



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**Triagem de hemoglobinopatias em recém-nascidos  
do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de  
Uberlândia.**

**Cristiane Valéria de Oliveira Camargo**

Monografia apresentada à Coordenação  
do Curso de Ciências Biológicas, da  
Universidade Federal de Uberlândia, para  
obtenção do grau de Bacharel em  
Ciências Biológicas.

**Uberlândia – MG  
Junho – 1998**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**Triagem de hemoglobinopatias em recém-nascidos  
do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de  
Uberlândia.**

***Cristiane Valéria de Oliveira Camargo***

***Prof<sup>a</sup> Ms. Silma Maria Alves de Melo***

(Orientadora)

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

**Uberlândia – MG**

**Junho – 1998**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Triagem de hemoglobinopatias em recém-nascidos  
do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de  
Uberlândia.

*Cristiane Valéria de Oliveira Camargo*

Aprovada pela banca examinadora em \_\_/\_\_/1998

Nota: \_\_\_\_\_

---

Prof.<sup>a</sup> Ms. Silma Maria Alves de Melo  
(Orientadora)

---

Bióloga Ângela Ferreira Silva Rocha  
(Conselheira)

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cecília Lomônaco de Paula  
(Conselheira)

Uberlândia, 25 de Junho de 1998



*Aos meus pais Valter e Marlene,  
pela confiança depositada em mim,  
pelo exemplo de luta, pelo sacrifício,  
pelo amor, carinho, incentivo e pela  
minha existência. Amo muito vocês...*

*Obrigada por tudo!*

*“ O homem se torna às vezes o que ele próprio acredita que é.  
Se eu insisto em repetir para mim mesmo que não sou capaz  
de realizar alguma coisa, é possível que realmente  
me torne incapaz de fazê-la.  
Ao contrário, se tenho a convicção de que posso fazê-la,  
certamente adquirirei a capacidade de realizá-la  
mesmo que não tenha no começo”.*

*Gandhi*

## agradecimentos

*À Deus, pelo Dom da vida e pela possibilidade de completar mais uma etapa da minha existência.*

*Ao Fernando, meu querido irmão, pelo carinho, amizade, compreensão e companheirismo em todos os momentos. Você ilumina minha vida.*

*Ao Silvio, meu namorado, por ter compartilhado comigo os momentos felizes e também os difíceis desta caminhada, sempre me incentivando... Obrigada pela compreensão, carinho, pelo amor, apoio... Você sempre será muito especial.*

*Aos meus avós, pelas orações e incentivos durante toda minha vida.*

*A Universidade Federal de Uberlândia, pela oportunidade de adquirir as ferramentas com as quais abrirei novos horizontes, rumo à satisfação dos meus ideais profissionais e humanos.*

*À Silma, que não se limitou a ser somente orientadora, mas através de seus próprios conhecimentos pode transmitir-me tantas lições... até mesmo da própria vida. Obrigada pela amizade, incentivo, dedicação e confiança depositada em mim.*

*Ao Dr. Silvio, diretor geral do Hemocentro Regional de Uberlândia, que demonstrando acreditar no desenvolvimento constante da Ciência tem apoiado e incentivado a realização de diversas pesquisas.*

*À Ângela, minha co-orientadora, que em pouco tempo mostrou-se uma amiga especial, daquelas que chegam, entram e ficam no coração da gente pela vida à fora... Obrigada pela atenção, força, carinho, incentivo e otimismo.*

*À Cecília, minha co-orientadora, pelo carinho, simpatia, disponibilidade e atenção durante todo o curso.*

*Às minhas "irmãs" Miriam, Beatriz e Andréia, por todos os momentos que juntas passamos, pelos sorrisos e lágrimas divididos, pelas experiências compartilhadas, pelas lições aprendidas... Vocês moram no meu coração!*

*Aos funcionários e amigos do Hemocentro Regional de Uberlândia, pela amizade e apoio durante a realização deste trabalho. Foi muito bom conhecê-los.*

*Aos funcionários do Berçário do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, pelo carinho, dedicação e auxílio na coleta dos dados.*

*À Bióloga Maria Aparecida de Souza, do laboratório de Imunologia, pelo apoio estatístico e pela disponibilidade.*

À 41ª Turma de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Uberlândia,  
que compartilharam comigo diversos momentos e tornaram estes anos  
inesquecíveis. Sentirei saudades... Valeu Miriam, Marta, Paula, Fofa (Adriana),  
Katiere, Lisandra, Cristiana, Juliana, Évilin, Renato e Ronaldo.



## Resumo

O presente trabalho foi realizado com recém-nascidos na Maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e teve como principal objetivo a identificação dos recém-nascidos portadores de hemoglobinopatias. As amostras de sangue foram coletadas do cordão umbilical, em tubos contendo anticoagulante EDTA. A metodologia utilizada foi diferenciada em seletiva e específica. As técnicas seletivas consistiram em eletroforese qualitativa em acetato de celulose pH 8,6 e resistência globular osmótica em NaCl 0,36%. Como testes específicos foram utilizados: a) eletroforese em ágar-fosfato pH 6,2%; b) análise da morfologia eritrocitária; c) dosagens de HbS e Hb Bart's por eletroforese quantitativa em acetato de celulose pH 8,6; d) dosagem de hemoglobina Fetal e e) pesquisa de agregados de hemoglobina de Bart's. Neste estudo foram analisadas 601 amostras de sangue, detectando-se 7 casos de hemoglobinas anormais (1,16%), sendo 0,16% de HbFAS e 1,00% de Hb Bart's. Nos recém-nascidos caucasóides foi observada uma frequência de 0,5% de hemoglobinopatias, enquanto que nos negróides esta frequência foi de 2,38%. Os resultados deste estudo evidenciam a importância da implantação dos programas de detecção e prevenção da hemoglobinopatias, bem como o aconselhamento genético aos portadores, a fim de prevenir a forma grave da doença.

## SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	1
2 – OBJETIVO.....	15
3 – MATERIAL E MÉTODOS.....	16
3.1 – Área de Estudo.....	16
3.2 – Material.....	16
3.3 – Metodologia.....	17
3.3.1 – Conscientização.....	17
3.3.2 – Identificação das Amostras.....	18
3.3.3 – Análises Laboratoriais.....	18
A – Testes Seletivos.....	18
B – Testes Específicos.....	19
3.3.4 – Aconselhamento Genético.....	21
3.3.5 – Análise Estatística.....	22
4 – RESULTADOS.....	23
5 – DISCUSSÃO.....	27
6 – CONCLUSÕES.....	33
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
8 – APÊNDICE.....	40

# 1 - Introdução

O sangue é composto pelo plasma e por três tipos de células: os glóbulos brancos ou leucócitos, as plaquetas e os glóbulos vermelhos ou hemácias. O plasma transporta água, sais, hormônios e drogas para os tecidos e retira deles detritos através dos pulmões (na respiração) e dos rins (na excreção). Os leucócitos protegem o organismo contra as infecções; as plaquetas possuem importante papel no processo de coagulação sangüínea e as hemácias realizam principalmente, o transporte de gases (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1990).

A hemoglobina é uma proteína encontrada no interior das hemácias, e é formada por quatro cadeias polipeptídicas (as globinas) com um total de 574 aminoácidos. Duas dessas cadeias têm 141 aminoácidos (a.a.) cada e são conhecidas por cadeias do tipo alfa e zeta. As outras duas possuem 146 a.a. e são denominadas por cadeias do tipo beta, delta, gama-glicina, gama-alanina e épsilon. Cada cadeia polipeptídica está ligada ao grupamento heme que é um complexo formado por um átomo de ferro, situado no interior de uma estrutura porfirínica que o mantém no estado



ferroso e dá a cor vermelha característica da hemoglobina. É este complexo que se liga ao oxigênio e dá à molécula sua capacidade de transporte de gases (LEHNANN & HUNSTMAN, 1974).

