution in the alpha and beta chains. Usually they do not cause noticeable changes but they can change the stability or functionality of the hemoglobin, leading to important clinical conditions. The hemoglobinopathies present a high frequency in different regions of the world, and the hemoglobins S and C are the most frequently found in Brazil. Its prevalence is related to racial groups typical of each region analyzed. This study aimed to assess the frequency of abnormal hemoglobin in blood donors of HEMOCE from January 2013 to December 2014. A descriptive, retrospective study with a quantitative approach was conducted to investigate the frequency of abnormal hemoglobin variants in blood donors of HEMOCE. Data from all blood donors were collected from January 2013 to December 2014 in order to analyze the donors regarding the type of hemoglobin and characteristics such as gender, age and self-declared color. The study analyzed 61.585 blood donors, where the majority were men. The results showed 1.809 samples (2,94%) had abnormal hemoglobins of which 1.450 (2,35%) were HbAS, 314 (0,51%) were HbAC, 41 were HbAD (0,07%), 1 was HbAI (0,0016%) and three were other types of abnormal variants (0,0049%). Among patients with hemoglobin variants most were male, color brunette self-reported and aged between 26-35 years. Results show that the Brazilian population has various types of prevalence for hemoglobinopathy varying according to the country's regions analyzed and to the ethnic group involved. This way, trials for hemoglobinopathy in blood donors are important since the blood receptor is favored by quality and safe product and the donor may also identify a genetic disease which may reveal itself in future progeny.

Key words: Hemoglobinopathies, blood donors, abnormal hemoglobin.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Porcentagem de doadores de sangue de acordo com o tipo de hemoglobina nos anos de 2013 e 2014.....	31
Gráfico 2 - Percentual de variantes anormais entre os indivíduos com hemoglobinas variantes nos anos de 2013 e 2014.....	32
Gráfico 3 - Porcentagem de doadores de sangue com hemoglobinas variante de acordo com o sexo nos anos de 2013 e 2014	33
Gráfico 4 - Porcentagem de doadores de sangue com hemoglobinas variantes de acordo com a faixa etária nos anos de 2013 e 2014.....	33
Gráfico 5 - Porcentagem de doadores de sangue com hemoglobinas variantes de acordo com cor da pele autodeclarada nos anos de 2013 e 2014.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos doadores de sangue de acordo com sexo nos anos de 2013 e 2014.....	31
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Adenina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	Acidente vascular cerebral
C	Citosina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
G	Guanina
Glu	Ácido glutâmico
HEMOCE	Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará
Hb	Hemoglobina
Hb A	Hemoglobina A
Hb A ₂	Hemoglobina A ₂
Hb AC	Heterozigoto para hemoglobina C
Hb AS	Heterozigoto para hemoglobina S
Hb C	Hemoglobina C
Hb CC	Homozigoto para hemoglobina C
Hb D	Hemoglobina D
Hb D-Punjab	Hemoglobina Hb D-Punjab
Hb D-talassemia	Heterozigoto para hemoglobina D e talassemia
Hb F	Hemoglobina fetal
Hb I	Hemoglobina I
Hb normal	Hemoglobina normal
Hb S	Hemoglobina S
Hb SC	Heterozigoto para hemoglobina S e hemoglobina C
Hb SD	Heterozigoto para hemoglobina S e hemoglobina D
Hb SS	Homozigoto para hemoglobina S
Hb variante	Hemoglobina variante
Lys	Lisina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SBS	Sistema de Banco de Sangue

SP	São Paulo
T	Timina
TIC	Tecnologia da Informação e Comunicação
UCG	Universidade Católica de Goiás
UFC	Universidade Federal do Ceará
Val	Valina
VCM	Volume corpuscular médio

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
δ	Delta
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2.1. Estrutura e função da hemoglobina.....	19
2.2. Hemoglobina S	20
2.3. Hemoglobina C	23
2.4 Hemoglobina D	24
2.5 Hemoglobina I	25
2.6 Talassemia beta	26
2.7 As hemoglobinopatias como problema de saúde pública no Brasil	27
3 OBJETIVOS.....	29
3.1 Objetivo principal.....	29
3.2 Objetivos específicos.....	29
4 MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1 Delineamento e local da pesquisa	30
4.2 População / Amostra.....	29
4.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	30
<i>4.3.1 Critérios de inclusão</i>	<i>30</i>
<i>4.3.2 Critérios de exclusão</i>	<i>30</i>
4.4 Coleta de dados	30
4.5 Análise dos Resultados	31
4.6 Aspectos Éticos.....	31
5 RESULTADOS	32
6 DISCUSSÃO	36
7 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE A - TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO	48

1 INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias, que também são conhecidas como distúrbios hereditários da hemoglobina humana, compreendem um grupo heterogêneo de doenças e apresentam prevalência significativa em todo o mundo (ORLANDO *et al.*, 2000). A gravidade da doença irá depender da herança genética. Os genes da doença podem ser transmitidos por um ou pelos dois progenitores do indivíduo, ou seja, existem as formas heterozigóticas e homozigóticas (LORENZI, 2006).

As mutações que afetam os genes de globina levam às hemoglobinopatias, que podem ser caracterizadas pela produção de hemoglobinas estruturalmente anormais, correspondendo as variantes da hemoglobina, ou pelo desequilíbrio no ritmo de síntese das cadeias globínicas, que correspondem às talassemias (NAOUM, 1997).

As hemoglobinopatias estruturais são, normalmente, resultantes de substituições simples, pequenas inserções ou deleções de bases que levam a uma alteração das regiões codificantes dos genes, resultando em substituição de aminoácidos na cadeia proteica (SONATI; COSTA, 2008). No momento que ocorre uma substituição de uma base nitrogenada por outra em um gene, ocorre formação de moléculas de hemoglobinas com padrões bioquímicos alterados em relação as hemoglobinas normais, sendo caracterizadas como hemoglobinas variantes. Algumas dessas hemoglobinas variantes podem apresentar alterações que afetam a estabilidade e/ou solubilidade da molécula ou modificam suas propriedades funcionais, levando às anemias hemolíticas e às eritrocitoses e cianoses, respectivamente (KIMURA *et al.*, 2008). Dentre as variantes clinicamente importantes, a hemoglobina S (HbS), da anemia falciforme, é a mais conhecida e resulta da substituição do aminoácido ácido glutâmico (Glu) por valina (Val) na posição número 6 da cadeia beta da hemoglobina (KIMURA *et al.*, 2008; NAOUM, 1997).

No caso das talassemias o que ocorre é uma diminuição ou ausência de produção de um ou mais tipos de cadeia globínica, o que pode levar ao acúmulo do outro tipo cuja síntese está preservada. Quando em excesso, essas cadeias se tornam instáveis e precipitam, levando a alterações da membrana eritrocitária e à destruição precoce das células (SONATI; COSTA, 2008). As talassemias podem ser classificadas de acordo com a cadeia globínica cuja a produção esteja afetada em alfa, beta, gama, delta, delta-beta e gama-delta-beta talassemia. Entretanto, somente a alfa e beta talassemias apresentam importância do ponto de vista da saúde pública (WEATHERALL; CLEGG, 2001).

Milhões de pessoas carregam em seu patrimônio genético, hemoglobinas anormais em várias combinações com consequências que variam das quase imperceptíveis às letais (ORLANDO *et al.*, 2000). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 270 milhões de pessoas em todo o mundo, possuem genes que determinam a presença de hemoglobinas anormais (WEATHERALL; CLEGG, 2001). A frequência das hemoglobinopatias observadas numa população vai depender dos grupos raciais que originalmente fizeram parte da colonização da região analisada e, mesmo numa região específica, essa frequência pode variar, dependendo do grupo que se analisa na população escolhida, principalmente ao se separar os grupos caucasóides e não-caucasóides (BERTHOLO; MOREIRA, 2006; ALMEIDA-SOBRINHO *et al.*, 2011).

Estudos estimam que no Brasil, aproximadamente 10 milhões de pessoas são portadoras de hemoglobinopatias (FERREIRA, 2012). No nosso país, devido ao processo de miscigenação entre os diferentes povos colonizadores ocorreu uma grande dispersão desses genes anormais, principalmente daqueles que originam as falcemias e as talassemias, tornando a anemia falciforme a doença hereditária monogênica mais comum no nosso país. De acordo com dados do Ministério da Saúde, é possível estimar a partir das prevalências referentes à doença falciforme em diferentes regiões brasileiras a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS (ZAGO, 2002).

Devido aos fatores raciais citados anteriormente, são três as principais hemoglobinopatias que representam problema de saúde pública no Brasil: as hemoglobinopatias S e C e a talassemia beta, com prevalências na população geral de 6%, 1% e 5%, respectivamente (VIVAS *et al.*, 2006).

Sabendo-se que todas essas hemoglobinopatias determinam importantes manifestações clínicas, é de fundamental importância o seu diagnóstico laboratorial precoce, evitando-se, assim, as consequências deletérias da doença. Mesmo estas sendo tratáveis, não apresentam cura, porém o diagnóstico precoce aumenta a sobrevivência dos afetados e melhora a sua qualidade de vida (RAMALHO; MAGNA; PAIVA-E-SILVA, 2003). Por isso, programas como o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) são importantes para identificar precocemente esses pacientes e permitir que estes façam um acompanhamento regular.

Desde 2002 existe no Brasil a recomendação para detecção de HbS em doadores de sangue. A legislação atual torna obrigatória a investigação de outras hemoglobinas anormais no sangue de todos os doadores. As bolsas contendo sangue com HbS não devem ser descartadas, mas proibida a transfusão destes componentes em pacientes com

hemoglobinopatias, recém-nascidos, pacientes com acidose grave e em transfusão intra-uterina (BRASIL, 2004).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como principal objetivo investigar a frequência de hemoglobinas variantes em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia (HEMOCE), da cidade de Fortaleza, uma vez que a identificação de hemoglobinas anormais beneficia tanto o receptor quanto o doador, pois enquanto o receptor estaria sendo protegido do recebimento de hemácias anômalas, o doador, se identificado como portador do traço ou de alguma hemoglobinopatia, poderia ser devidamente orientado sobre a sua condição.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Estrutura e função da hemoglobina

A hemoglobina (Hb) é uma proteína globular e oligomérica que tem como função promover a absorção, o transporte e a liberação do oxigênio aos tecidos. Cada molécula de hemoglobina é capaz de fixar quatro moléculas de oxigênio no ferro, formando assim a oxiemoglobina (LORENZI, 2006).

