

## **Prevalência de hemoglobinopatias no Serviço de Hematologia do Hospital Federal da Lagoa (RJ) em população direcionada para o diagnóstico de anemias.**

**Marcio Costa Miranda**

### **RESUMO**

Esse estudo teve como objetivo determinar a prevalência de hemoglobinas variantes e talassemias em pacientes atendidos no Hospital Federal da Lagoa, RJ em população direcionada para o diagnóstico de anemias. As hemoglobinopatias estão entre as alterações genéticas mais comuns no mundo, tendo sua origem nos povos africanos e em povos do mediterrâneo, Ásia e China. A população estimada em 2016 na cidade do Rio de Janeiro era de 16.635.996 habitantes distribuídos nos seus 92 municípios, com participação de imigrantes estrangeiros e oriundos de outras regiões do Brasil, notadamente do estado de Minas Gerais e estados do nordeste.

O total de pacientes avaliados foi de 987, com idades variáveis entre zero e 89 anos, sendo 474 do sexo masculino e 513 do sexo feminino. Os resultados obtidos nos levaram a concluir que 1/3 das pessoas avaliadas são portadoras de algum tipo de hemoglobinopatia e que os seis genótipos mais prevalentes de hemoglobinopatias foram os seguintes: HbAS (130 casos), HbSS (61 casos), HbAA2 aumentada (41 casos), HbAA2 diminuída (25 casos), Hb AC (23 casos) e Hb SC (22 casos).

Palavras-chave: anemia, hemoglobinopatias, eletroforese de hemoglobinas.

### **ABSTRACT**

This study was carried out with the goal of identifying the prevalence of variant hemoglobins and thalassemias in patients from Hospital Federal da Lagoa (RJ), in a population that is targeted for the diagnosis of anemia. Hemoglobinopathies are among the most common genetic alterations in the world, having their origin in African people and people of the Mediterranean, Asia and China. The population estimated in 2016 in the city of Rio de Janeiro was 16,635,996 inhabitants distributed in its 92 municipalities, with in participation of foreign immigrants from other regions of Brazil, notably Minas Gerais and northeastern states.

The total number of patients evaluated was 987, with ages varying between zero and 89 years, being 474 males and 513 females. The results obtained led us to conclude that 1/3 of the people evaluated had hemoglobinopathy and that the six most prevalent genotypes of the hemoglobinopathies were HbAS (130 cases), HbSS (61 cases), HbAA2

increased (41 cases), HbAA2 decreased (25 cases), Hb AC (23 cases) and Hb SC ( 22 cases).

Keywords: anemia, hemoglobinopathies, hemoglobin eletrophoresis.

## INTRODUÇÃO

As alterações hematológicas hereditárias relacionadas aos defeitos estruturais das hemoglobinas (Hemoglobinas variantes) ou à síntese quantitativa de hemoglobinas (Talassemias) tiveram sua origem em povos africanos e em povos do mediterrâneo, Ásia e China. Devido aos movimentos migratórios dos povos, hoje em dia são mais comuns em vários países do mundo. No Brasil, devido à sua miscigenação, a Doença falciforme caracterizada por uma condição autossômica recessiva resultante do estado homozigótico (SS), ou resultante do estado heterozigótico composto (SC, SD, SE, Sbeta-talassemia, S alfa-talassemia), acomete uma parcela de aproximadamente 50.000 pessoas.<sup>(1,2,6)</sup> As perturbações fisiológicas mais frequentes destas alterações hereditárias são: anemia hemolítica de graus variados, icterícia, disfunção endotelial e vaso-oclusão danificando vários órgãos desde os primeiros meses de vida que perduram por toda a juventude até a fase adulta. <sup>(7)</sup>

Até os anos 1990 a sobrevida de pacientes portadores de Doença Falciforme era de no máximo 40 anos e raros casos eram reportados. Atualmente, em várias cidades com um sistema de saúde mais desenvolvido, é possível supor que cerca de 90% das crianças nascidas com Doença Falciforme atingem idades acima dos 40 anos.<sup>(8,14,15)</sup> A Organização Mundial de Saúde recomenda o levantamento populacional da prevalência de anemias hereditárias nas populações, por considerar as causas mais comuns de morbidade e mortalidade destas anormalidades.<sup>(12)</sup>