As cadeias do tipo alfa são sintetizadas por genes específicos localizados no braço curto do cromossomo 16, onde existem dois genes estruturais, que são responsáveis pela síntese de cadeias alfa. Esses genes são conhecidos por alfa-1 e alfa-2, e permanecem em atividade durante toda a vida do indivíduo, com ritmo de síntese bastante elevado, uma vez que participam da composição de quase todas as hemoglobinas. Outros genes pertencentes ao complexo gênico do cromossomo 16 são: o gene zeta, que atua somente em um período da fase embrionária, e os pseudogenes alfa-1 e zeta, que não sintetizam globina devido a mutações sofridas. As cadeias do tipo beta são sintetizadas em um complexo gênico localizado no braço curto do cromossomo 11 que é formado pelos seguintes genes: beta, delta, gama-alanina, gama-glicina e épsilon; este último se expressa somente no período embrionário. Os genes gama-alanina e gama-glicina são característicos do período fetal e os genes beta e delta são atuantes a partir de uma fase do período fetal, atuando com toda plenitude no período pós-nascimento. Esse processo de síntese é contínuo e se efetua dentro de um equilíbrio de produção que permite a combinação pareada entre globinas alfa e beta, alfa e delta, alfa e gama. A síntese dos diferentes tipos de hemoglobinas embrionárias, fetais e adultas obedecem a um rígido controle genético (Figura 1) (NAOUM, 1997).



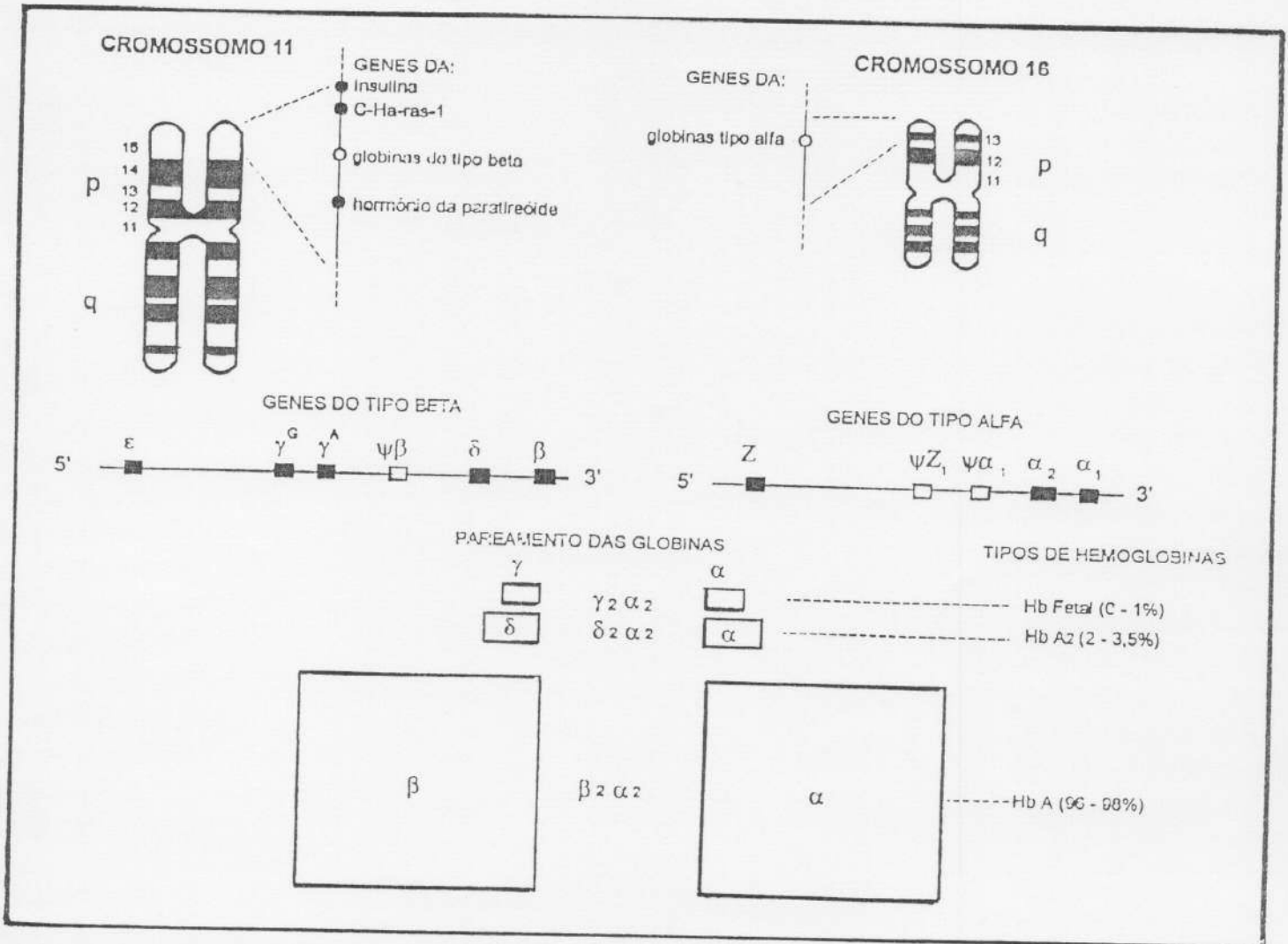
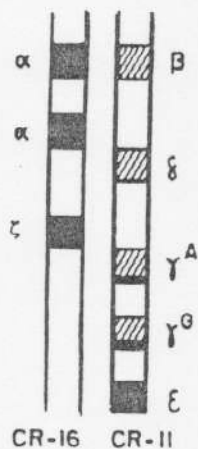


FIGURA 1 – Representação esquemática dos genes localizados nos cromossomos 11 e 16 e os três tipos de hemoglobinas sintetizadas após o sexto mês de vida (NAOUM, 1997).

O primeiro tetrâmero hemoglobínico, que predomina nas quatro semanas iniciais do período embrionário, é composto por pares de dímeros de cadeias zeta e épsilon, os quais formam a Hb Gower-1. Outras duas hemoglobinas embrionárias, presentes até a 12<sup>a</sup> semana, são constituídas por pares de cadeias zeta e gama, alfa e épsilon, que constituem as Hb Portland e Hb Gower-2, respectivamente. Ao término desse período não ocorre mais síntese das hemoglobinas embrionárias, predominando então nesta fase, a Hb Fetal, cuja produção tem início na 4<sup>a</sup> semana de gestação com o aumento progressivo do seu nível quantitativo ao longo do desenvolvimento fetal. A Hb A<sub>1</sub>, composta por dímeros de cadeias alfa e beta, é sintetizada a partir da 10<sup>a</sup> semana e se mantém em concentrações próximas a 10% até o nascimento. A Hb A<sub>2</sub> por sua vez, é formada por cadeias alfa e delta, começando a ser sintetizada na 25<sup>a</sup> semana em concentrações reduzidas que permanecem até o nascimento, aumentando lentamente até se estabilizar no 6<sup>o</sup> mês de vida (Figura 2) (NAOUM, 1990).

Os eritrócitos do recém-nascido contém aproximadamente 80% de Hb Fetal, 20% de HbA<sub>1</sub> e menos que 0,5% de HbA<sub>2</sub>. Pouco antes do nascimento ocorre um aumento da síntese de cadeias beta, a Hb Fetal cai progressivamente após o nascimento, chegando a um mínimo em torno do 4<sup>o</sup> mês de idade, porém esta queda pode ser variável (SCHILLER, 1980).