A hemoglobina apresenta estrutura de uma proteína esferóide globular sendo constituída por quatro subunidades, composta de dois pares de cadeias globínicas, polipeptídicas, sendo um par denominado cadeia alfa com 141 aminoácidos e o outro, cadeias tipo não-alfa (beta, delta, gama e épsilon) contendo 146 aminoácidos. Na sua estrutura também está incluído um núcleo prostético de ferro (grupo heme), a protoporfirina IX, que forma um complexo com um único átomo de íon ferroso (Fe^{2+}) que possuem propriedade de receber, ligar e liberar o oxigênio nos tecidos (HOLSBACH *et al.*, 2010).

Essas cadeias globínicas se associam duas a duas resultando na formação dos vários tipos de hemoglobina que estão presentes nas hemácias desde o período embrionário (intrauterino) até a fase adulta, sendo elas: hemoglobina A (HbA) que é constituída por duas cadeias alfas (α) e duas cadeias betas (β) ($\alpha^2\beta^2$), é a predominante representando cerca de 96% das moléculas totais de hemoglobina em indivíduos sadios; hemoglobina A₂ (HbA₂) constituída de duas cadeias alfa e duas cadeias delta ($\alpha^2\delta^2$), representa uma fração entre 2,5% a 3,5% na fase adulta; hemoglobina fetal (HbF) constituída por duas cadeias alfas (α) e duas cadeias gama (γ) ($\alpha^2\gamma^2$), está presente na vida fetal e seus níveis estão diminuídos na vida adulta, com uma fração entre 0 a 1% (SANTOS, 2009; NETO; PITOMBEIRA, 2003; NAOUM, 1985; REIS, 2004; HOLSBACH *et al.*, 2010). No período neonatal a proporção dos componentes hemoglobínicos é: HbF (90 a 100%), HbA (0 a 10%) e a Hb A₂ (0 a 1%), porém a hemoglobina fetal é quase completamente substituída pela Hb A ao nascimento (LORENZI, 2006; FERREIRA, 2012).

A síntese de globinas está sob o controle de genes distintos, sendo controlada pelos genes α , que estão localizados no cromossomo 16, e pelos genes β , γ e δ , localizados no cromossomo 11 (SONATI; COSTA, 2008). Alterações envolvendo os genes responsáveis pela estruturação específica de cada tipo de cadeia polipeptídica (genes estruturais) podem levar a formação de hemoglobinas com características bioquímicas diferentes aos das hemoglobinas normais, sendo denominadas por isso de hemoglobinas variantes. Já alterações

envolvendo os genes responsáveis pelo controle da quantidade de cada cadeia sintetizada (genes reguladores) promovem a redução da taxa de síntese de uma ou de várias cadeias globínicas levando a um desequilíbrio do conteúdo quantitativo das cadeias, causando as talassemias (NAOUM, 1987; SONATI; COSTA, 2008).

As hemoglobinopatias constituem um importante grupo de alterações hereditárias prevalentes em muitas regiões do mundo, e apesar da existência de centenas de hemoglobinopatias hereditárias conhecidas, apenas três representam problema de saúde pública no Brasil: as hemoglobinopatias S e C e a talassemia beta, sendo suas respectivas prevalências na população geral 6%, 1% e 5% (VIVAS *et al.*, 2006).

2.2 Hemoglobina S (HbS)

Dentre as hemoglobinas anormais, a hemoglobina S é a mais frequente, ocorrendo predominantemente entre afrodescendentes (SIMÕES, 2010). Os portadores da anemia falciforme (HbSS) apresentam anemia hemolítica crônica associada a outras manifestações clínicas importantes desde os primeiros anos de vida, como aumentada suscetibilidade a infecções e recorrentes episódios de oclusão vascular. Já os portadores do traço falcêmico (Hb AS) são comumente assintomáticos, embora existam relatos de algumas complicações clínicas em certas circunstâncias (ARAUJO, 2004).

A anemia falciforme apresenta ampla distribuição geográfica, abrangendo todos os continentes, em especial a África, a América do Norte e a América Latina. No Brasil, a anemia falciforme é a doença hematológica hereditária mais comum, apresentando distribuição heterogênea, sendo mais frequente nas regiões onde a população de afrodescendentes é maior. A hemoglobina S foi introduzida no Brasil a partir do tráfico negreiro, onde milhares de negros foram submetidos ao trabalho escravo nas indústrias de cana-de-açúcar do Nordeste e, posteriormente, para a extração de metais preciosos em Minas Gerais (RUIZ, 2007; SANTOS, 2009).

O Ministério da Saúde estima que o número de casos de portadores da doença (HbSS) alcance cerca de 25.000 a 30.000 indivíduos, e que o número de novos casos por ano seja cerca de 3.500 (SANTOS, 2009; CANÇADO; JESUS, 2007).

O termo anemia falciforme foi utilizado pela primeira vez por Mason, em 1922, onde este observou algumas características comuns entre os portadores: todos eram negroides, apresentavam icterícia, fraqueza, úlceras de membros inferiores, anemia intensa,

reticulocitose e eritrócitos falcizados no sangue periférico (NAOUM, 1987). O termo S vem do inglês sickle, que significa foice.

A HbS é resultado de uma mutação no gene beta da globina, que acaba gerando uma alteração na estrutura da molécula. Essa mutação é caracterizada pela substituição de uma base nitrogenada do códon GAG para GTG que é responsável por codificar o sexto aminoácido da cadeia, originando valina ao invés de ácido glutâmico na superfície da cadeia beta variante, e isso leva a uma consequente modificação da estrutura tridimensional da hemoglobina, originando a hemoglobina S (HbS) (MARQUES *et al.*, 2012; LORENZI, 2006).

A troca desses aminoácidos afeta a estrutura da molécula, pois na HbA o ácido glutâmico da posição 6 da globina beta auxilia no afastamento das moléculas desoxigenadas, enquanto a entrada da valina nesta posição favorece a polimerização sob condições de baixo teor de oxigênio (SANTOS, 2009). Essa alteração leva a ocorrência de alguns fenômenos como degradação oxidativa da HbS, com precipitação de corpos de Heinz e geração de radicais livres. Todas essas alterações acabam atuando contra o citoesqueleto do eritrócito, o que pode levar a alterações morfológicas em sua estrutura que resultem na formação de células em forma de foice ou podem lesar a membrana dos eritrócitos levando a uma hemólise (NAOUM, 2000).

Os eritrócitos falcêmicos presentes na circulação, apresentam aspecto rígido e anormal desencadeado pela polimerização da HbS e possuem maior possibilidade de se aderirem ao endotélio vascular (NAOUM, 2000). Esta aderência decorre devido as interações entre as células endoteliais e os eritrócitos falcêmicos, com a participação de antígenos de superfície celular (CD36 e CD44) e proteínas plasmáticas. Uma vez que ocorre esse aumento da adesão das hemácias falcêmicas ao endotélio vascular dos capilares, ocorre hipóxia tecidual, fazendo com que mais moléculas de HbS passem para o estado desoxi-HbS, tornando-se um ciclo vicioso, podendo ocorrer vaso-oclusão com trombose e formação de fibrose, principalmente no baço, medula óssea e placenta, com crises dolorosas e lesões crônicas de órgãos (MARQUES *et al.*, 2012 LORENZI, 2006; NAOUM, 1987).

A falcização das hemácias *in vivo*, ocorre por hipóxia ou por processos que resultem em hipóxia, como estase sanguínea, acidose, desidratação e infecções. O processo de falcização é um fenômeno irreversível depois de algum tempo (LORENZI, 2006; NAOUM, 2000).

Os recém-nascidos com anemia falciforme se apresentam, normalmente, assintomático devido ao efeito protetor da HbF que ainda representa cerca de 80% do total da

Hb nessa idade, por isso durante os seis primeiros meses de vida esses indivíduos são, geralmente, assintomáticos devido aos altos níveis de HbF no sangue, as manifestações se iniciam a partir do momento que o nível de HbF reduz-se a níveis inferiores a 30%, com predomínio de HbS no sangue (RODRIGUES *et al.*, 2010; MARQUES *et al.*, 2012; BANDEIRA, 2006; FERREIRA, 2012). As manifestações mais frequentes na anemia falciforme incluem anemia hemolítica crônica moderada ou grave, episódios dolorosos e intermitentes de vaso-oclusão, risco permanente de infecções como resultado de auto-infarto esplênico, síndrome torácica aguda, acidentes vasculares cerebrais (AVC), priapismo, retinopatia e danos cumulativos em múltiplos órgãos, os quais levam a internações hospitalares, morbidade e morte (MARTINI *et al.*, 2009; LOUREIRO; ROZENFELD, 2005; SONATI; COSTA, 2008).

Já os indivíduos heterozigóticos (HbAS), na maioria dos casos, são assintomáticos sob condições fisiológicas normais e a hemoglobina S representa cerca de 25 a 45% da hemoglobina total (SILVEIRA *et al.*, 2008). Só manifestam alterações clínicas na presença de fatores que propiciam o processo de falcização, como anestesia geral, esforço físico excessivo, insuficiência respiratória, infecções graves, acidose e desidratação. Sua expectativa de vida não difere daquela dos indivíduos com HbAA (BERNARD, 2000). A detecção de indivíduos falciformes é importante porque filhos de duas pessoas com traço falciforme tem cerca de 25% de probabilidade de nascerem com anemia falciforme (SANTOS, 2009; MURAO; FERRAZ, 2007).

O diagnóstico baseia-se nos achados laboratoriais, que mostram a presença de anemia de tipo hemolítica, na prova da falcização dos eritrócitos e na eletroforese de hemoglobina, que revela a variante HbS (LORENZI, 2006). O diagnóstico do traço falciforme se dá pela detecção da hemoglobina S em heterozigose com a hemoglobina A, sendo estas observadas através de eletroforese em acetato de celulose e pH alcalino, seguida do teste de falcização ou de solubilidade para confirmar se a fração observada na eletroforese corresponde ou não a hemoglobina S (MURAO; FERRAZ, 2007).