A hemoglobina é o componente estrutural dos eritrócitos responsável por transportar o oxigênio até as células para produzir energia. É uma proteína globular composta por cadeias de polipeptídios (globinas) e um grupamento prostético, formado por 4 anéis pirrólicos e um átomo de Ferro (HEME) em quantidades equimoleculares. A tabela 1 mostra as porcentagens das hemoglobinas encontradas no recém-nascido até o sexto mês de vida e no adulto em condições de normalidade.<sup>(3,26)</sup>

Tabela 1 – Porcentagem das hemoglobinas no recém-nascido até o sexto mês e no adulto.

Hemoglobina	% no recém-nascido até 6º mês	% no adulto
Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ )	0 - 20	96 - 98
Hb A2 ( $\alpha_2\sigma_2$ )	0 - 1	2,0 a 4,0
Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ )	80 - 100	0,2 - 1,5

Os genes que controlam a síntese das cadeias dos polipeptídeos globinas estão presentes nos cromossomas 11 (cadeia beta, delta, gama e epsilon) e 16 (cadeia alfa1, alfa 2 e zeta). Por causa de uma mutação estes genes podem falhar no sequenciamento e na estrutura de cada tipo de polipeptídeo de globina, bem como na síntese equilibrada entre as globinas alfa e beta. Quando esta falha se apresenta como uma substituição de uma de suas bases nitrogenadas por outra diferente, o resultado é a formação de uma hemoglobina variante, como é o caso da hemoglobina S, resultante da substituição da base nitrogenada adenina (A) pela timina (T). Isto acarreta a introdução do aminoácido valina (Val) no lugar do ácido glutâmico (Glu) na posição de número 6 da cadeia polipeptídica da globina beta com a formação de uma hemoglobina com características bioquímicas e físico-químicas alteradas em relação às hemoglobinas normais, neste caso temos a hemoglobinopatia S. Algo semelhante acontece com a síntese de Hemoglobina C, cuja mutação do gene leva à substituição do ácido glutâmico (Glu) pela lisina (Lis) na posição de número 6 da cadeia beta da hemoglobina.<sup>(4)</sup>

De outra forma, nas alterações chamadas Talassemias os genes que controlam a síntese das cadeias de globina apresentam uma falha que desencadeia a diminuição ou ausência na síntese de uma das globinas alfa ( $\alpha^0$  - talassemia alfa,  $\alpha+$  - traço talassêmico alfa) ou beta ( $\beta^0$  - talassemia beta,  $\beta+$  - traço talassemico beta); esta desproporção entre as cadeias (alfa, beta, gama e delta) leva a formação de hemoglobinas com características bioquímicas e físico-químicas alteradas em relação às hemoglobinas normais<sup>(5)</sup>. Podendo ocorrer, ainda, interações entre talassemias e hemoglobinas variantes; HbS/tal.  $\beta^0$ , HbS/tal.  $\beta+$ , Hb C/tal.  $\beta$ , HbS/tal.  $\alpha$  e HbE/tal.  $\alpha$ .<sup>(3)</sup>

Além da classificação de acordo com a cadeia de globina afetada pelo gene defeituoso a Talassemia pode apresentar-se sob três formas clínicas: Talassemia menor, quando o indivíduo é portador do traço talassêmico, sem alterações significativas nos valores da hemoglobina, às vezes assintomático; Talassemia maior, com alteração bem acentuada nos valores da hemoglobina, levando a anemia grave com sintomatologia marcante, comprometendo o fígado, baço, ossos e coração, requerendo cuidados desde o

nascimento até a vida adulta; e uma Talassemia intermediária entre as duas no tocante a sintomas clínicos e parâmetros hematológicos.<sup>(14)</sup> .