## PERÍODO EMBRIONÁRIO

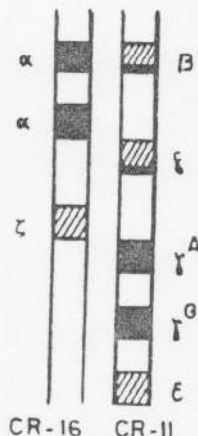


### TIPOS DE Hb

### CONCENTRAÇÕES

$\zeta_2 \xi_2$ - Hb Gower-1	20 - 40 %
$\zeta_2 \gamma_2$ - Hb Portland	5 - 20 %
$\alpha_2 \epsilon_2$ - Hb Gower-2	10 - 20 %
$\alpha_2 \delta_2$ - Hb Fetal	5 - 40 %

## PERÍODO FETAL

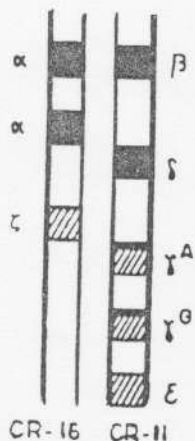


### TIPOS DE Hb

### CONCENTRAÇÕES

$\alpha_2 \gamma_2$ - Hb Fetal	90 - 100 %
$\alpha_2 \beta_2$ - Hb A	0 - 10 %
$\alpha_2 \delta_2$ - Hb A <sub>2</sub>	0 - 1 %

## PERÍODO PÓS-NASCIMENTO (acima de 6 meses)



### TIPOS DE Hb

### CONCENTRAÇÕES

$\alpha_2 \beta_2$ - Hb A	96 - 98 %
$\alpha_2 \delta_2$ - Hb A <sub>2</sub>	2,5 - 3,7 %
$\alpha_2 \gamma_2$ - Hb Fetal	0 - 1 %

LEGENDA:

CR-16 Cromossomo nº 16

CR-11 Cromossomo nº 11

■ Gene Ativo

▨ Gene Inativo

**FIGURA 2** – Formação das hemoglobinas humanas nos diferentes períodos do desenvolvimento (NAOUM, 1990).



A Hb Fetal constitui a maior hemoglobina *in utero*, enquanto que a HbA<sub>1</sub> é o constituinte predominante na vida extra uterina. Ambas estão presentes na mesma célula, porém a proporção relativa de cada hemoglobina varia com a idade gestacional e pós-natal. A maior diferença entre as hemoglobinas A<sub>1</sub> e Fetal relaciona-se com o transporte de oxigênio. Este fato está envolvido com um metabolismo intermediário dos eritrócitos, conhecido como 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG). Este composto de fosfato orgânico interage com a HbA<sub>1</sub> diminuindo sua afinidade para o oxigênio, e portanto favorece a liberação do oxigênio. A Hb Fetal não interage com o 2,3 DPG em qualquer grau significativo, conseqüentemente, as células contendo Hb Fetal têm uma afinidade de oxigênio mais elevada do que as que contêm HbA<sub>1</sub>. O aumento de afinidade de oxigênio dos eritrócitos fetais é vantajoso para a extração do oxigênio no sangue materno dentro da placenta. Ao nascimento, com a oxigenação do sangue feita nos pulmões, a Hb Fetal não tem mais condições ideais para sua função, sendo substituída pela HbA<sub>1</sub> (SCHAFFER, 1979).

Seis meses após o nascimento, as concentrações e os tipos normais de hemoglobina passam a ser os seguintes: HbA<sub>1</sub> (96 - 98%), HbA<sub>2</sub> (2,5 - 3,7%) e Hb Fetal (0 - 1%) (SCHILLER, 1980).

Os problemas na síntese de globinas se manifestam clinicamente após os primeiros meses de vida, porém os estudos eletroforéticos de várias populações indicam que muitas anomalias importantes das hemoglobinas podem ser detectadas durante o período neonatal (OSKI & NAIMAN, 1984).

As hemoglobinopatias são decorrentes de alterações da molécula de hemoglobina causadas por defeitos de síntese de globinas ou da sua própria estrutura química, com efeitos anormais e de intensidades variáveis nos seus processos



fisiológicos, podendo ser classificadas em dois grupos: talassemias e hemoglobinas variantes (NAOUM, 1997).

O termo talassemia (do grego *talasso* = mar e *haíma* = sangue) foi originalmente selecionado para referir-se a uma forma grave de anemia, de manifestações precoces na vida, associada à esplenomegalia e alterações ósseas, cujos primeiros registros de ocorrência eram provenientes de populações mediterrâneas. Apesar da alta prevalência nestas populações, as talassemias não estão, em absoluto, restritas a esta região, mas sim, amplamente distribuídas pelo mundo (OHENE-FREMPONG & SCHWARTZ, 1980).

As talassemias são decorrentes de falhas a nível do gene regulador, onde em geral, essas mutações provocam um bloqueio de síntese de uma das globinas, com intensidades variáveis, ou até mesmo total. Ocorrem então, desequilíbrios entre a globina produzida e a bloqueada. A hemólise é uma consequência da síntese contínua das cadeias restantes de globina. O excesso destas cadeias não balanceadas interage e forma tetrâmeros ( $\beta_4$  ou hemoglobina H, e  $\gamma_4$  ou hemoglobina Bart's). Estes tetrâmeros são instáveis e tendem a precipitar e produzir lesão à membrana celular. A severidade da lesão é diretamente relacionada com a instabilidade dos tetrâmeros da cadeia de globina ( $\gamma_4 > \beta_4$ ). Caso a mutação seja na síntese de cadeias alfa, haverá uma diferença entre a quantidade de cadeias alfa e beta, e as consequências fisiopatológicas são proporcionais ao tamanho do desbalanceamento ocorrido, gerando a talassemia alfa (SCHAFFER, 1979).

As hemoglobinopatias relacionadas com anormalidades de cadeias beta são de modo geral não aparentes clinicamente no período neonatal, uma vez que este distúrbio é devido a um decréscimo da produção de cadeias beta. Os sinais e sintomas

aparecem inicialmente após os 2 ou 3 meses de idade, quando a maior parte da síntese de hemoglobina consiste na produção de cadeias beta. Por outro lado, as anormalidades de cadeias gama podem ser clinicamente manifestas em recém-nascidos, e depois desaparecerem à medida que a criança se torna maior e aumenta-se a síntese de cadeia beta. Os distúrbios na produção da cadeia alfa, são aparentes ao nascer, uma vez que essas cadeias constituem a metade da molécula da Hb Fetal. Na ausência ou diminuição das cadeias alfa, são formados tetrâmeros de cadeias gamas, chamados Hb Bart's. Sendo quatro genes (dois de cada genitor) que regulam a produção normal de cadeias polipeptídicas alfa, a gravidade do defeito desta cadeia é proporcional ao conteúdo de Hb Bart's do sangue de cordão umbilical (SCHAFFER, 1979).

De uma forma geral, as síndromes alfa talassêmicas são classificadas em: *portador silencioso* (ou talassemia alfa mínima) sendo o tipo mais comum e apresentando deleção de apenas um gene; *traço alfa talassêmico* (ou talassemia alfa menor) com deleção de dois genes alfa; *doença de hemoglobina H* (ou talassemia alfa intermédia) causada pela deleção de três genes alfa e *hidropisia fetal* que é a forma mais grave de todos os tipos de talassemias, sendo letal (NAOUM, 1997).

As hemoglobinas variantes são decorrentes de falhas no gene estrutural onde um aminoácido qualquer da cadeia polipeptídica (alfa ou beta) pode ser substituído por outro. As hemoglobinas variantes mais freqüentes são a S (falciforme) e a C. A HbS é originada por uma substituição do aminoácido n.º 6 da cadeia beta, o ácido glutâmico, pela valina; e a HbC, ocorre devido à substituição do mesmo aminoácido pela lisina (LEHMANN & HUNSTMAN, 1974).

A anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum do Brasil,



sendo esta denominação reservada para a forma da doença que ocorre nos indivíduos homocigotos SS, onde em geral os pais são portadores assintomáticos de um único gene afetado (heterocigotos), produzindo HbA e HbS (HbAS), tendo em cada gestação a probabilidade de 25% de ter uma criança portadora da forma homocigota (HbSS). Além disso, o gene da HbS pode combinar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas (HbC, HbD, talassemias, etc.) gerando combinações que também podem ser sintomáticas. Desse modo, todas essas formas sintomáticas do gene da HbS, em homocigose ou em combinação, são conhecidas como doenças falciformes (BRASIL, 1996).

Uma das características dessas doenças é a sua variabilidade clínica: enquanto alguns pacientes têm um quadro de grande gravidade e estão sujeitos a inúmeras complicações e freqüentes hospitalizações, outros apresentam uma evolução mais benigna, em alguns casos quase assintomática. Tanto fatores hereditários como adquiridos contribuem para esta variabilidade clínica. Entre os fatores adquiridos mais importantes, destaca-se o nível sócio-econômico, com as conseqüentes variações na qualidade de alimentação, de prevenção de infecções e de assistência médica. No quadro clínico, além de predominar as manifestações de anemia crônica, ocorrem episódios de dores ósteo-articulares, dores abdominais, infecções e infartes pulmonares, retardo do crescimento e maturação sexual, acidente vascular cerebral e comprometimento crônico de múltiplos órgãos, sistemas ou aparelhos. A destruição do baço é a principal responsável pela suscetibilidade aumentada à infecções graves (septicemias). Se não diagnosticada precocemente, estão associadas à alta mortalidade na infância, sendo poucos os afetados que sobrevivem à idade adulta (BRASIL, 1996).