Devido a anemia hemolítica crônica, a transfusão de concentrados de hemácias entre os portadores de anemia falciforme é importante pois pode prevenir a ocorrência de lesões orgânicas, reduz o percentual de hemácias com HbS para baixo de 30% e aumenta a oxigenação. As transfusões são indicadas na presença de anemia severa, anemia com repercussão hemodinâmica, sequestro esplênico, aplasia pura de células vermelhas e hiperhemólise (MARQUES *et al.*, 2012; LOUREIRO; ROZENFELD, 2005). De acordo com a OMS, o tratamento da anemia falciforme é preferencialmente preventivo e baseia-se na

prevenção de infecções, uma vez que estas podem desencadear as crises hemolíticas, na utilização de analgésicos para o combate da dor, na hidratação dos pacientes e na oxigenoterapia (NAOUM, 1987).

Como a anemia falciforme é uma doença hereditária, o aconselhamento genético é muito importante, pois tem o intuito de orientar os pacientes portadores da doença sobre a tomada de decisões em relação à reprodutividade como forma de prevenção e ajudar a compreender outros aspectos da doença como manifestações clínicas mais comuns, tratamento e prognóstico, já que não há cura para essa doença (MARQUES *et al.*, 2012; GUIMARÃES; COELHO, 2010).

2.3 Hemoglobina C (HbC)

A hemoglobina C (HbC) foi descrita, em 1950, por Itano e Neel. A HbC corresponde a uma hemoglobina variante que se origina da substituição do ácido glutâmico na posição 6 da cadeia beta pela lisina, causando um leve distúrbio hemolítico (BONINI-DOMINGOS *et al.*, 2003). A substituição do ácido glutâmico, um aminoácido de carga negativa, pela lisina, um aminoácido de carga positiva, altera completamente a mobilidade da hemoglobina mutante, tornando fácil a sua diferenciação da HbA e de outros tipos variantes (NAOUM, 1997).

A hemoglobina C é procedente de populações do Oeste da África e teve distribuição mundial semelhante a da hemoglobina S, apresentando ampla propagação na região do mediterrâneo e Américas por meio de escravos negros (NAOUM; BONINI-DOMINGOS, 2007; NAOUM, 1997). Esse tipo de hemoglobina é mais frequente na África Ocidental, onde a prevalência da heterozigose para HbC alcança 30% da população (NAOUM, 1997). Devido ao processo de distribuição desse gene, a interação da hemoglobina C com outras hemoglobinopatias é frequente, principalmente com a Hb S (HbSC), e, mais raramente, com a talassemia beta (C Beta⁺ ou C Beta⁰) (ANGULO; PICADO, 2009).

Os indivíduos heterozigotos, ou seja, portadores de um único gene afetado são chamados de traço C (HbAC) e apresentam níveis de HbC, na eletroforese de hemoglobina, inferiores a 50%. Esses indivíduos são assintomáticos, porém torna-se importante a detecção desses indivíduos para fins de aconselhamento genético (SÁ *et al.*, 2014; SILVEIRA *et al.*, 2008). Já os indivíduos homozigotos (HbCC) apresentam um quadro clínico caracterizado por hemólise crônica, devido à solubilidade reduzida das células vermelhas do sangue, o que pode levar à formação de cristais, acompanhada por hepatoesplenomegalia, cansaço e fraqueza

devido à anemia crônica e ao desconforto abdominal. Desta maneira, a identificação precoce desses indivíduos resulta em melhoria na qualidade de vida e a sobrevida, reduzindo as complicações clínicas dessa patologia (YAMAGUCHI *et al.*, 2012). A maior importância da HbC é quando ela se encontra em combinação com a Hb S, causando anemia hemolítica crônica e crises falciformes intermitentes, um pouco menos grave ou frequente do que em pacientes homozigotos HbS (HbSS), e quando associada a com talassemia beta, causando anemia hemolítica moderada com esplenomegalia (PIEL *et al.*, 2013; CLARKE; HIGGINS, 2000).

A hemoglobina C tem a propriedade de alterar a troca de íons pela membrana da hemácia e alterar sua forma, cristalizando e precipitando dentro do eritrócito. Os exames hematológicos mostram anemia moderada, com reticulocitose discreta, microcitose, esferocitose, hemácias em alvo, cristais de hemoglobina C e baixo valor de volume corpuscular médio (VCM) (ANGULO; PICADO, 2009).

2.4 Hemoglobina D (HbD)

A hemoglobina D (HbD) é uma hemoglobina variante resultante da troca do aminoácido ácido glutâmico por glutamina no códon 121 do gene da globina beta (GAA→CAA) (ZENG *et al.*, 1989). Foi descoberta em 1951 por Itano, observando que esta hemoglobina apresentava a mesma mobilidade eletroforética que a HbS em pH alcalino, mas não causava o fenômeno de falcização sob baixas tensões de oxigênio (ITANO, 1951). Além disso, a HbD pode ser diferenciada da HbS por apresentar uma solubilidade normal e apresentar uma mobilidade diferente da HbS em eletroforese em ágar citrato a pH 6,2 (DESAI *et al.*, 2003).

Existem pelo menos 11 variantes de cadeia beta e 6 variantes de cadeia alfa que apresentam as mesmas características eletroforéticas e de solubilidade que a HbD. Elas têm sido nomeadas com o prefixo D e o nome do lugar onde foram descobertas. A Hb D-Punjab (ou Los Angeles) é a mais comum dessas variantes (DESAI *et al.*, 2003).

Essa hemoglobina se encontra amplamente disseminada no noroeste da Índia, sendo observada também em regiões como Itália, Bélgica, Áustria e Turquia (PANDEY *et al.*, 2012; ZENG *et al.*, 1989). É a terceira variante de hemoglobina mais frequente da população brasileira (CHINELATO-FERNANDES *et al.*, 2003). A origem dessa hemoglobina ainda continua desconhecida (ZENG *et al.*, 1989).

Pode se apresentar na forma homozigótica (rara), heterozigótica (traço D) ou em associação com outras hemoglobinopatias (HbD-talassemia, HbSD). Os homozigóticos normalmente apresentam anemia hemolítica leve e esplenomegalia leve a moderada. Já os portadores do traço D, são assintomáticos, porém a co-herança da HbD com HbS ou beta-talassemia pode resultar em condições clinicamente significativas, podendo o portador apresentar uma talassemia intermediária de gravidade moderada (PANDEY *et al.*, 2012).

2.5 Hemoglobina I (HbI)

A hemoglobina I (α 16 (A14) Lys-Glu) é uma variante da cadeia alfa que é resultado de uma mutação no códon 16 do gene da globina alfa (AAG→GAG) que leva a uma substituição da lisina por ácido glutâmico (ARYA *et al.*, 2009). Foi descrita pela primeira vez por Rucknagel, Page e Jensen, em 1955, em uma família afro-americana. Depois da sua descoberta, foi identificada em baixa frequência em diferentes grupos étnicos: africanos, caucasianos e asiáticos (ARYA *et al.*, 2009; ROMERO *et al.*, 1995).

É uma variante rara e clinicamente silenciosa, uma vez que os seus portadores não apresentam anormalidades clínicas nem hematológicas. A concentração dessa hemoglobina nos indivíduos heterozigotos se encontra na faixa de 24-28% (ROMERO *et al.*, 1995).

A hemoglobina I apresenta um ponto isoelétrico menor que o da hemoglobina normal (HbA), apresentando uma migração muito rápida na eletroforese convencional. Em uma eletroforese em pH alcalino, a hemoglobina I apresenta uma migração semelhante à da hemoglobina H, não sendo possível diferenciar as duas. Porém na eletroforese em pH ácido, é possível observar que elas apresentam pontos isoelétricos diferentes, uma vez que a hemoglobina I migra juntamente com a hemoglobina A para o catodo, enquanto a hemoglobina H migra para o anodo (RUCKNAGEL; PAGE; JENSEN, 1955; THOMPSON *et al.*, 1963).

Apesar da sua inocuidade, essa hemoglobina se torna um marcador interessante devido as suas características genético-antropológicas, embora não se saiba se a presença dessa hemoglobina em diferentes populações seja resultado de uma origem comum ou se trata de mutações etnicamente independentes (ROMERO *et al.*, 1995).

2.6 Talassemia beta

As talassemias representam, dentro das anemias hereditárias, um grupo heterogêneo e numeroso. São caracterizadas pela deficiência total ou parcial da síntese de globina, gerando um desequilíbrio entre essas subunidades, dificultando o processo de eritropoese e causando hemoglobinizacão deficiente dos eritroblastos (OLIVEIRA; MENDIBURU; BONINI-DOMINGOS, 2006; REIS, 2004).

As talassemias são classificadas em alfa, beta, gama, delta, delta-beta e gama-delta-beta, de acordo com o(s) tipo(s) de cadeia cuja produção esteja prejudicada. As mais frequentes são as talassemias alfa (α) e beta (β) (SONATI; COSTA, 2008; REIS, 2004).

A talassemia β é caracterizada por uma alteração quantitativa da síntese de globinas betas, devido mutações nos genes da globina β , o que leva a um excesso de cadeias alfas, provocando uma anemia microcítica e hipocrômica e diferentes sintomas originados pela combinação dos alelos β^0 (ausência de expressão – não há síntese de cadeias beta) e β^+ (redução de expressão – há uma redução da taxa de síntese das cadeias beta) (SOUZA, 2013; NAOUM, 1987).

Com essa ausência ou diminuição da síntese das cadeias betas, as cadeias alfas, as quais apresentam síntese preservada, se acumulam nos eritrócitos durante a eritropoiese, causando sua agregação e precipitação. Esses precipitados formados em quantidades diferentes acabam danificando a membrana das hemácias e destruindo prematuramente essas células, o que leva a anemia (NAOUM, 1997). Esse processo leva tanto à uma eritropoiese ineficaz, devido a destruição dos precursores eritróides imaturos, quanto a hemólise, devido a destruição das células maduras, acarretando em anemia (SOUZA, 2013).