Na composição racial brasileira, segundo o censo de 2010, dos 191 milhões de brasileiros, 91 milhões se classificaram como brancos, 15 milhões como pretos, 82 milhões como pardos, 2 milhões como amarelos e 817 mil como indígenas. Sendo assim a população preta e parda passou a ser considerada maioria no Brasil (50,7%).<sup>(9)</sup>

Com isso alguns dos indicadores como perfil epidemiológico sofreu alterações na frequência e na distribuição de doenças entre os grupos raciais, o que leva-nos a pensar em mudanças nas perspectivas de ações de saúde no sentido da redução das desigualdades sociais, em especial aos pretos e pardos.

De acordo com o IBGE, o Estado do Rio de Janeiro tem uma população estimada em 2016 de 16.635.996 habitantes distribuídos nos seus 92 municípios. Já no Município do Rio de Janeiro (capital) a população estimada é de 6.498.837 habitantes. Esta estimativa foi em atendimento ao disposto na Lei 8443 de 16 de julho de 1992, em seu artigo 102, que foi publicada no Diário Oficial da União (DOU) em 30 de agosto de 2016.<sup>(13)</sup>

A tabela 2 mostra a população residente na região metropolitana do Rio de Janeiro, segundo a última Pesquisa Nacional por Amostragem de Domicílio (Pnad) de acordo com o tipo físico.<sup>(10)</sup>

Tabela 2 - População residente na região metropolitana do Rio de Janeiro por cor ou raça.

Cor ou raça	População	%
Branco	6.207.702	53,6
Pardos	3.891.395	33,6
Pretos	1.424.529	12,3
Amarelos ou indígena	57.908	0,5
TOTAL	11.581.534	100,0

Fonte: IBGE, Censo Demográfico 2010.

Existe uma contribuição importante de habitantes afro-brasileiros no Estado do Rio de Janeiro tendo como principal foco de imigração os escravos provenientes da África entre 1530 e 1830 e, posteriormente do Estado da Bahia, notadamente, além de pessoas de outros estados, sobretudo os cearenses, paraibanos e pernambucanos que se fazem presentes desde os anos 1960 no auge da industrialização, vindos de suas cidades de origem em busca de melhores condições de vida e trabalho. Segundo o Anuário estatístico do Estado do Rio de 2013, que usou como base a Pnad, o nordestino

representa a metade dos migrantes, cerca de 50 %, ou seja, algo em torno de 2,5 milhões.

Acrescente-se a este contingente os alemães, italianos, russos, suíços, libaneses, judeus, espanhóis, franceses, argentinos, chineses e seus respectivos descendentes que compõem uma parcela considerável dos povos estrangeiros radicados na cidade, aproximadamente 111 mil estrangeiros. Pelo Censo 2010, último dado disponível, aproximadamente 52% de estrangeiros são portugueses, seguidos de italianos (6,2%) e espanhóis (6%).<sup>(11)</sup>

## OBJETIVO

Esse estudo teve o objetivo de determinar a prevalência de Hemoglobinas variantes e Talassemias em pacientes que realizaram os exames de hemograma completo e eletroforese de hemoglobinas logo após serem atendidos no Serviço de hematologia do Hospital Federal da Lagoa e/ou encaminhados para diagnóstico com suspeita de anemia segundo os dados clínicos e exames complementares.

## CASUISTICA E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática das indicações de exames laboratoriais (hemograma e eletroforese de hemoglobinas) de pacientes com suspeita de anemias hereditárias (hemoglobinopatias e talassemias) e dos pacientes portadores destas patologias em acompanhamento pelo Serviço de Hematologia do Hospital Federal da Lagoa.

Os pacientes selecionados, identificados a partir da listagem de atendimento pelo Serviço de Patologia Clínica do HFL, tinham comparecido a uma ou mais consultas ambulatoriais ou foram internados no HFL por meio do Sistema Nacional de Regulação (SISREG) do Sistema Único de Saúde (SUS), no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2016. Os prontuários constituíram a fonte de coleta de dados onde foram anotados sexo, idade, raça e dados relativos aos exames hematológicos e eletroforese de hemoglobinas. O total de pacientes avaliados foi de 987, com idades variáveis entre zero e 89 anos, sendo 474 do sexo masculino e 513 do sexo feminino. Por falta de classificação confiável não foi possível obter a classificação étnica dos avaliados.