A anemia falciforme originou-se na África e foi trazida às Américas pela imigração forçada dos escravos. O gene da HbS apresenta alta prevalência em várias regiões da África e outras partes do mundo onde a malária por *Plasmodium falciparum* é endêmica, ou onde existam grupos de imigrantes portadores do gene S. A alta prevalência de HbS nessas áreas pode ser explicada por dois mecanismos: seleção de heterozigotos em áreas altamente malarígenas e imigração espontânea ou forçada dos portadores do gene alterado (ALLISON, 1961 e 1964).

No Brasil, distribui-se heterogeneamente, caracterizando-se por significativa mistura racial, de modo que o processo de colonização teve grande influência na dispersão de genes anormais, e notadamente das talassemias e falcemias. Assim, a distribuição das hemoglobinas anormais, provenientes de formas variantes e talassêmicas, estão intimamente relacionadas com as etnias, que compõe nossa população, sendo mais freqüente onde a proporção de antepassados negros da população é maior, como por exemplo na região nordeste. Além da África e Américas, é hoje encontrada em toda Europa e em grandes regiões da Ásia. No sudeste do Brasil, a prevalência média de heterozigotos (portadores assintomáticos) é de 2%, valor que sobe a cerca de 6 - 10% entre negros (NAOUM, 1984).

As hemoglobinopatias, nas diferentes populações do mundo, tem sido alvo de citações da Organização Mundial de Saúde (OMS), recomendando a implantação de serviços de triagem em países onde sua incidência é alta, independente de seu estado atual de desenvolvimento. Em 10 de maio de 1996 foi aprovado pelo Ministério da Saúde e pela Coordenadoria de Sangue e Hemoderivados (COSAH), o PROGRAMA DE ANEMIA FALCIFORME (PAF), PORTARIA MS Nº 951, cujo principal objetivo é promover e implementar ações que possibilitem a redução da morbimortalidade e



melhoria da qualidade de vida das pessoas com doença falciforme além de disseminar informações relativas à doença. O programa do Ministério da Saúde tem obtido bons resultados por meio da padronização de diagnósticos, tratamentos e na formação de recursos humanos de profissionais de diversas regiões do Brasil (BRASIL, 1996).

Estimativas, com base na prevalência, permitem supor a existência de mais de 4 milhões de portadores do gene de HbS no Brasil, e perto de 30.000 com a forma grave, incluindo anemia falciforme, doença de HbC, e interação entre HbS e talassemia beta. Segundo a estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS), a cada ano nascem no Brasil cerca de 2.500 crianças portadoras de doença falciforme. Vinte por cento delas não vão atingir 5 anos de idade por complicações diretamente relacionadas com a hemoglobinopatia. Os programas de "screening" neonatal favorecem o diagnóstico rápido, antes do início dos sintomas clínicos, permitindo a educação dos pais e pediatras, bem como a implementação de práticas de cuidados preventivos, melhorando os níveis de morbidade e mortalidade (NAOUM, 1997).

Os primeiros estudos visando rastreamento e a detecção precoce de hemoglobinas anormais em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos ocorreram na África, no Congo, tendo sido observado na amostra de 1.000 casos a presença de 19 homozigotos para HbS (RUIZ *et al.*, 1986).

Nos Estados Unidos da América, a partir de 1970, foram instituídas leis estaduais que tornam obrigatória a triagem, 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, no sentido de oferecer medidas profiláticas e informações às famílias (PANTALEÃO *et al.*, 1993).

Na América Latina, onde a frequência do gene S é relativamente alta, a

implantação desses programas é mais ampla. Um dos que mais se destacam na detecção, tratamento e aconselhamento genético de indivíduos portadores da HbS é aquele existente na Jamaica desde 1952. Vale salientar que esse serviço é oferecido, principalmente, em Hospitais Universitários e sua eficiência o torna um dos serviços mais bem documentados do mundo (SERJEANT *et al.*, 1986).

No Brasil, os resultados confirmam que o problema das hemoglobinopatias tem importância médica, especialmente se considerarmos que para cada 3 milhões de crianças que nascem anualmente as estimativas são as seguintes:

- 90.000 serão portadoras de talassemia alfa
- 63.000 serão portadoras de HbAS
- 1.500 serão portadoras de HbSS
- 640 serão portadoras de HbSC
- 330 serão portadoras de talassemia Beta/HbS
- 260 serão portadoras de talassemia Beta maior

Por estas razões, algumas iniciativas foram tomadas recentemente para a prevenção e o tratamento adequado das hemoglobinopatias. Uma delas é o programa coordenado pelo Centro de Referência de Hemoglobinas da Universidade Estadual Paulista (UNESP) de São José do Rio Preto – SP, que realiza testes para prevenção de falcemias e talassemias em escolares e gestantes. Da mesma forma, o Hemocentro e o Centro Integrado de Pesquisa Oncohematológicas na Infância (CIPOI), da Universidade de Campinas realizam programas preventivos e de aconselhamento genético. Outros Hemocentros, com destaque aos do Ceará, Pará, Pernambuco, São Paulo, Marília, Ribeirão Preto, Manaus, Uberlândia, Belo Horizonte, Botucatu e Rio de Janeiro,



também desenvolvem programas regionais e atividades assistenciais e científicas (NAOUM, 1997).

No Hemocentro Regional de Uberlândia, em maio de 1995, foi implantado o teste eletroforese de hemoglobina para triagem de hemoglobinopatias nos doadores, visando uma melhor qualidade das bolsas de sangue e orientações aos portadores.

Em março deste ano foi implantado, em Minas Gerais, o Programa Estadual de Triagem Neonatal para Detecção de Doenças Falciformes, particularmente a Anemia Falciforme. O tratamento profilático será realizado até o sexto ano de vida, visando reduzir drasticamente a morbidade e mortalidade por estas doenças. Esse programa é financiado e coordenado pela Secretaria de Estado da Saúde e executado pelo Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Fundação Hemominas, Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG e Instituto de Saúde da Mulher e da Criança.

Na mesma amostra de sangue coletada para o "Teste do Pezinho", já em pleno funcionamento para detecção de hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria, estão sendo realizados também testes laboratoriais para detectar as Doenças Falciformes. Atualmente 763 municípios mineiros já enviam amostras regularmente do Teste do Pezinho para serem analisadas pelo NUPAD, equivalendo a uma abrangência de aproximadamente 90% da população atual de recém-nascidos. A técnica utilizada – eletroforese de hemoglobina com focalização isoelétrica- é uma das mais avançadas no mundo para este tipo de triagem neonatal e superior as técnicas de eletroforese em agarose tradicionalmente usadas.



Em janeiro deste ano, o município de Uberlândia instituiu o Programa de Acompanhamento e Aconselhamento Genético Preventivo e Assistência Integral às Pessoas Portadoras do Traço e da Anemia Falciforme, como também criou-se a Semana dos Portadores de Anemia Falciforme através das Leis N° 7067 e N°7070.

Diante desses programas preventivos que vêm sendo implantados, acredita-se que os problemas relacionados com as hemoglobinopatias, em especial com as Doenças Falciformes, sejam minimizados e que a população receba orientações e informações adequadas sobre estas doenças hereditárias.

## 2 - Objetivo

Considerando que as hemoglobinopatias são freqüentes na população brasileira e dentre elas, as doenças falciformes são as mais prevalentes e com altos índices de morbidade e mortalidade nos primeiros anos de vida dos portadores sintomáticos, o presente trabalho teve como objetivo:

- Identificar os recém-nascidos portadores de hemoglobinopatias, na Maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

## **3- Material e Métodos**

### **3.1 - Área de Estudo**

A triagem de hemoglobinopatias foi realizada em recém-nascidos na Maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, onde a estimativa é de aproximadamente 300 nascimentos por mês.

### **3.2 - Material**

O número de amostras analisadas foi de 601 recém-nascidos de ambos os sexos. Estas amostras de sangue foram coletadas do cordão umbilical, em tubos contendo anticoagulante EDTA, e encaminhadas ao Setor de Hemoglobinopatias do



Hemocentro Regional de Uberlândia, onde foram realizados os testes para hemoglobinopatias.