Do ponto de vista clínico, as talassemias beta podem ser classificadas como talassemia maior, talassemia intermediária e talassemia menor.

A talassemia maior, foi relatada pela primeira vez por um pediatra americano, Dr. Thomas B. Cooley, que descreveu, em 1925, os achados hematológicos e clínicos dessa anemia, por isso, essa anemia também é conhecida como anemia de Cooley (NAOUM, 1997). A talassemia maior é caracterizada pela homozigose $\beta^0\beta^0$ ou dupla heterozigose $\beta^0\beta^+$, que devido à ausência ou deficiência acentuada na produção das cadeias beta resulta em anemia grave, com dependência de transfusões sanguíneas regulares (NAOUM, 1997; SONATI; COSTA, 2008). As manifestações da doença têm início a partir do quinto ao sexto mês vida. Durante os 2 primeiros anos de vida, esses pacientes apresentam palidez, irritabilidade, distúrbios do sono, má alimentação e infecções repetidas. A anemia é muito intensa e

complicações como esplenomegalia e hepatomegalia são observados. Também ocorrem alterações ósseas (ossos longos, finos) e fraturas espontâneas (GOÑI *et al.*, 2008).

A talassemia intermediária apresenta um quadro sintomatológico intermediário entre as formas grave e discretas, onde não ocorre a dependência de transfusões sanguíneas. É caracterizada pela homozigose $\beta^+\beta^+$ ou dupla heterozigose $\beta^0\beta^+$ (SONATI; COSTA, 2008).

A talassemia menor, também denominada traço talassêmico β , é caracterizada geneticamente pela herança de um único componente alterado, onde os indivíduos se apresentam geralmente assintomáticos, sendo estes diagnosticados através de estudos familiar, não apresentando alterações do volume corpuscular médio (VCM) nem de HbA, mas podem apresentar anemia em situações como na infância, na gravidez e no estresse (CORRONS, 2001; SONATI; COSTA, 2008). Pode causar discreto grau de anemia microcítica e hipocrômica, a importância maior do diagnóstico deve-se à necessidade de aconselhamento genético (NAOUM, 1997).

O diagnóstico laboratorial dos portadores de talassemia maior é determinado por anemia acentuada, associada com intensas anormalidades morfológicas dos eritrócitos, e presença de eritroblastos no sangue periférico. Já os portadores de talassemia menor não apresentam sinais clínicos, exceto discreta anemia, desconforto físico, astenia e, em poucos casos, aumento do baço. Para complementação do diagnóstico laboratorial, o estudo familiar é de fundamental importância (NAOUM, 1987).

O tratamento empregado envolve a terapia transfusional regular, que visa a manutenção dos níveis mínimos de Hb entre 9,5–10 g/dL para atenuação dos sintomas, a administração de quelantes de ferro devido à sobrecarga de ferro que ocorre nesses pacientes, e o monitoramento da sobrecarga de ferro através de dosagens séricas de ferritina, de ressonância magnética T2* para avaliação do excesso de ferro no coração e de suporte endócrino (SONATI; COSTA, 2008; NAOUM, 1987).

2.7 As hemoglobinopatias como problema de saúde pública no Brasil

Como já citado anteriormente, apesar das centenas de hemoglobinopatias hereditárias existentes, apenas três apresentam importância como problema de saúde pública no Brasil devido as suas frequências na população. As HbS e HbC devido suas origens africanas, apresentam importância pela sua alta frequência entre afro-descendentes, possuindo, assim, importância nacional, já a talassemia beta possui uma importância regional,

em virtude da sua alta frequência entre os descendentes de italianos (RAMALHO; MAGNA; PAIVA-E-SILVA, 2003; TAVARES-NETO *et al.*, 1986).

Devido ao alto índice de miscigenação no nosso país, onde houve uma imigração de povos de diferentes etnias, existem hoje no Brasil milhões de heterozigotos dos genes da hemoglobina S (heterozigotos AS), da hemoglobina C (heterozigotos AC) e da talassemia beta (heterozigotos AT) (NAOUM, 1997).

Dessa maneira, estudos sobre a prevalência de hemoglobinopatias, principalmente nas regiões em que a incidência dessas alterações alcança frequências marcantes para a saúde pública, são importantes.

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 153 de 14 de junho de 2004, tornou obrigatória a investigação de hemoglobina S e de outras hemoglobinas anormais nos doadores de sangue. As bolsas contendo sangue com HbS não devem ser descartadas, mas proibida a transfusão destes componentes em pacientes com hemoglobinopatias, pacientes com acidose grave, recém-nascidos e em transfusão intra-uterina (BRASIL, 2004).

Com isso, a detecção de hemoglobinas anômalas realizada nos serviços brasileiros de hemoterapia, são um procedimento duplamente útil, pois beneficiam tanto o doador como o receptor de sangue. Enquanto que o receptor estaria sendo protegido do recebimento de hemácias anômalas, o doador, se identificado como portador do traço ou de alguma hemoglobinopatia, poderia ser devidamente orientado sobre a sua condição (RAMALHO, 1976).

Diante da importância de prevenção e do controle das hemoglobinopatias, o Ministério da Saúde instituiu a Portaria nº 822/01, de 6 de junho de 2001, que inclui a triagem de hemoglobinopatias no Programa Nacional Triagem Neonatal (PNTN). Com diagnóstico precoce, torna-se possível que esses indivíduos sejam tratados adequadamente o mais cedo possível, o que resulta em uma significativa redução da morbidade e mortalidade. Além disso, quando se tem o diagnóstico precoce, é possível que se faça um aconselhamento genético, possibilitando casais saberem se há ou não o risco de gerar uma criança com a doença (SILVA; RAMALHO; CASSORLA, 1993). Assim, o aconselhamento genético pode ajudar a reduzir a incidência das hemoglobinopatias.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Determinar a frequência de hemoglobinas variantes em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2014.

3.2 Objetivos específicos

Traçar as características dos portadores de genes para hemoglobinas variantes quanto a critérios étnicos (cor da pele), idade, sexo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento e local da pesquisa

Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo com abordagem quantitativa para investigação da frequência das hemoglobinas variantes em doadores de sangue no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE) do município de Fortaleza. Foram levantados dados de todos os doadores de sangue no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2014.

4.2 População / Amostra

A amostra foi constituída por dados de doadores de sangue contidos nos relatórios do setor de Tecnologia da Informação e Comunicação (TIC) do HEMOCE, nos anos de 2013 e 2014.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa todos os doadores de sangue cadastrados no Sistema de Banco de Sangue (SBS), que foram considerados aptos para doação na triagem clínica, do centro de coleta do HEMOCE nos anos de 2013 e 2014.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo, os doadores considerados inaptos após a triagem clínica realizada no centro de coleta do HEMOCE e/ou aqueles doadores cujos cadastros se apresentaram incompletos.

4.4 Coleta de dados

Os dados foram coletados a partir dos relatórios fornecidos pelo setor de Tecnologia da Informação e Comunicação (TIC) após a consulta do banco de dados do

HEMOCE. Esses relatórios forneceram informações pessoais de cada doador, tais como sexo, idade, cor da pele autodeclarada pelo doador, além do resultado laboratorial referente ao perfil hemoglobínico.

4.5 Análise dos Resultados

Os resultados obtidos através da coleta de dados foram inseridos e analisados utilizando o programa Excel versão *for Windows* 2010. As variáveis que foram analisadas, tipo de hemoglobina, sexo, idade e cor da pele autodeclarada, foram submetidas à análise estatística descritiva simples.

4.6 Aspectos Éticos

O projeto foi avaliado pela Direção de Ensino e Pesquisa do HEMOCE e posteriormente, foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará (UFC). Como o estudo foi realizado utilizando-se relatórios fez-se necessário o termo de fiel depositário (APÊNDICE A).

5 RESULTADOS

A análise dos relatórios fornecidos pelo HEMOCE, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2014, mostrou que dos 61.585 doadores, 57,53% eram do sexo masculino e 42,47% do sexo feminino (Tabela 1).

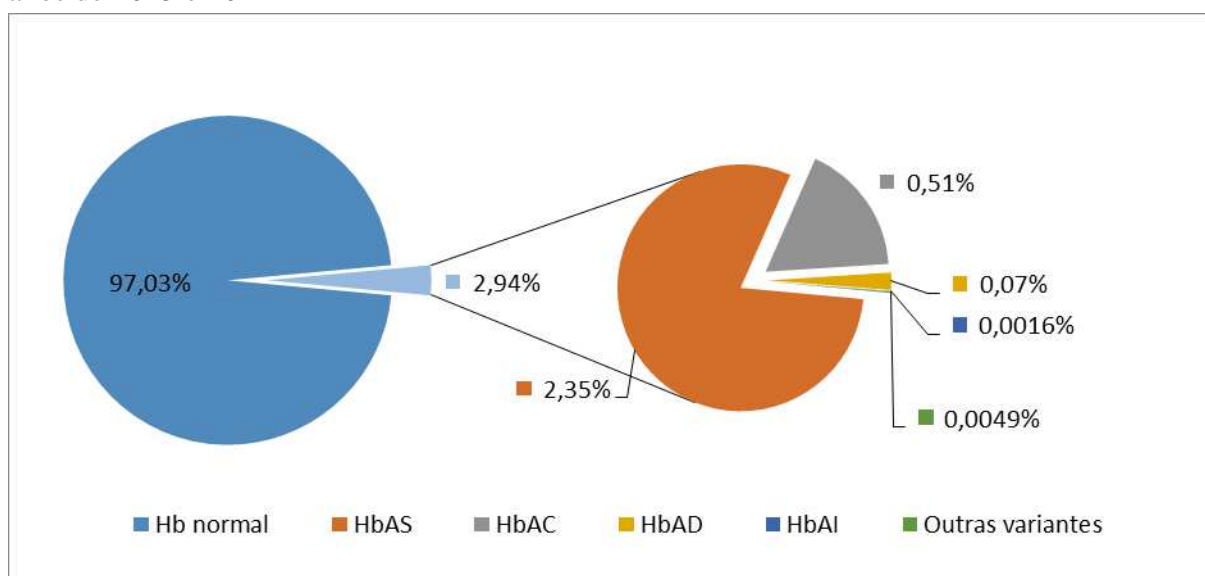
Tabela 1- Distribuição dos doadores de sangue de acordo com sexo nos anos de 2013 e 2014.