Os hemogramas foram realizados em aparelho automatizado COULTER® LH 750 e a separação por eletroforese das hemoglobinas foi realizada no aparelho automatizado HELENA LABORATORIES® SPIFE 3000 em placas de gel de agarose em tampão TEB (tris (hidroximetil)aminometano, EDTA, Borato pH=8,5 e em tampão fosfato pH=6,2. As placas da separação por eletroforese após coradas foram analisadas por densitometria em que as frações foram escaneadas e suas concentrações foram determinadas pelo programa QuickScan 2000 (Cat. No. 1660) para confecção dos gráficos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A anemia é um sintoma proveniente da deficiência de oxigênio em vários tecidos do organismo devido à diminuição de hemoglobina nas hemácias. Qualquer alteração qualitativa ou quantitativa das hemoglobinas pode vir a formar moléculas deficientes ou insuficientes para a função de transporte de oxigênio.<sup>(16)</sup> Devido aos problemas nutricionais do povo brasileiro, a grande maioria das anemias diagnosticadas clinicamente e por vezes não confirmadas por testes laboratoriais são do tipo ferropênicas, o que leva ao tratamento das causas com a suplementação de ferro por um período variável dependendo de vários fatores. Entretanto, algumas situações de refratariedade ao tratamento podem ter como causa da anemia algum tipo de hemoglobinopatia ou de talassemia apesar de ambas apresentarem hemácias microcíticas e hipocrômicas.

As hemoglobinas variantes são alterações genéticas de constantes preocupações por causa da relevância na perda da qualidade de vida dos portadores destas patologias. Segundo Naoum, as mais comuns são as hemoglobinas S e C, com uma frequência elevada nas populações negras e seus descendentes em todo o mundo.<sup>(16,17)</sup>

A variante S é diretamente proporcional à quantidade de Hemoglobina S presente e inversamente proporcional a tensão do oxigênio, onde a hemoglobina S se polimeriza, formando os cristais tactóides e com isso provocando alteração morfológica do eritrócito. Dependendo da forma de combinação genética, a HbS pode causar a doença anemia falciforme (DF) ou o traço falcêmico, este último desprovido de sintomas clínicos da doença. Por apresentar prevalência elevada no Brasil<sup>(27)</sup> de 1 a 3: 1.000 nascidos vivos, o diagnóstico da DF passou a ser realizado pelo teste de triagem neonatal ou “teste do pezinho”, desde junho de 2001, com a criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal.<sup>(18,19,20,22,24)</sup>

A hemoglobinopatia C (HbC) está associada a uma mutação que leva à substituição do ácido glutâmico pela lisina na posição seis da cadeia beta da hemoglobina. Cerca de 1% da população mista do Sudeste do Brasil é portadora da HbC. O indivíduo homozigoto para a mutação (HbCC) apresenta hemólise crônica com sinais e sintomas associados a esplenomegalia e litíase biliar, já no estado heterozigoto (HbAC) esta condição é assintomática. Entretanto, apesar de ser uma condição silenciosa em indivíduos heterozigotos, a herança da hemoglobina C em associação a hemoglobina S está relacionada a um quadro clínico típico da anemia falciforme <sup>(4)</sup>.

As talassemias do tipo alfa são as mais comuns alterações hereditárias no homem, mas são de difícil detecção, necessitando de um bom preparo técnico na realização da eletroforese de hemoglobinas e de técnicas complementares. Na forma homozigota causa edema no feto e leva à morte, geralmente com o comprometimento da mãe e pode ser diagnosticada no período pré-natal.<sup>(25)</sup> A talassemia beta no estado homozigoto causa anemia grave, caracterizada pela ausência de produção da cadeia beta podendo levar ao óbito se não tratada antes dos três anos de idade. A expectativa de vida destes pacientes é melhorada com procedimentos de transfusões sanguíneas constantes, terapia com quelantes de ferro e a cura advém, como em outras doenças hematológicas, de um procedimento bem sucedido de transplante de medula óssea. <sup>(5,25)</sup>