As amostras de sangue foram mantidas, até a realização dos testes, sob refrigeração a 4°C.

### **3.3 - Metodologia**

#### **3.3.1 - Conscientização**

Foi enviada uma carta, juntamente com uma cópia do projeto de pesquisa, à direção do Berçário do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, solicitando autorização para realização deste trabalho (Apêndice 1). Após concessão desta autorização, foi proferida uma palestra para os médicos, residentes e funcionários do berçário, sobre hemoglobinopatias e importância do seu diagnóstico precoce. Foi enviada, também, uma cópia do projeto para as Comissões de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e da Fundação Hemominas.

### **3.3.2 - Identificação das Amostras**

A identificação inicial das amostras foi feita pelo Hospital, de modo que os tubos encaminhados ao Setor de Hemoglobinopatias continham apenas o nome das parturientes. Foram então identificadas por uma lista, contendo nome e número do prontuário das mães, número do prontuário e raça dos recém-nascidos, bem como o resultado dos testes realizados (Apêndice 2). A identificação da raça dos recém-nascidos, realizada pelo Hospital de Clínicas, foi feita baseando-se na cor de pele da mãe, podendo ser branca, parda e negra, a qual foi realizada baseando-se na cor de pele da mãe. Devido ao fato de que o recém-nascido tende geralmente a ser mais claro que seu progenitor, essa identificação racial pode ser inadequada. Por isso, a classificação em caucasóides para os recém-nascidos brancos, e em negróides para os negros e pardos foi padronizada.

### **3.3.3 - Análises Laboratoriais**

#### **A - Testes Seletivos**

As amostras de sangue foram submetidas a testes seletivos visando estabelecer uma triagem inicial para hemoglobinopatias.

### **A.1) Resistência globular osmótica em NaCl 0,36% (SILVESTRONI & BIANCO, 1975)**

Técnica usada para detectar talassemias, principalmente a beta heterozigota, que apresenta positividade em 97% dos portadores, sendo possível detectar também casos de anemia ferropriva e os portadores para a hemoglobina C.

### **A.2) Eletroforese de Hemoglobina em acetato de celulose pH 8,6 (MARENRO-ROWE, 1965)**

Este método permite a qualificação e quantificação de hemoglobinas normais e anormais. As diferentes mobilidades eletroforéticas das hemoglobinas anormais são originadas por alterações de cargas elétricas, causada por substituição de aminoácidos de diferentes pontos isoelétricos nas cadeias formadoras de moléculas.

Todas as fitas de acetato de celulose utilizadas foram coradas com solução corante de Ponceau, para melhor visualização das frações hemoglobínicas.

## **B - Testes Específicos**

### **B.1) Eletroforese em agar-fosfato pH 6,2 (Método de VELLA, 1968)**

Este método é específico para diferenciar alguns tipos de hemoglobinas mais lentas que a hemoglobina A<sub>1</sub>, como por exemplo: HbS da HbD e HbC da HbE, as quais



migram em posições semelhantes em eletroforese alcalina. Permite também a caracterização semi-quantitativa da hemoglobina fetal.

### **B.2) Dosagens de HbS e Hb Bart's por eletroforese quantitativa em acetato de celulose pH 8,6 (Método de MARENGO-ROWE, 1965)**

A variação da concentração de HbS está associada às talassemias alfa e beta.

Os tipos de talassemia alfa: mínima, menor, doença de HbH e Hidropsia Fetal, estão relacionados com os valores das concentrações de Hb Bart's.

### **B.3) Análise da morfologia eritrocitária**

Em esfregaço sangüíneo, analisa-se o tamanho, a forma e a coloração dos eritrócitos. A avaliação da morfologia eritrocitária deve ser realizada preferencialmente na porção fina do esfregaço de sangue. O esfregaço pode estar corado com corantes tradicionais (Giemsa, Wright etc.) ou à fresco sem coloração (esfregaço "italiano"). A avaliação morfológica auxilia na identificação das seguintes hemoglobinas: talassemias beta, talassemias alfa, doenças falciformes e hemoglobinas instáveis (NAOUM, 1997).

As hemácias do recém-nascido são normalmente macrocíticas (8 a 9  $\mu\text{m}$  de diâmetro). Há uma mudança gradual para microcitose aos 3 meses, chegando ao diâmetro normal (7,5  $\mu\text{m}$ ) aos 8 meses. Pode-se encontrar eritrócitos nucleados e com diversas formas, sendo que, quanto menor for o recém-nascido (prematuros) maior será

o número de eritrócitos nucleados encontrados e mais variações morfológicas apresentará (SCHILLER, 1980).

#### **B.4) Dosagem de Hb Fetal (Método de BETKE *et al.*, 1959)**

A Hb fetal é alcali-resistente, enquanto que as Hb A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> e os tipos normais são facilmente desnaturáveis por soluções alcalinas. Concentrações acima de 1% para adultos refletem aumento de Hb Fetal. Em sangue de cordão umbilical a quantidade de Hb Fetal é aproximadamente 70 – 90%.

#### **B.5) Pesquisa de agregados de Hb Bart's (Método de PAPAYANNOPOULOS & STAMATAYAMMOPOULOS, 1974)**

Os corpos de inclusão de Hb Bart's são formados por cadeias gama, oriundas da desnaturação do tetrâmero. As amostras positivas foram coradas com Solução Azul de Cresil Brilhante e feitos esfregaços sangüíneos em laminas para microscopia óptica, onde foram observados precipitados sugestivos de cadeias gama (Hb Bart's) em algumas células. Estes precipitados apresentam-se dispostos homogeneamente no interior dos eritrócitos, como pequenos pontos azulados.

### **3.3.4 - Aconselhamento Genético**

Foram enviadas cartas aos pais dos recém-nascidos com suspeitas de hemoglobinopatias, solicitando que estes também fizessem os testes para que houvesse a confirmação do diagnóstico e assim pudessem receber orientações (Apêndice 3).

### **3.3.5 - Análise Estatística**

As diferenças nas frequências de ocorrência de portadores de hemoglobinopatias entre as raças estudadas foi verificada por teste  $X^2$ , com correção de Yates, utilizando os seguintes programas: Instant, Graphad Instant TM e Graphag Software V2.02.



## 4 - Resultados

Foram analisadas amostras de sangue, do cordão umbilical, de 601 recém-nascidos provenientes da Maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Desse total de amostras, 7 (1,16%) apresentaram suspeitas de hemoglobinopatias durante a realização dos testes seletivos, sendo 6 casos de Hb Bart's (1,00%), a qual no recém-nascido é considerada indicador de talassemia alfa e 1 caso de traço falciforme (0,16%), representado por HbFAS. Observou-se também que, do total de amostras de sangue analisadas, 391 (65,06%) eram de recém-nascidos classificados como caucasóides e 210 como negróides (34,94%). Dentre as amostras dos caucasóides, 2 (0,50%) apresentaram suspeitas de hemoglobinopatias, sendo 1 (0,25%) com traço falciforme (HbFAS) e 1 com Hb Bart's (0,25%), enquanto que entre as amostras de sangue dos recém-nascidos negróides, foram encontrados 5 (2,38%) casos suspeitos de Hb Bart's (Tabela 1 e Figuras 3 e 4). Não foram constatados diferenças significativas nas freqüências de ocorrência de portadores de hemoglobinopatias entre as raças estudadas ( $X^2 = 0.009$ ;  $p = 0.924$ ).