Gênero	Frequência	Porcentagem
Masculino	35.431	57,53%
Feminino	26.154	42,47%
Total	61.585	100%

Fonte: Elaborada pela autora baseada nos dados da pesquisa

Dos 61.585 doadores estudados, 1.809 doadores possuíam o genótipo para variantes anormais da hemoglobina, representando 2,94% dos doadores totais, sendo que 1.450 (2,35%) tinham HbAS, 314 (0,51%) HbAC, 41 (0,07%) HbAD, 1 (0,0016%) HbAI e 3 outros tipos de variantes anormais da hemoglobina (0,0049%) (Gráfico 1).

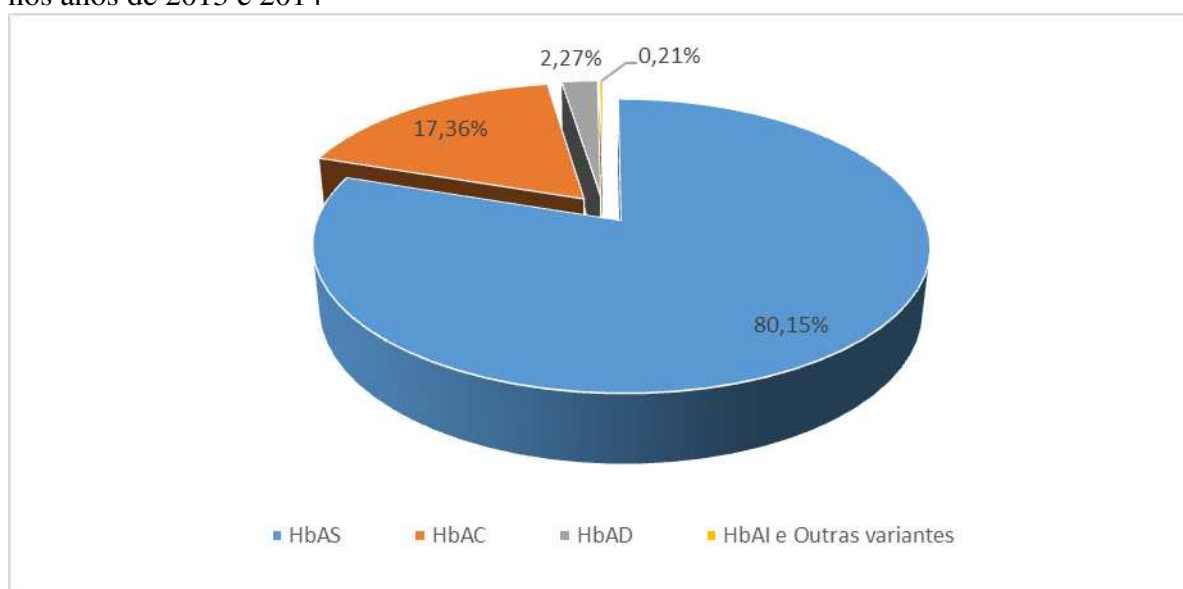
Gráfico 1- Porcentagem de doadores de sangue de acordo com o tipo de hemoglobina nos anos de 2013 e 2014



Fonte: Elaborada pela autora baseada nos dados da pesquisa

Das variantes anormais analisadas (n=1.809), através do resultado do exame de eletroforese de hemoglobina, foi encontrada uma maior frequência de HbAS (80,15%), também conhecida como traço falciforme, seguida pela HbAC (17,36%), posteriormente pela HbAD e HbAI, representando 2,27% e 0,05%, respectivamente. Ainda foram encontrados outros tipos de variantes anormais da hemoglobina que juntas somaram 0,16% dos casos (Gráfico 2). No presente estudo, não foi detectada hemoglobina variante em homozigose.

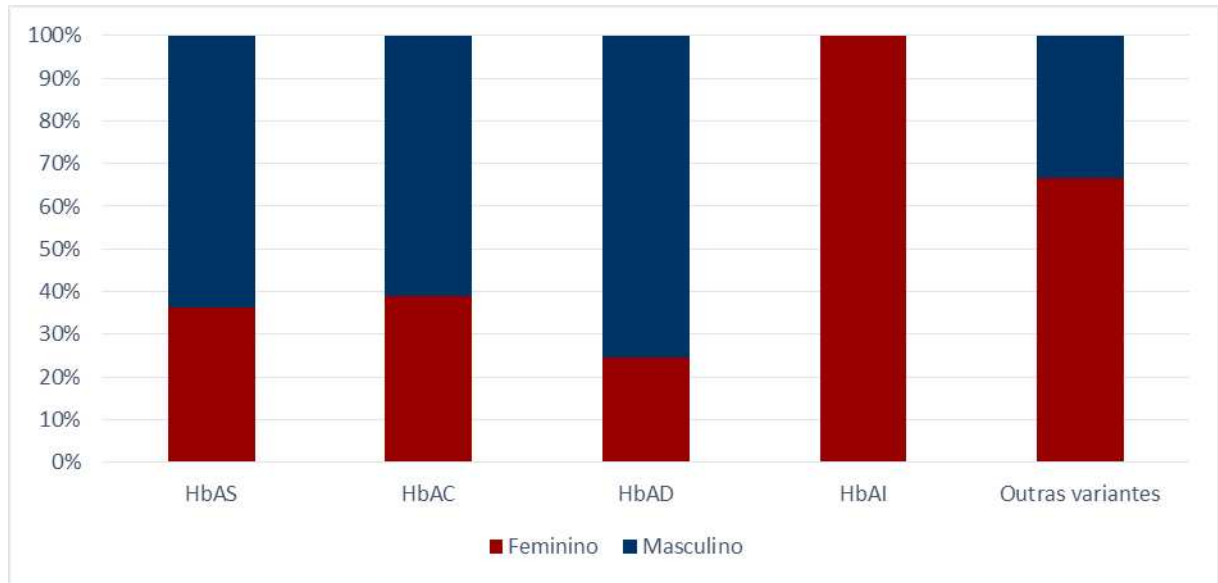
Gráfico 2- Percentual de variantes anormais entre os indivíduos com hemoglobinas variantes nos anos de 2013 e 2014



Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa

A partir dos dados coletados foi possível obter o perfil da hemoglobina dos doadores por sexo. Verificou-se, nesse estudo, que o sexo masculino foi mais frequente (65,14% para HbAS, 61,14% para HbAC e 75,60% para HbAD) que o sexo feminino (36,20% para HbAS, 38,85% para HbAC e 24,40% para HbAD) na maioria dos tipos de hemoglobinas variantes encontradas. Entretanto a hemoglobina AI e aquelas classificadas como “outros tipos de variantes anormais da hemoglobina”, não apresentaram o mesmo comportamento, sendo mais frequentes no sexo feminino (100% para HbAI e 66,67% para outros tipos de variantes anormais) (Gráfico 3).

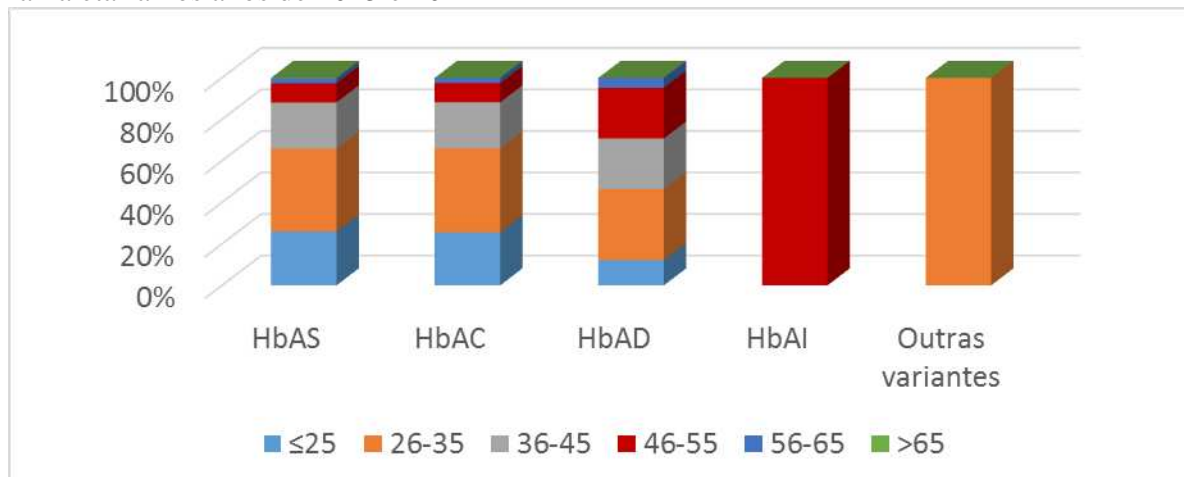
Gráfico 3- Porcentagem de doadores de sangue com hemoglobinas variantes de acordo com o sexo nos anos de 2013 e 2014



Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa

A porcentagem de doadores com hemoglobina anormal de acordo com a faixa etária está representada no Gráfico 4. A faixa etária de 26 a 35 anos de idade foi a mais frequentemente encontrada em doadores com HbAS, HbAC e HbAD, e ainda naqueles doadores em que a hemoglobina foi classificada como “outros tipos de variantes anormais da hemoglobina”, com a porcentagem de 39,86%, 40,44%, 34,14% e 100%, respectivamente. Porém o único doador com hemoglobina do tipo HbAI encontrava-se na faixa etária de 46 a 55 anos.