As principais características de portadores de talassemia beta menor na separação por eletroforese são aumento de Hb A2 (4 a 7%) e Hb Fetal normal ou levemente aumentada. A talassemia beta maior apresenta Hb A ausente e aumento de HbFetal e na forma inermidiária apresenta Hb A2 diminuída.<sup>(3)</sup>

A introdução das hemoglobinopatias no Brasil dos tipos “hemoglobinas variantes”, marcadamente a hemoglobinopatia S, se deu com maior intensidade durante a vinda dos escravos que entraram pelos portos do Rio de Janeiro, Pernambuco e Bahia. Os escravos aqui aportados eram originários dos grupos Sudaneses e Bantos, sendo os grupos que mais contribuíram na formação cultural do povo brasileiro.<sup>(16,21)</sup>

Naoum & Domingos<sup>(17)</sup>, calculam que no Brasil haja cerca de 7 milhões de heterozigotos para a Hb S e 10 mil homozigotos, ou seja, com doença falciforme.

Outros estudos estimam que nasçam, por ano, no país cerca de 3.500 crianças com doença falciforme e 200 mil portadores do traço falciforme <sup>(18)</sup>; apontam ainda que aproximadamente 2,7 milhões de brasileiros sejam portadores do traço talassêmico e ao se envolverem com outros portadores igualmente desavisados, possam gerar filhos com Talassemia na forma grave.<sup>(23,25)</sup>

Com base nessas evidências, foi realizado um estudo sobre a prevalência das hemoglobinas anormais em 987 pacientes uniformemente distribuídos em faixas etárias e sexo de modo a contribuir com informações à população e aos profissionais de saúde. A população estudada constituiu-se de pessoas com anemia, ou com manifestações clínicas suspeitas de anemia, que realizaram hemograma completo e eletroforese de hemoglobinas nos anos de 2009 a 2016 no Serviço de Patologia Clínica do HFL. (Tabela 3)

TABELA 3 - Distribuição dos pacientes com hemoglobinas normais e anormais por sexo.

Hemoglobinas	Sexo		Total	Total %
	Masculino	Feminino		
Normais	275	398	673	68,18
Anormais	144	170	314	31,81
TOTAIS	419	568	987	100,00

Dos 987 pacientes que realizaram hemograma completo, todos apresentaram variados graus de anemia devido aos índices hematimétricos (HCT, VCM, HCM, CHCM e RDW), dosagem de hemoglobina no sangue e após a realização da eletroforese de hemoglobinas foram evidenciados os seguintes genótipos: (Tabela 4).

TABELA 4 - Distribuição dos genótipos das hemoglobinas dos pacientes por sexo.

HEMOGLOBINAS	Masculino	Feminino	Total
HbAA	275	398	673
Hb AS	60	70	130
HbAC	12	11	23
HbAD	01	01	02
HbSS	29	32	61
Hb SC	10	12	22
HBCC	01	01	02
HbA2 Aumentada	22	20	42
Hb A2 Diminuida	06	19	25
Hb FETAL Aumentada	03	04	07

Na população estudada foram encontrados 314 pacientes apresentando hemoglobinas anormais distribuídas entres os seguintes tipos: Hb AD (0,20 %), HbCC (0,20 %), Hb FETAL aumentada (0,71 %), Hb SC (2,22 %), Hb AC (2,33 %), Hb A2 diminuida (2,53 %), Hb A2 aumentada (4,25 %), Hb SS (6,18 %) e Hb AS (13,17 %).



Os dados apresentados na Fig.1 traduzem as informações do perfil eletroforético dos 987 pacientes, onde é possível observar a prevalência de alterações genéticas relacionadas aos genes das hemoglobinas S e C presentes na forma homozigota Hb SS com 61 pacientes, Hb CC com dois pacientes; e forma heterozigota Hb AS com 130 pacientes, Hb AC com 23 pacientes e na dupla heterozigose Hb SC com 22 pacientes.

Pesquisa divulgada pelo Ministério da Saúde mostrou que existe uma prevalência do traço falciforme no Rio de Janeiro (RJ) de 4% <sup>(6)</sup> e em estudo de triagem neonatal realizada em Campinas (SP) foi observado que nos anos de 2010 e 2011, dos 5.400 em media nascidos vivos, 163 apresentaram resultados compatíveis com hemoglobinas anormais em que predominou portadores de hemoglobinopatias S e C<sup>(27)</sup>.