**TABELA 1** – Freqüência e distribuição dos tipos de hemoglobinopatias detectados em recém-nascidos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

POPULAÇÃO	TOTAL ANALISADO	TOTAL HbAA	TOTAL HbPATIAS	TIPOS DE HbPATIAS	
				FAS	Hb Bart's
<b>CAUCASÓIDES</b>					
N	391	389	2	1	1
%	65,06	99,50	0,50	0,25	0,25
<b>NEGRÓIDES</b>					
N	210	205	5	0	5
%	34,94	97,62	2,38	0	2,38
<b>TOTAL GERAL</b>					
N	601	594	7	1	6
%	100	98,84	1,16	0,16	1,0

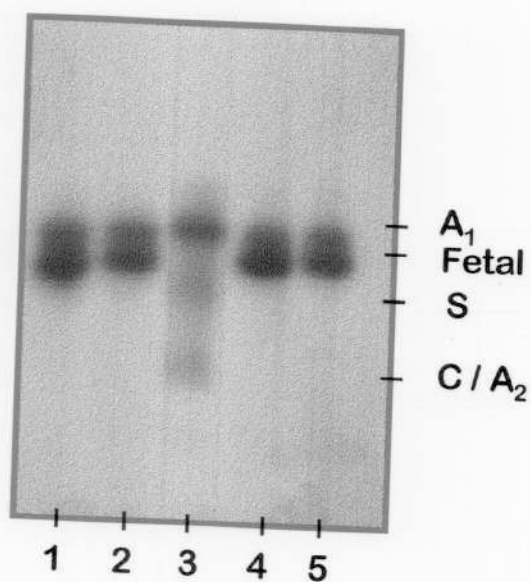


Figura 3 - Eletroforese de Hb em acetato de celulose pH 8,6: (1,2,4 e 5) Hb FAA e (3) Padrão com "pool" de Hb ASC.

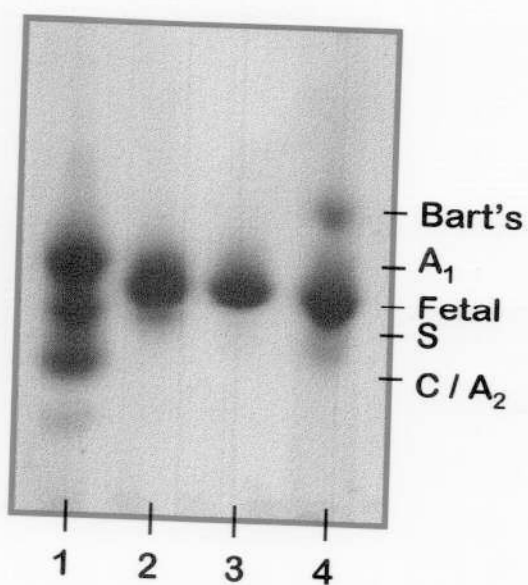


Figura 4 - Eletroforese de Hb em acetato de celulose pH 8,6: (1) Padrão com "pool" de Hb ASC; (2) Hb FAS; (3) Hb FAA e (4) Hb Bart's (tetrâmero de cadeias gama).



A amostra de sangue que apresentou suspeita de traço falciforme, foi confirmada em eletroforese de diferenciação em ágar-fosfato (pH 6,2), onde foram observadas as separações das frações de Hb Fetal, HbA<sub>1</sub> e HbS. Por meio dessa técnica foi possível diferenciar a HbS da HbD. As hemoglobinas Fetal, A<sub>1</sub> e S foram dosadas nas seguintes concentrações: 70,5% de Hb Fetal; 16,2% de Hb A<sub>1</sub> e 13,3% de HbS. Como controle foi dosada uma amostra de sangue de cordão umbilical, com frações hemoglobínicas normais e que apresentou concentrações conforme padrões descritos na literatura: 83,3% de Hb Fetal e 16,7% de HbA<sub>1</sub>.

As amostras sugestivas de Hb Bart's foram dosadas e suas concentrações variaram de 2,0 a 5,5%.

O teste de resistência globular osmótica, em solução de NaCl a 0,36%, foi utilizado em todas as amostras analisadas, não se mostrou eficiente para diagnóstico, visto que, somente 3 casos suspeitos de Hb Bart's mostraram resistência aumentada à hemólise e por apenas alguns minutos.

A análise da morfologia eritrocitária utilizada nas amostras suspeitas de hemoglobinopatias indicou a presença de células em alvo em grau moderado, na maioria dos casos, principalmente nos sugestivos de Hb Bart's com resistência globular osmótica aumentada.

Apenas uma mãe e um casal compareceram ao Hemocentro Regional de Uberlândia para realização do teste de eletroforese de hemoglobina, cujo resultado poderia auxiliar no diagnóstico de portadores. Para todos os sujeitos testados os resultados foram negativos para hemoglobinopatias (HbAA).

## 5 - Discussão

As primeiras publicações sobre prevalência de hemoglobinopatias no Brasil datam do início da década de 40. Desta época até o final dos anos 60, as análises dispunham de tecnologia limitada, e certamente por este motivo, as hemoglobinas anormais descritas tenham sido apenas HbAS, HbAC, HbSS e HbSC nas populações analisadas. Nos trabalhos publicados neste período quase nada se refere às talassemias (DOMINGOS, 1993).

Os primeiros programas de triagem neonatal para doenças metabólicas herdadas tiveram início na década de 1950 com a detecção da Fenilcetonúria (PKU). Na década de 60 esses programas foram estendidos a Serviços de Triagem de Saúde Pública (PANTALEÃO *et al.*, 1993).

Os programas preventivos a nível neonatal são amplamente difundidos em países da Europa, principalmente por possibilitarem a profilaxia de homozigotos precocemente. Favorecem ainda, a sobrevida, minimizando os efeitos deletérios da doença, com redução significativa da morbidade e mortalidade infantil, além de

apresentarem excelente retorno em nível de aconselhamento genético (ROWLEY *et al.*, 1991; LOADER *et al.*, 1991). A detecção dos portadores heterozigotos assintomáticos é de grande importância para a saúde pública, pois representam fonte de novos heterozigotos e possíveis homozigotos. Programas de prevenção são de grande importância para a conscientização dos heterozigotos, fornecendo dados para que possam decidir de maneira responsável sobre seus descendentes, favorecendo o direcionamento clínico para os casos brandos, e acompanhamento adequado aos portadores de formas graves (DOMINGOS, 1993).

O presente trabalho descreve os resultados da triagem de hemoglobinopatias em recém-nascidos, na Maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Optou-se pela população de recém-nascidos, devido ao fato de que as hemoglobinopatias têm sido bastante estudadas no Brasil quanto à distribuição e incidências em grupos raciais, mas não em nível de triagem em recém-nascidos.

A aplicação dos testes seletivos para o estudo dos tipos de hemoglobinas dos 601 recém-nascidos, permitiu a observação de 7 amostras de sangue com mobilidades eletroforéticas alteradas. Análises posteriores realizadas com o emprego dos testes específicos utilizados no Setor de Hemoglobinopatias, do Hemocentro Regional de Uberlândia, confirmaram os 7 casos sugestivos de hemoglobinas anormais. Para uma avaliação mais precisa desses resultados seria necessário a utilização de métodos mais avançados, como por exemplo, eletroforese de hemoglobina com focalização isoelétrica e técnicas de DNA.

A frequência de 1,16% de hemoglobinopatias, encontrada entre as 601 amostras de sangue de cordão umbilical analisadas, distribuída em 0,16% de HbFAS e 1,00% de Hb Bart's, foi compatível com as frequências obtidas em outros estudos com amostras



semelhantes, realizados em algumas cidades do Brasil, porém, não foram encontrados trabalhos com recém-nascidos em Minas Gerais.

Estudo realizado com 1.006 recém-nascidos, em João Pessoa – PB, demonstrou que 0,20% eram portadores de HbFAS e 0,09% de HbFAC (PANTALEÃO *et al.*, 1993). Em um outro estudo realizado em Santos – SP, com 2.281 recém-nascidos, foram verificados 78 (3,41%) portadores de hemoglobinopatias, sendo 2,63% de HbFAS; 0,39% de Hb Bart's; 0,26% de HbFAC e 0,13% DE HbFSS (RUIZ *et al.*, 1986).

Com relação aos 6 casos de Hb Bart's encontrados no presente trabalho, foi verificado 1 caso (0,25%) entre os recém-nascidos caucasóides e 5 casos (2,38%) entre os negróides, sendo esta diferença estatisticamente não significativa. De acordo com as concentrações encontradas de Hb Bart's, sugere-se que esses recém-nascidos possam ser portadores de talassemia alfa mínima (deleção de um gene alfa) ou de talassemia alfa menor (deleção de dois genes alfa).