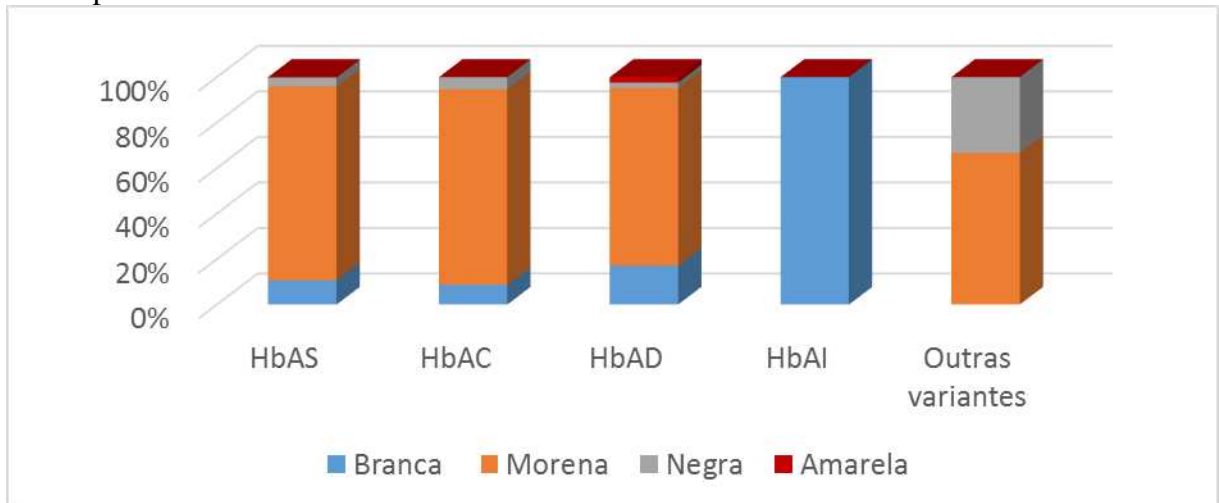
Gráfico 4- Porcentagem de doadores de sangue com hemoglobinas variantes de acordo com a faixa etária nos anos de 2013 e 2014



Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa

A maioria dos doadores com variantes anormais da hemoglobina, independentemente do tipo, auto declararam a cor Morena como parâmetro de etnia conforme representado no gráfico a seguir (Gráfico 5).

Gráfico 5- Porcentagem de doadores de sangue com hemoglobinas variantes de acordo com cor da pele autodeclarada nos anos de 2013 e 2014



Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa

6 DISCUSSÃO

Milhões de pessoas carregam em seu patrimônio genético, hemoglobinas anormais em várias combinações com consequências que variam das quase imperceptíveis às letais (ORLANDO *et al.*, 2000). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 270 milhões de pessoas em todo o mundo, possuem genes que determinam a presença de hemoglobinas anormais (ZAGO, 2002).

O Brasil caracteriza-se por uma população com grande heterogeneidade genética, devido ao alto grau de miscigenação da sua população, resultado da contribuição dos seus grupos raciais formadores (brancos oriundos de povos europeus, principalmente portugueses; negros africanos provenientes principalmente da Costa da Mina e de Angola; nativos indígenas) e dos diferentes graus com que eles se inter cruzaram nas diferentes regiões do país (ORLANDO *et al.*, 2000; SILVEIRA *et al.*, 2008).

Devido a esse processo de miscigenação, ocorreu em nosso país uma grande dispersão dos genes anormais das anemias variantes e das talassemias. A distribuição das hemoglobinas variantes vai estar relacionada com os grupos raciais que participaram na formação da população e com os diferentes graus de mistura entre estas em cada região analisada. Por isso, existe no nosso país uma prevalência variável de hemoglobinas anormais influenciadas por fatores ecológicos e raciais (YAMAGUCHI *et al.*, 2012; NAOUM, 1987; LEONELI *et al.*, 2000; VIANA-BARACIOLI *et al.*, 2001).

Dos 61.585 doadores estudados, 1.809 doadores possuíam o genótipo para variantes anormais da hemoglobina, representando 2,94% dos doadores totais. Estudos realizados isoladamente em diferentes populações brasileiras têm mostrado frequências de hemoglobinas anormais variáveis de 1,68% a 13%, das quais as variantes S e C são as mais frequentes (TAVARES-NETO, 1986; TONDO, SALZANO, 1962; VIVAS *et al.*, 2006; ACEDO *et al.*, 2002; MELO *et al.*, 2008).

Neste trabalho só foram identificados indivíduos heterozigotos, não sendo encontrados homozigotos para nenhuma das hemoglobinas anormais. A detecção desses indivíduos heterozigotos é uma informação genética importante pois permite a esses indivíduos o acesso ao aconselhamento genético, podendo identificar famílias que possuem o risco de gerar crianças portadoras de hemoglobinopatias (NICOLATO, 2010).

Diversos estudos realizados com populações diferenciadas apresentaram frequência semelhante à encontrada no presente trabalho. Pesquisa realizada por Bezerra e Andrade (1991), que avaliou 630 doadores de sangue do Núcleo de Hematologia e Hemoterapia da

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, mostrou uma frequência de 2,38%. Silveira *et al.* (2008) encontraram uma prevalência de 3,11% em 418 militares da cidade de Natal, Rio Grande do Norte. Acedo *et al.* (2002) em estudo realizado com 1.846 doadores de sangue do Hemonúcleo da Universidade São Francisco na cidade de Bragança Paulista-SP, observaram que 1,68% apresentavam hemoglobinopatia. Esse último valor menor do que o encontrado na presente pesquisa e nos trabalhos citados anteriormente. Prevalência maior foi encontrada por Orlando *et al.* (2000) que mostrou que dos 262 doadores de sangue analisados em São José do Rio Preto-SP, 4,96% apresentavam hemoglobinas variantes. Esse fato pode ser explicado pelas diferentes composições raciais encontradas no nosso país, que influenciam a prevalência dessas hemoglobinopatias.

Neste estudo, dos 1.809 doadores que apresentavam hemoglobinas variantes, 1.450 eram portadores do gene S (2,35%), 314 portadores do gene C (0,51%), 41 portadores do gene D (0,07%), 1 portador do gene I (0,0016%) e 3 portadores de outros tipos de hemoglobina variantes (0,0049%).

Dos doadores que apresentaram hemoglobinas variantes, 1.450 (2,35%) apresentaram HbAS. Frequência semelhante foi observada em estudo realizado por Reis (2004) em Goiás, no qual foi encontrado o traço falciforme em 2,2% dos 404 alunos participantes dos diversos cursos da Universidade Católica de Goiás (UCG). Também está de acordo os dados apresentados por Viana-Baracioli *et al.* (2001) que observaram que 2,02% das 696 gestantes analisadas apresentavam HbAS. Tavares-Neto *et al.* (1986) encontraram o traço falciforme em 2,90% dos 3.137 indivíduos analisados. Estudo realizado por Acedo *et al.* (2002) no Hemonúcleo da Universidade São Francisco, na cidade de Bragança Paulista-SP, com 1.846 doadores observou que 1,13% apresentavam HbAS, demonstrando predominância de doadores AS em bancos de sangue do Brasil.

A prevalência do traço falciforme pode aumentar de acordo com a região e a etnia da população, em estudo realizado em Porto Alegre com indivíduos afrodescendentes, a frequência para o traço falciforme foi de 2,8 a 8,9% (TONDO; SALZANO, 1962). Pesquisas mostram que a prevalência do traço falciforme na população geral é de 2%, valor que pode chegar à cerca de 6-10% entre afro-descendentes (CANÇADO; JESUS, 2007).

Dentre as hemoglobinas variantes encontradas no estudo, a HbAS foi encontrada com a maior frequência, correspondendo a 80,15% dos casos de hemoglobinas variantes encontradas, valor semelhante ao encontrado por Vivas *et al.* (2006) em doadores de sangue do Centro de Hemoterapia de Sergipe e por Acedo *et al.* (2002) em doadores de Bragança Paulista-SP (73% e 67,74% de HbAS, respectivamente). Esses dados estão coerentes com os

dados publicados por diversos autores no Brasil que afirmam ser a hemoglobina S, a hemoglobina anormal mais prevalente no país (BRANDELISE *et al.*, 2004; LOBO *et al.*, 2003).

A hemoglobina S tem uma importância relevante, principalmente pela sua frequência e morbidade no Brasil, chegando-se a caracterizar como um problema de saúde pública. Sua detecção em doadores de sangue é importante pois leva a uma melhoria na qualidade do sangue transfundido, além do aspecto educacional, uma vez que os portadores deverão ser orientados quanto a sua condição genética e os seus familiares deverão ser orientados para realização de exames (PRUDENCIO; COVAS; BONINI-DOMINGOS, 2000).

A transfusão de hemácias AS pode levar a efeitos indesejáveis devido a possibilidade de falcização no receptor, bem como pelas alterações do produto hemoterápico durante o processamento e estocagem (VIVAS *et al.*, 2006). A identificação de HbAS em doadores de sangue não inviabiliza a utilização da bolsa de sangue, porém apresenta algumas contraindicações em casos específicos, não podendo ser utilizada em recém-nascidos, pacientes com anemia falciforme em crises de falcização e em indivíduos com hipóxia intensa (BRASIL, 2004).

A Hb C na população brasileira, identificada pelo genótipo AC, tem frequência média de 0,5%, com valores próximos de 0,1% nos estados do Sul e entre 0,5% e 1% em diferentes regiões do estado da Bahia (REIS, 2004). No presente estudo observou-se uma prevalência de 0,51% (314 doadores) para a HbAC, valor semelhante aos encontrados em estudos feitos por Soares *et al.* (2009) com mil doadores voluntários de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Piauí – 0,5%, Silveira *et al.* (2008) com 418 militares da cidade de Natal, Rio Grande do Norte – 0,48%, Daudt *et al.* (2002) com 1.615 recém-nascidos do Hospital Universitário em Porto Alegre – 0,40%, Seixas *et al.* (2008) com 585 amostras de sangue de indivíduos residentes de Umuara – 0,34%, Acedo *et al.* (2002) com estudo realizado com 1.846 doadores de sangue do Hemonúcleo da Universidade São Francisco na cidade de Bragança Paulista-SP – 0,32%.

Segundo Chinelato-Fernandes *et al.* (2003) depois das hemoglobinas S e C, a hemoglobina D é a terceira variante mais prevalente, fato que foi observado neste estudo, no qual a HbAD apresentou uma frequência de 0,07% (41 doadores). Acedo *et al.* (2002) com 1.846 doadores de sangue no Hemonúcleo da Universidade São Francisco (USF), na cidade de Bragança Paulista-SP, encontraram 0,05% de HbAD, resultado semelhante ao observado neste estudo. Vivas *et al.* (2006), trabalhando com 1.345 doadores de sangue do Centro de

Hemoterapia de Sergipe, detectaram 0,1% de HbAD. Martini *et al.* (2009) encontraram um valor mais baixo em neonatos no estado de Santa Catarina (0,03%).