### 987 PACIENTES

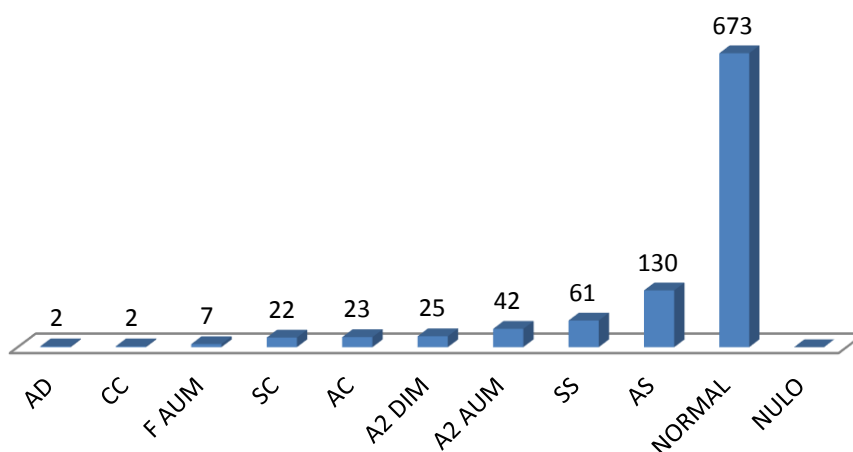


Fig.1 – Perfil eletroforético de pacientes selecionados para o estudo.

Dentre os pacientes estudados, 42 apresentaram a fração A2 aumentada, e sete apresentaram a fração Fetal aumentada, o que traduz a possibilidade de serem portadores de talassemia beta ou do traço talassemico e para a confirmação do diagnóstico é necessário exames de biologia molecular (DNA), entretanto dados da literatura mostram que valores da fração A2 entre 4 % e 7 % são indicativos de talassemia beta.

## CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nesta avaliação de prevalência de hemoglobinopatias em população direcionada ao Laboratório para a caracterização do tipo de anemia, nos levou às seguintes conclusões:

- 1 – 1/3 das pessoas avaliadas são portadoras de algum tipo de hemoglobinopatia;
- 2 – Os seis genótipos mais prevalentes de hemoglobinopatias foram os seguintes: HbAS (130 casos), HbSS (61 casos), HbAA2 aumentada (41 casos), HbAA2 diminuída (25 casos), Hb AC (23 casos) e Hb SC (22 casos);
- 3 – Os laboratórios de hospitais devem estar minimamente preparados para atender e realizar o diagnóstico laboratorial de Doenças Falciformes, notadamente de HbSS e HbSC, que representam 1 caso para cada 12 solcitações de diagnóstico de anemias.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008; 86 (6):480-487.
2. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79:704–12.
3. Naoum PC. *Eletroforeses: hemoglobinopatias, proteínas séricas, lipoproteínas, DNA.* Livraria Santos Editora, 2012.
4. Huisman THJ, Carver MFH, Efremov GD. *A syllabus of human hemoglobin variants* Augusta, GA: The Sickle Cell Anemia Foundation; 1996. Disponível em <http://globin.bx.psu.edu/html/huisman/variants/>. Acessado em: 20 de março de 2017.
5. Huisman THJ, Carver MFH, Efremov GD *A syllabus of thalassemia mutations* Augusta, GA: The Sickle Cell Anemia Foundation; 1997. Disponível em: <http://globin.bx.psu.edu/html/thals/>. Acessado em: 20 de março de 2017.
6. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):203-6.
7. Noronha SA, Sadreemeli SC, Strouse J.J. Management of Sickle Cell Disease in children. *South Med J.* 2016 Sep; 109(9): 495 – 502. Doi: 10.14423/SMJ.
8. Thein MS, Igbineweka NE, Thein SL. Sickle Cell Disease in the older adult. *Pathology*, 2017; 49 (1) : 1-9. Dói: 10.1016/ J. pathol. 2016.10.002. Epub2016 Nov 30.
9. fonte: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa/2016tru.shtm>. acessado em 22 de janeiro de 2017.
10. fonte: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=rj>. Acessado em 12 de janeiro de 2017.
11. fonte: <http://oglobo.globo.com/rio/um-novo-lar-populacao-do-rio-tem-153-de-migrantes-12375363#ixzz4bRrzdJxw>. Acessado em 12 de janeiro de 2017.
12. Silva, R.B.P.& A.S. Ramalho. 1997. Riscos e benefícios da triagem genética: o traço falciforme como modelo de estudo em uma população brasileira. *Cad. Saúde Pública.* [online]. Abr./jun. 1997, vol. 13, no.2 p. 285-294. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X1997000200018&script=sci\\_abstract&tlng=pt..](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X1997000200018&script=sci_abstract&tlng=pt..) Acessado em 20 de março 2017.
13. [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2016/estimativa\\_tcu.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2016/estimativa_tcu.shtm)
14. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA.* 2003; 289(13):1645-51.