Alguns estudos têm sido realizados no Brasil, com recém-nascidos, objetivando a detecção da hemoglobina de Bart's em sangue de cordão umbilical. Em Porto Alegre – RS, foi realizado um estudo com 599 amostras, sendo detectados 2,5% de portadores de Hb Bart's entre os recém-nascidos caucasóides e 5,4% entre os negróides (PEDROLLO *et al.*, 1990). Em Campinas – SP, um outro estudo foi realizado com 320 recém-nascidos de mães negróides, onde foi verificado que 11,9% eram portadores de Hb Bart's (SONATI & COSTA, 1990). Estes resultados estão em concordância com os relatos de freqüência do gene da talassemia alfa, entre pacientes brasileiros com anemia, estudada pela análise do DNA (COSTA *et al.*, 1989).

A concentração da Hb Bart's diminui gradativamente após o nascimento, ao mesmo tempo em que o nível de Hb H se eleva. Neste período o diagnóstico de

talassemia alfa torna-se difícil, ou até impossível, por técnicas rotineiras (NAOUM & DOMINGOS, 1998).

O uso de mapeamento dos genes alfa da globina, com enzimas de restrição, tem demonstrado alta frequência de talassemia alfa nos países africanos, como em seus descendentes que habitam as Américas (MILNER, 1983). A prevalência de heterozigose para alfa talassemia em negros americanos foi estimada em 30%, com 2% de homozigotos. No Brasil, a talassemia alfa de um ou dois genes afetados é aproximadamente de 4 a 5%, com maior frequência entre negros (NAOUM, 1997).

A frequência de 0,16% de HbFAS, detectada neste estudo, divergiu da frequência de 2,70% encontrada em um estudo com 20.613 doadores de sangue e escolares da região do Triângulo Mineiro (MELO *et al.*, 1996). Esse fato pode ser justificado pelo número de amostras analisadas e por se tratar de populações distintas sócio-economicamente, além dos recém-nascidos serem uma população aleatória.

A comparação da detecção de hemoglobinas de adultos com recém-nascidos possui diferenças, já que no período neonatal as frações hemoglobínicas anormais estão caracteristicamente em menor quantidade que as frações normais. Por esse motivo, após a separação das frações hemoglobínicas nas fitas de acetato de celulose, as mesmas foram coradas para melhor visualização dessas frações. A HbA<sub>2</sub> em sangue de cordão umbilical apresenta-se em concentrações inferiores a 0,5% e seu fracionamento não é visível.

Com a amostragem de 601 recém-nascidos, não foi possível estabelecer uma prevalência de portadores das formas graves de hemoglobinopatias na região do Triângulo Mineiro. Diante desta situação, este trabalho terá continuidade até que se atinja uma amostragem de aproximadamente 1.000 recém-nascidos, visto que no Brasil



há estimativas de que uma em cada mil crianças nascem com Doença Falciforme. (NAOUM, 1997).

No presente trabalho, a composição racial da amostra revelou predomínio da população caucasóide (65,06%), porém a maior freqüência de hemoglobinopatias foi observada entre os recém-nascidos negróides (2,38%). Estes dados estão em concordância com estudos realizados em diversas regiões do Brasil.

As prevalências de hemoglobinopatias nas Américas do Sul, Norte e Central, estão relacionadas com a herança étnica de seus povos, que são derivados dos indígenas, europeus, africanos e asiáticos, que miscigenaram ao longo de 500 anos. Devido a essa origem heterogênea, a freqüência e os tipos de hemoglobinopatias mostram amplas variações regionais e nos subgrupos populacionais. Os Estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e a região litorânea do Nordeste apresentam de forma mais intensa a miscigenação Branco-Negra. (NAOUM, 1997).

A região do Triângulo Mineiro, primitivamente era habitada pelos índios caiapós, bororós, cataguás e outros. Com a sua colonização vieram os portugueses com seus escravos africanos e posteriormente os espanhóis, argentinos, sírios-libaneses, alemães, etc. (PONTES, 1978). Estes grupos raciais, contribuíram com o processo de miscigenação, enriquecimento cultural, adaptações nos usos e costumes e inevitavelmente, na transmissão de doenças, e entre essas as de origem hereditária.

O estudo familiar das hemoglobinopatias, por estas serem de origem hereditária, é de grande importância para confirmação de diagnóstico. Por esse motivo, foram enviadas cartas aos pais dos recém-nascidos portadores para que os mesmos viessem até o Hemocentro Regional de Uberlândia para receber orientações e realizar o teste de eletroforese de hemoglobinas. Um número baixo de pais compareceram, o que pouco



auxiliou nos diagnósticos, já que os resultados dos testes para hemoglobinopatias foram negativos (Hb AA). Uma mãe de um recém-nascido suspeito de ser portador de Hb Bart's, era solteira e o pai, possivelmente portador, recusou fazer o teste. O casal que compareceu eram pais do recém-nascido suspeito de ser portador de HbFAS. Como nenhuma hemoglobina anormal foi encontrada neste casal, serão necessários exames complementares, e para isso as amostras serão enviadas ao Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico – NUPAD – em Belo Horizonte, onde estão sendo realizados testes para detectar Doenças Falciformes nos recém-nascidos em Minas Gerais.

O Projeto de Pesquisa do presente trabalho foi elaborado antes da implantação do Programa Estadual de Triagem Neonatal para Anemia Falciforme. O referido Programa teve início em março de 1998, simultaneamente com a coleta de dados deste trabalho e provavelmente todas as 601 amostras de sangue desses recém-nascidos, foram analisadas pelo NUPAD.

Durante a execução deste trabalho, a Direção do Berçário da Maternidade do Hospital de Clínicas, solicitou os resultados dos exames de hemoglobinopatias de vários recém-nascidos que apresentavam hemólise sem causa definida. Um destes recém-nascidos era portador de Hb Bart's. A realização desses testes, logo após o nascimento, é de suma importância para o direcionamento clínico nos casos de algumas complicações neonatais.

## 6 - Conclusões

- A) Neste trabalho foram analisadas amostras de sangue, de cordão umbilical, de 601 recém-nascidos na Maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, onde foram detectados 7 casos de hemoglobinopatias (1,16%), distribuídos em 1 caso de HbFAS e 6 casos de Hb Bart's (1,00%).
- B) Os recém-nascidos caucasóides representaram 65,06% da amostra, com uma frequência de hemoglobinas anormais igual a 0,5%, enquanto que nos recém-nascidos negróides a frequência foi de 2,38%. A Hb Bart's mostrou-se mais prevalente na população negróide. Este fato é justificado pela contribuição dos imigrantes africanos na colonização do Triângulo Mineiro.
- C) O traço falciforme prevalente na maioria dos estudos realizados com populações de adultos no Brasil, inclusive na região do Triângulo Mineiro, foi detectado em apenas um recém-nascido neste trabalho, provavelmente devido ao número baixo da amostragem e o tipo de população estudada.

- D) A implantação do Programa Estadual de Triagem Neonatal para detecção de Doenças Falciformes em Minas Gerais, será de grande importância na redução da mortalidade e na melhoria da qualidade de vida desses portadores. Por meio desse Programa, será possível também verificar a prevalência da Doença Falciforme em recém-nascidos de cada município desse Estado.
- E) Para melhores resultados, os programas de triagem de hemoglobinopatias devem ser acompanhados de programas preventivos, principalmente de aconselhamento genético. Esta associação é de suma importância, pois só assim será possível a promoção do conhecimento correto sobre estas doenças, acesso dos familiares aos serviços de diagnósticos, bem como ações educativas dirigidas aos profissionais de saúde e à população.



## 6 - Referências Bibliográficas

- ALLISON, A. C. Genetic factors in resistance to malaria. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, vol.91, p.710-729,1961.
- ALLISON, A. C. Polymorphism and natural selection in the human population. **Cold. Spring Harbour Symp. Quant. Biol.**, vol.29, p.137-149, 1964.
- BETKE, K., MARTI, N. R., SCHLICHT, I. Estimation of small percentages of foetal haemoglobin. **Nature**, v. 184, p. 1877 – 1878, 1959.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de assistência à saúde. Coordenação de Sangue e Hemoderivados. **Programa de anemia falciforme**: grupo de trabalho para elaboração do programa nacional de anemia falciforme (portaria MS No. 951, de 10/05/96). Brasília, 1996. 13p.