A HbAI é uma variante rara e clinicamente silenciosa, uma vez que os seus portadores não apresentam anormalidades clínicas nem hematológicas. Esta foi encontrada em um doador no período analisado no estudo. O portador desta rara hemoglobina era do sexo feminino, tinha 52 anos e de cor autodeclarada branca.

Dos 3 doadores que apresentaram outros de tipos de variantes da hemoglobina, um não apresentou identificação e 2 apresentaram a hemoglobina fetal (HbF). A percentagem da HbF está aumentada na vida adulta em várias anomalias hereditárias, incluindo a talassemia beta, a persistência hereditária de hemoglobina fetal e a anemia falciforme. Além desses casos, o nível de HbF em adultos pode aumentar em casos de anemia megaloblástica, anemia aplástica e leucemias, particularmente leucemia mielóide crônica em crianças. Quando encontrada com níveis aumentados em indivíduos com talassemia beta ou com anemia falciforme indica um melhor prognóstico da doença (COSTA, *et al.*, 2002). Dessa maneira, não foi possível identificar o tipo de hemoglobinopatia apresentada por esses 3 doadores, sendo importante a realização de exames complementares para melhorar a investigação e identificação de uma possível patologia.

Com relação à hemoglobinopatia e o gênero, sabe-se que o gene responsável pela codificação das cadeias globínicas não é ligado ao sexo, portanto, as hemoglobinopatias constituem um grupo de doenças que não têm herança relacionada ao sexo. Apesar disso, observou-se no presente estudo que dentre os 1.809 doadores que apresentaram hemoglobinas variantes, a maioria era do sexo masculino (63,51%). O sexo masculino foi maioria entre os portadores de HbAS, HbAC e HbAD, correspondendo a 65,14%, 61,14% e 75,60%, respectivamente. Estudos de Pinheiro *et al.* (2006) obtiveram uma maior prevalência de hemoglobinopatias em recém-nascidos do sexo masculino. Grignani *et al.* (2006) em estudo sobre traço falciforme em doadores de sangue da Região de Londrina-Paraná verificaram que 65% dos portadores eram do sexo masculino. Ainda em estudo com doadores, Yamaguchi *et al.* (2012), obtiveram uma frequência de hemoglobinopatias maior para o sexo masculino.

Esse fato pode ser justificado por dois motivos. Primeiramente, é sabido que o sexo masculino é maioria entre os doadores de sangue no nosso país, correspondendo, em média, a 65,67% do total de doadores, segundo dados da ANVISA (2006), portanto, uma maior frequência é esperada para os homens, uma vez que eles correspondem a uma porcentagem maior dos doadores em relação ao sexo feminino. Outra justificativa se deve ao fato que entre

as mulheres é maior a prevalência de anemias por outras causas, sendo estas excluídas já nos testes de triagem (YAMAGUCHI *et al.*, 2012).

Entre os doadores que apresentaram hemoglobinas variantes, a faixa etária mais frequentemente encontrada foi a de 26 a 35 anos, sendo observada uma porcentagem de 39,86%, 40,44%, 34,14% e 100% para os portadores de HbAS, HbAC, HbAD e outras variantes da hemoglobina, respectivamente. Esta frequência pode estar relacionada ao fato de que a maior parcela de doadores de sangue no nosso país se encontra nessa faixa etária. Segundo dados da ANVISA (2006), 69,60% dos doadores brasileiros têm entre 20 a 39 anos de idade.

A observação que a faixa etária de 26 a 35 anos é a mais frequente, é relevante, uma vez que estes portadores de hemoglobinas variantes se encontram em idade fértil, permitindo assim, alertá-los sobre a importância do aconselhamento genético e do diagnóstico neonatal dos filhos que venham ter (NICOLATO, 2010).

Em relação à cor, a maioria dos doadores com variantes anormais da hemoglobina, independentemente do tipo, auto declararam a cor morena como parâmetro de etnia. A cor morena foi observada em uma porcentagem de 85,24%, 85,98%, 78,04% e 66,66% para as HbAS, HbAC, HbAD e outros tipos, respectivamente. O único portador da HbAI apresentou cor autodeclarada Branca.

Como já dito anteriormente, os tipos de variantes de hemoglobinas são diretamente relacionados com a origem racial da população estudada e seu grau de miscigenação, as mais altas prevalências de Hb S e Hb C encontram-se em indivíduos negros enquanto as talassemias são frequentes entre italianos, asiáticos, gregos e árabes, cujos países são banhados pelo Mar Mediterrâneo (NAOUM, 1985). Neste sentido, a prevalência do traço falciforme, assim como a HbAC e HbAD, em nossa população é variável, de região para região, seguindo características da formação racial de nossa população.

Yamaguchi *et al.* (2012) em estudo realizado em doadores do Banco de Sangue da cidade de Maringá, Paraná, encontrou uma prevalência para hemoglobinopatias maior nos doadores pertencentes à etnia negra (4,55%), seguido da etnia parda (2,29%). Silveira *et al.* (2008) em pesquisa realizada em 418 militares do Rio Grande do Norte, Natal, obteve uma prevalência maior de hemoglobinas anormais nos indivíduos de cor negra (5,13%), seguida pelos de cor parda (4,73%), sendo encontrado numa prevalência para HbAS de 1,73%, 4,05% e 2,56% entre os brancos, pardos e negros, respectivamente. A HbAC, também foi mais prevalente nos indivíduos de cor negra.

Pode-se atribuir essa diferença a dificuldade de caracterização do grupo étnico pela cor da pele e o fato da cor no presente estudo ter sido autodeclarada pelos doadores, o que acaba gerando um viés, uma vez que se trata de uma questão pessoal e relativa de cada indivíduo e não baseada em critérios, como cor da pele, textura do cabelo e formato do nariz e lábios. Somando-se o fato de que a composição racial muda de acordo com a região analisada, observando-se, assim, diferenças quanto a frequência em diferentes etnias.

Observou-se que os resultados desse estudo foram semelhantes à literatura pesquisada.

7 CONCLUSÃO

Observou-se a frequência de 2,94% dos doadores com hemoglobinas anormais, sendo 2,35% HbAS, 0,51% HbAC, 0,07% HbAD, 0,0016% HbAI e 0,0049% outros tipos de hemoglobina anormal, sendo dois identificados como HbF e um sem identificação.

Do total de doadores que apresentaram hemoglobinas variantes a maioria era do sexo masculino (63,51%), de cor autodeclarada morena (85,12%) e a faixa etária mais acometida foi entre 26 a 35 (39,91%).

REFERÊNCIAS

- ACEDO, M. J. *et al.* Programa comunitário de hemoglobinopatias: abordagem populacional a partir de doadores de sangue de Bragança Paulista, São Paulo, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 18, n. 6, p. 1799-1802, 2002.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil.). Pesquisa revela o perfil de doadores e não-doadores de sangue. **Notícias da Anvisa**. Brasília, 11 jan. 2006. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/DIVULGA/NOTICIAS/2006/110106_1.htm >. Acesso em: 16 dez. 2015.
- ALMEIDA-SOBRINHO, E. F. *et al.* Manifestações retinianas em pacientes portadores de anemia de células falciformes. **Rev Bras Oftalm**, v. 70, n. 5, p. 284 -289, 2011.
- ANGULO, I. L.; PICADO, S. B. R. Hemoglobina C em homozigose e interação com talassemia beta. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 31, n. 6, p. 408-412, 2009.
- ARAÚJO, M. C. P. E. *et al.* Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 20, n. 1, p. 123-128, 2004.
- ARYA, V. *et al.* Rare hemoglobin variant Hb I Philadelphia in North Indian family. **Ann hematol**, v. 88, n. 9, p. 927-929, 2009.
- BANDEIRA, F. M. G. C. **Triagem familiar ampliada para o gene da hemoglobina S**. 2006. 117 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2006.
- BERNARD, J. **Hematologia**. 9 ed. Rio de Janeiro: MEDSI. p.114-125, 2000.
- BERTHOLO, L. C.; MOREIRA, H. W. Focalização isoelétrica na identificação das hemoglobinas. **J Bras Patol Med Lab**, v. 42, n. 3, p. 163-168, 2006.
- BEZERRA, T. M.; ANDRADE, S. R. Investigação sobre a prevalência de hemoglobinas anormais entre doadores de sangue. **Rev Bras Anal Clin**, v. 23, n. 4, p. 117-8, 1991.
- BONINI-DOMINGOS, C. R. *et al.* Interação entre Hb C [beta6(A3)Glu>Lys] e IVS II-654 (C>T) beta-talassemia no Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 25, n. 2, p. 118-121, 2003.
- BRANDELISE, S. *et al.* Newborn screening for sickle cell disease in Brazil: the Campinas experience. **Clini Lab Haematol**, v. 26, n. 1, p. 15-19, 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 153, de 14 de junho de 2004. Aprova as normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados e dá outras providências**. Brasília, DF, 2004.
- CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 29, n. 3, p. 204-206, 2007.

CHINELATO-FERNANDES, A. R. *et al.* Avaliação eletroforética, cromatográfica e molecular da Hb D Los Angeles no Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v.25, n.3, p.161-168, 2003.

CLARKE, G. M.; HIGGINS, T. N. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. **Clin Chem**, v. 46, n. 8, p. 1284-1290, 2000.

CORRONS, J. L. V. Anemias por Defectos Congénitos de la Hemoglobina. Hemoglobinopatías Estructurales y Talasemias. **Medicine**, v. 51, n. 8, p. 2684-2693, 2001.

COSTA, V. A. *et al.* Contribuição para a estimativa da frequência populacional da Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal no Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 18, n. 5, p. 1469-1471, 2002 .

DAUDT, L. E. *et al.* Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad Saúde Pública**. v. 18, n. 3, p. 833-841, 2002.

DESAI, D. *et al.* Homozygous Hemoglobin D Disease: A Case Report. **Internet J Pathol**, v. 3, n. 1, 2003.