15.Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med. 1995;332(20):1317-22.

16.Naoum PC. Hemoglobinopatias e talassemias 1ª. Ed. São Paulo. Sarvier: 1997

17.Naoum PC; Domingos CRB: Doença Falciforme no Brasil. Origem, genótipos, hapótipos e distribuição geográfica. J.Bras. Patol Vol 33 no 3. 1997.

18.Ministério da Saúde. Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001. Estabelece a obrigatoriedade de que os hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes, públicos e particulares, procedam a exames visando o diagnóstico e terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém-nascido, bem como prestar orientação aos pais [Internet]. Brasília; MS; 2001.

Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822\\_06\\_06\\_2001.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html).

19.Ministério da Saúde. Manual de Educação em Saúde: auto-cuidado na doença falciforme[Internet]. Brasília (DF): MS; 2008 [cited 2010 Jun 23].

20. Amaral JL, Almeida NA, Santos OS, Oliveira PP, Lanza FM:Perfil sociodemográfico, econômico e de saúde de adultos com doença falciforme. Rev Rene. 2015 maio-jun; 16(3):296-305.

21.Naoum PC: Anemias imigrantes Origem das anemias hereditárias o Brasil. Ciência Hoje. 3: 58-64. 1984.

22.FRY, P. H.: O significado da anemia falciforme no contexto da “política racial” do governo Brasileiro 1995-2004. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, v. 12, n. 2, p. 374-70, maio-ago. 2005.

Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_educacao\\_saude\\_volume1.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_educacao_saude_volume1.pdf)

23. [http://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/ciencia-e-saude/2011/05/25/interna\\_ciencia\\_saude,253822/portadores-de-talassemia-nao-sabem-que-possuem-tracos-geneticos-do-mal.shtml](http://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/ciencia-e-saude/2011/05/25/interna_ciencia_saude,253822/portadores-de-talassemia-nao-sabem-que-possuem-tracos-geneticos-do-mal.shtml)

24.Ramalho AS, Magna LA, Paiva-e-Silva RB. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. Cad. Saúde Pública. 2003; 19 (4), 1195-1199.

25.Weatherall DJ, Clegg JB. Distribution and population genetics of the thalassaemias. 4 th Ed.

26. Ferraz MHC, Murao M: Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):218-222.

27. Silva CA, Baldim LB, Nhoncane GC, Estevão IF, Melo DG: Triagem neonatal de hemoglobinopatias no município de São Carlos, São Paulo, Brasil: análise de uma série de casos. Rev Paul Pediatr. 2015; 33(1): 19 – 27.

MARCIO COSTA MIRANDA - Farmacêutico Bioquímico do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Federal da Lagoa - RJ.

Mestre em Ciências Farmacêuticas / FF / UFRJ.

Especializado em Hematologia Clínica e Laboratorial / AC&T/ Faculdade Ceres

São José do Rio Preto – SP.

Correspondência: Marcio Costa Miranda. Serviço de Patologia Clínica, Hospital Federal da Lagoa. Rua Jardim Botânico, 501 – Jardim Botânico. RJ. 22470-050. Tel: (21) 3111-5108. E-mail: marcio.cmiranda@globo.com.