- COSTA, F.F., TAVELLA, M.H., ZAGO, M.A. Deletion type alpha thalassemia among brazilian patients with sickle cell anemia. **Rev. Bras. Genet.**, vol. 12, n.3, p. 605-611, 1989.
- DOMINGOS, C.R.B. **Prevenção das Hemoglobinopatias no Brasil-Diversidade genética e metodologia laboratorial.** Dissertação de Doutorado. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", São José do Rio Preto-sp, 232p, 1993.
- JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. **Histologia básica.** Rio de Janeiro: Guanabara, p.174-187, 1990.
- LEHMANN, H., HUNSTMAN, R.G. **Mans haemoglobins.** North Holland Publ. Amsterdam, p.478, 1974.
- LOADER, S., SUTERA, C., WALDEN, M., KOZYRA, A., ROWLEY, P.T. Prenatal screening for hemoglobinopathies. II. Evaluation of counseling. **Am. J. Hum. Gen.**, vol.48, p.452-459, 1991.
- MARENGO – ROWE, A. J. Rapid electrophoresis and quantitation of haemoglobins on cellulose acetate. **J. Clin. Path.** v. 18, p. 790 – 792. 1965.
- MELO, S. M. A., SILVEIRA, E.P., FERREIRA, E.C., ARANTES, S.C.F., NAOUM, P.C. Prevalência das hemoglobinopatias em amostras de doadores de sangue e

- escolares do Triângulo Mineiro. **Bol. Soc. Brasil. de Hematol. e Hemot.** v. 18, (Resumo, 2, suplemento), 1996.
- MILNER, P.F. Thalessemias, hemoglobinopathies and sickle cell disease. **Hematology**, vol.2, Ed. Fairbanks, V. F., Jhon Wiley and sons, inc., 1983
- NAOUM, P.C. Anemias Imigrantes: origem das anemias hereditárias no Brasil. **Ciência Hoje**, vol.3,n.14, p.58-64, 1984.
- NAOUM, P. C. **Hemoglobinopatias**, São Paulo: Santos. (Eletroforese: técnicas e diagnósticos) p. 65-115, 1990.
- NAOUM,P.C. **Hemoglobinopatias e talassemias**. São Paulo: Sarvier, 171p., 1997
- NAOUM, P.C., DOMINGOS, C.R.B. Talassemia alfa. **LAES & HAES**, vol.XIX, n.113, p.70-98, 1998.
- OHENE-FREMPONG, K., SCHWARTZ,E. Clinical features of thalassemia. **Pediat. Clini of North Amer.** vol.27, p.403-420, 1980.
- OSKI, F.A., NAIMAN, J.L. **Problemas hematológicos en el recién nacido**. Buenos Aires: Panamericana, 378 p.,1984.



- PANTALEÃO, S. L., MEDEIROS, J.G., NUMESMAIA, H.G.S., VIEIRA, J. Triagem de hemoglobinopatias estruturais em recém-nascidos de João Pessoa – PB. **Rev. Bras. Pat. Clin.**, v. 29, n. 1, 1993.
- PAPAYANNOPOULOS, R.; STAMAPOYANNOPOULOS, G. **Stains for inclusion bodies. In: Standardization of laboratory reagents and methods for detection of haemoglobinopathies.** Hew publication (CDC). Atlanta, Georgia. 1974.
- PEDROLLO, E., HUTZ, M.H., SALZANO, F.M. Alpha thalassemia frequency in newborn children from Porto Alegre, Brazil. **Rev. Bras. Genet.**, vol. 13, n. 3, p. 573-581, 1990.
- PONTES, H., **História de Uberaba e a civilização no Brasil Central.** 2<sup>a</sup> ed. Uberaba-MG, Academia de Letras do Triangulo Mineiro., Rio Gráficas-S.A., 341p., 1978.
- ROWLEY, P.T., LOADER, S., SUTERA, C., WALDEN, M., KOZYRA, A. Prenatal Screening for hemoglobinopathies. III. Applicability of the health belief model. **Am. J. Hum. Gen.**, vol.48, p.452-459, 1991.
- RUIZ, M. A., GUERRA, C. C., NAOUM, P. C. Detecção de Hb anormais em sangue de cordão de recém-nascidos na cidade de Santos – São Paulo, através de eletroforese em gel de agar amido. **Boletim**, v. 8, n. 137, p. 8-13, 1986.

- SCHAFFER, A.J., AVERY, M.E. Doenças do recém-nascido. Rio de Janeiro: Interamericana, 4 ed., p.526-556., 1979.
- SCHILLER, P. G., Hemoglobinas: Morfologia, síntese , tipos e propriedades. In: VAZ, F.A.C.,(Coordenador).**Hematologia Neonatal** .São Paulo: Sarvier, 210p., p.25-30., 1980.
- SERJEANT, G. R., SERJEANT, B. E., FORBE, M., HAYES, R. J. , HIGGS, D. R. , LEHMANN, H. Haemoglobin gene frequencies in the Jamaica population: a study in 10.000 newborns. **Br. J. Haematol.** , v. 64, p. 253 – 258, 1986.
- SILVESTRONI, E., BIANCO, I. Screening for microcytemia in Italy: analysis of data collected in the past 30 years. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 27, p. 198, 1975.
- SONATI, M.F., COSTA, F.F. Hemoglobin Bart's in a Brazilian black population. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, vol.23, p.295-396, 1990.
- VELLA, F. Acid agar-gel eletrophoresis human of haemoglobins. **Am. J. Clin. Path.**, v. 49, p. 440 – 442, 1968.

# Apêndice



Uberlândia, 15 de dezembro de 1997

De: Hemocentro Regional de Uberlândia  
Setor de Hemoglobinopatias

Para: Dra. Vânia Olivetti Abdalla  
Dra. Cláudia Lúcia Carneiro Matos  
Berçário de Neonatologia

O Ministério da Saúde elaborou um Programa Nacional de Anemia Falciforme (Portaria MS nº 951, de 10/05/96), com o objetivo de promover e implementar ações que permitam reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida das pessoas com doença falciforme, e disseminar informações relativa à doença (Em anexo).

O Hemocentro Regional de Uberlândia implantou, em maio de 1995, o Setor de Hemoglobinopatias com o objetivo de realizar triagem dos doadores de sangue; aconselhamento genético aos portadores e aos seus familiares; proferir palestras para profissionais da área de saúde, alunos dos Cursos de Biologia e Medicina, bem como para escolares de 2º grau de Uberlândia e das cidades adjacentes.

Nossos estudos têm demonstrado frequência de 4,0% de portadores assintomáticos para hemoglobinopatias, sendo que destes 3,0% são portadores do traço falciforme (HbAS). Dados do último levantamento, realizado em 1995, nos prontuários dos pacientes portadores da forma sintomática de hemoglobinopatia, do Hospital de Clínicas da UFU, 70,5% são portadores de anemia falciforme (HbSS) e 15,8% de doença falciforme (HbSC, HbSD e HbS/β°Talassemia).

Diante desses dados há a necessidade de ampliar esse Programa de Prevenção, para isso, gostaríamos de poder contar com a colaboração de V.Sas. para a realização dos testes no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos, do Berçário do Hospital de Clínicas (UFU), com os objetivos de detectar precocemente os portadores; orientar os pais e realizar aconselhamento genético, visando amenizar os problemas relacionados com as hemoglobinopatias. Segue em anexo o Projeto de Pesquisa para avaliação e sugestões.

Tendo em vista a importância social desse Projeto, esperamos poder executá-lo e colocamo-nos à disposição para informações mais detalhadas.

Atenciosamente,

Dr. Sílvio César de Freitas Arantes  
Diretor Geral do Hemocentro

Silma Maria Alves de Melo  
Chefe Setor de Hbpatias



Uberlândia, 27 de maio de 1998

Senhores pais,

Estamos realizando exames, para detectar anemias hereditárias nos recém-nascidos da Maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Entre as anemias hereditárias, a anemia falciforme é a mais freqüente na nossa região. O diagnóstico precoce dessas anemias evita várias complicações no bebê.

A realização desse exame nos pais, também, é de grande importância para este diagnóstico. Pedimos que entrem em contato conosco, pois a colaboração de vocês é necessária para podermos concluir o resultado do exame do seu filho.

Favor procurar o Hemocentro Regional de Uberlândia, Av. Amazonas, S/Nº Bloco 2J (Medicina) - Campus Umuarama. Fone: 218-2376 ou 218-2276. Falar com Cristiane.

Muito obrigada,