FERREIRA, M. C. B. **Doença Falciforme: Um Olhar Sobre a Assistência Prestada na Rede Pública Estadual – Hemocentro Regional de Juiz de Fora**. 2012. 90 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.

GOÑI, M. C. M. *et al.* Actualización en Medicina de Familia. Talasemias. **SEMERGEN**, v. 34, n. 3, p. 138-142, 2008.

GRIGNANI, C. *et al.* Prevalência de traço falciforme em doadores de sangue da região de Londrina-Paraná. **Rev Bras Anal Clin**, v. 38, n. 4, p. 259-62, 2006.

GUIMARÃES, C. T. L.; COELHO, G. O. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 15, supl. 1, p. 1733-1740, 2010.

HOLSBACH, D. R. *et al.* Investigação bibliográfica sobre a hemoglobina S de 1976. **Acta Paul Enferm.**, v. 23, n. 1, p. 119-24, 2010.

ITANO, H. A. A Third Abnormal Hemoglobin Associated with Hereditary Hemolytic Anemia. **Proc Nat Acad Sc**, v. 37, n. 12, p. 775–784, 1951.

KIMURA, E. M. *et al.* Identificação e caracterização de variantes novas e raras da hemoglobina humana. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 30, n. 4, p. 316-319, 2008.

LEONELI, G. G. *et al.* Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 22, n. 3, p. 396-403, 2000.

LOBO, C. L. C. *et al.* Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. **Rev Panam de Salud Pública**. v. 13, n. 2/3, p. 154-159, 2003.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4 ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2006.

LOUREIRO, M. M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 39, n. 6, p. 943-949, 2005.

MARQUES, V. *et al.* Revendo a anemia falciforme: sintomas, tratamentos e Perspectivas. **Rev Científica FAEMA**, v. 3, n. 1, p. 39-61, 2012.

MARTINI, G. *et al.* Triagem neonatal e hemoglobinopatias em Santa Catarina, Brasil. **Rev Bras Anal Clin**, v. 41, n. 3, p. 185-189, 2009.

MELO, L. M. S. *et al.* Rastreamento de hemoglobinas variantes e talassemias com associação de métodos de diagnóstico. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 30, n. 1, p. 12-17, 2008.

MURAO, M.; FERRAZ, M. H. C. Traço falciforme: heterozigose para hemoglobina S. **Rev. Bras Hematol Hemoter**, v. 29, n. 3, p. 223-225, 2007.

NAOUM, P. C. *et al.* Detecção e conscientização de portadores de hemoglobinopatias nas regiões de São José do Rio Preto e Presidente Prudente, SP (Brasil). **Rev Saúde Pública**, v. 19, n. 4, p. 364-373, 1985.

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

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

NAOUM, P. C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 22, n. 1, p. 5-22, 2000.

NAOUM, P. C.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 29, n. 3, p. 226-228, 2007.

NETO, G. C. G.; PITOMBEIRA, M. S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **J Bras Patol Med Lab**, v. 39, n. 1, p. 51-56, 2003.

NICOLATO, C. L. R. **Avaliação da incidência de hemoglobinopatias em pacientes atendidos no laboratório piloto de análises clínicas da escola de farmácia – UFOP**. 2010. 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2010.

OLIVEIRA, G. V.; MENDIBURU, C. F.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Avaliação do perfil hematológico de portadores de talassemia alfa provenientes das regiões Sudeste e Nordeste do Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 28, n. 2, p. 105-109, 2006.

ORLANDO, G. M. *et al.* Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 22, n. 2, p. 111-121, 2000.

PANDEY, S. *et al.* Molecular characterization of hemoglobin D Punjab traits and clinical-hematological profile of the patients. **São Paulo Med J**, v. 130, n. 4, p. 248-251, 2012.

PIEL, B. F. *et al.* The distribution of haemoglobin C and its prevalence in newborns in Africa. **Sci Rep**, v. 3, p. 1-8, 2013.

PINHEIRO, L. S. *et al.* Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 28, n. 2, p. 122-125, 2006.

PRUDENCIO, B. C. A. B.; COVAS, D. T.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Comparação de metodologia utilizada para a detecção de Hemoglobina S (Hb S) em doadores de sangue. **Rev. Bras Hematol Hemoter**, v. 22, n. 2, p. 99-109, 2000.

RAMALHO, A. S. Hemoglobina S em doadores de sangue brasileiros. **Rev Ass Med Bras**, v. 22, p. 467-468, 1976.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A.; PAIVA-E-SILVA, R. B. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 19, n. 4, p. 1195-1199, 2003.

REIS, P. R. M. **Avaliação da Prevalência de Hemoglobinopatias e Talassemias em Goiás: Métodos de Identificação Laboratorial e Distribuição Geográfica**. 2004. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais & Saúde) - Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2004.

RODRIGUES, D. O. W. *et al.* Diagnóstico Histórico da Triagem Neonatal para Doença Falciforme. **Rev APS**, v. 13, n. 1, p. 34-45, 2010.

ROMERO, W. E. R. *et al.* Hallazgo de la hemoglobina i ($\alpha 2$ 16 (a 14) lis-glu) en Costa Rica. **Rev Cost Cienc Med**, v.16, n. 4, p. 42-46, 1995.

RUCKNAGEL, D. L.; PAGE, E. B.; JENSEN, W. N. Hemoglobin I: an inherited hemoglobin anomaly. **Blood**, v. 10, n. 10, p. 999-1009, 1955.

RUIZ, M. A. Anemia falciforme: objetivos e resultados no tratamento de uma doença de saúde pública no Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 29, n. 3, p. 203-204, 2007.

SÁ, J. L. M. *et al.* Detecção de Hemoglobina C Por PCR-AE em Pacientes do Laboratório Clínico da PUC Goiás. **Estudos**, v. 41, n. 3, p 487-493, 2014.

SANTOS, J. L. **Síntese e avaliação farmacológica de protótipos candidatos à fármacos para o tratamento dos sintomas da anemia falciforme**. 2009. 226 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2009.

SEIXAS, F. A. V. *et al.* Incidence of hemoglobinopathies in Northwest Paraná, Brazil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 30, n. 4, p. 287-291, 2008.

SILVA, R. B. P.; RAMALHO, A. S.; CASSORLA, R. M. S. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 54-58, 1993.

SILVEIRA, Z. M. L. *et al.* Variantes estruturais da hemoglobina: estudo sobre prevalência em militares. **Rev Bras Anal Clin**, v. 40, n. 2, p. 155-157, 2008.

SIMÕES, B. P. *et al.* Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, p. 46-53, 2010.

SOARES, L. F. *et al.* Hemoglobinas variantes em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do estado do Piauí (Hemopi): conhecendo o perfil epidemiológico para construir a rede de assistência. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 31, n. 6, p. 471-472, 2009.

SONATI, M. F.; COSTA, F. F. Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias. **J Pediatr** v. 84, n. 4, p. S40-S51, 2008.

SOUZA, D. M. S. **Incidência de hemoglobinas variantes em recém-nascidos de hospital privado em Recife-PE**. 2013. 31 f. Monografia (Especialização em Hematologia e Hemoterapia laboratorial) – Faculdade Boa Viagem, Recife, 2013.

TAVARES-NETO, J. *et al.* Hemoglobinopatias no Distrito Federal, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 19, n. 1, p. 13-19, 1986.

THOMPSON, O. L. *et al.* A Family with Hemoglobin I. **Blood**, v. 22, n. 3, p. 313-322, 1963.

TONDO, C. V., SALZANO, F. M. Abnormal Hemoglobins in a Brazilian Negro Population. **Amer J Hum Genet**, v. 14, n. 4, p. 401-409, 1962.

VIANA-BARACIOLI, L. M.S. *et al.* Prevenção de hemoglobinopatias a partir do estudo em gestantes. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 23, n. 1, p. 31-39, 2001.

VIVAS, W. L. P. *et al.* Heterozigose para hemoglobinopatias em doadores de sangue do Centro de Hemoterapia de Sergipe. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 28, n. 4, p. 284-287, 2006.

WEATHERALL D.J., CLEGG J.B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. **Bull World Health Organ**, v. 79, p. 704-12, 2001.

YAMAGUCHI, M. U. *et al.* Hemoglobinopatias: Prevalência em doadores de sangue. **Rev Saúde e Pesquisa**, v. 5, n. 1, p. 27-34, 2012.

ZAGO; M. A. Considerações gerais sobre as doenças falciformes. In: Manual de diagnóstico e tratamento das doenças falciformes (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária, org.), pp. 9-11, Brasília, Ministério da Saúde, 2002.

ZENG, Y. T. *et al.* Identification of Hb D-Punjab gene: application of DNA amplification in the study of abnormal hemoglobins. **Am J Hum Genet**, v. 44, n. 6, p. 886, 1989.

APÊNDICE A – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO

TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO

Eu, Marcia Cristina Amorim Nogueira, chefe do Serviço de Tecnologia da Informação e Comunicação (TIC) do HEMOCE fiel depositário dos prontuários e da base de dados desta instituição Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Ceará, declaro que a aluna **Juliana Spinosa da Silva** está autorizada a realizar nesta Instituição o projeto de pesquisa: **"Prevalência de Hemoglobinas Variantes em Doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, nos anos de 2013 e 2014"**, sob a responsabilidade da Prof.^a Orientadora **Alcinea Braga Lima Amada**, cujo objetivo geral é: determinar a prevalência de hemoglobinas variantes em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, nos anos de 2013 e 2014.

Ressalto que estou ciente de que serão garantidos os direitos, dentre outros assegurados pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, de:

1. Garantia da confidencialidade, do anonimato e da não utilização das informações em prejuízo dos outros.
2. Que não haverá riscos para o sujeito de pesquisa.
3. Emprego dos dados somente para fins previstos nesta pesquisa.
4. Retorno dos benefícios obtidos através deste estudo para as pessoas e a comunidade onde o mesmo foi realizado.

Informo-lhe ainda, que a pesquisa somente será iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFC, para garantir a todos os envolvidos os referenciais básicos da bioética, isto é, autonomia, não maleficência, beneficência e justiça.

Fortaleza, 21 de outubro de 2015.



CHEFE DO TIC