



## Triagem para hemoglobinas variantes em população adulta no Estado do Ceará

*Frequency of variant hemoglobins in the adult populations of State of Ceará*

### Resumo

As hemoglobinas variantes, ou anormais, são decorrentes de alterações estruturais na hemoglobina que promovem a formação de moléculas com características bioquímicas diferentes das hemoglobinas normais. O objetivo do estudo foi investigar a frequência de hemoglobinas variantes na população do Estado do Ceará. Foram analisadas 298 amostras de sangue venoso de indivíduos adultos, de ambos os sexos, no período de julho de 2009 a julho de 2011. Para cada amostra foram realizados os exames de hemograma e eletroforese de hemoglobina em pH alcalino. Para confirmação dos resultados realizou-se a cromatografia líquida de alta eficiência. A prevalência das hemoglobinas variantes na população estudada foi de 2,01%, sendo 5 (1,68%) amostras Hb AS e 1 (0,33%) Hb AD - Los Angeles. Os dados obtidos confirmam que a Hb S é a hemoglobina variante de maior frequência no Ceará, sendo relevante a realização mais abrangente de triagem para hemoglobinas variantes com a finalidade de identificá-las precocemente, com o objetivo de diminuir o número de nascimentos de indivíduos com a forma grave. Palavras-chave: Hemoglobinopatias; Triagem; Adulto; Prevalência.

### Abstract

*The hemoglobin variants result from structural changes in hemoglobin that promote the formation of molecules with different biochemical characteristics of normal hemoglobins. The aim of this study was to investigate the frequency of hemoglobin variants in the population of the state of Ceará. We analyzed 298 samples of venous blood from adults of both sexes, from July 2009 to July 2011. For each sample, we performed the following tests: blood count and hemoglobin electrophoresis at alkaline pH. The high performance liquid chromatography was performed to confirm the results. The prevalence of hemoglobin variants in the study population was 2.01%, 5 (1.68%) samples Hb AS and 1 (0.33%) Hb AD-Los Angeles. The data confirm that the Hb S hemoglobin variant is more frequent in the state of Ceará, where relevant achieving more comprehensive screening for hemoglobin variants in order to identify them early in an attempt to reduce the number of births of individuals with the severe form.*

*Keywords: Hemoglobinopathies; Triage; Adult; Prevalence.*

Thayna Nogueira dos Santos  
Maritza Cavalcante Barbosa<sup>1</sup>  
Talyta Ellen de Jesus dos Santos<sup>1</sup>  
Davi Damasceno e Silva Diniz<sup>1</sup>  
Vanessa Páscoa Lemos<sup>1</sup>  
Romélia Pinheiro Gonçalves<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Ceará.  
Correspondência: Thayna Nogueira dos Santos. Rua Paraná, 700. Apt. 102 - Demócrito Rocha. Fortaleza-CE.  
Tel.: (55-85) 88646683.  
E-mail: thayna\_n@hotmail.com.

## INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias podem ser resultantes de mutações que afetam os genes reguladores, promovendo um desequilíbrio no conteúdo quantitativo das cadeias polipeptídicas e, conseqüentemente, nos tipos normais de hemoglobinas (Hb), causando as talassemias ou, ainda, de alterações envolvendo genes estruturais que promovem a formação de moléculas de Hb com características bioquímicas diferentes das Hb normais, também denominadas Hb variantes (BONINI-DOMINGOS, 1993).

As hemoglobinas variantes, em sua maioria, não são associadas com manifestações clínicas e alterações hematológicas. As mais frequentes, e que podem ocasionar complicações clínicas que determinam elevado grau de morbidade e mortalidade, são a hemoglobina S (Hb S) e a hemoglobina C (Hb C) quando em homozigose ou em dupla heterozigose (CANÇADO, 2007).

A hemoglobina S é originada a partir de uma mutação pontual (GAG → GTG) que afeta o gene *beta* localizado no braço curto do cromossomo 11, cuja consequência é a substituição, na posição 6, do aminoácido ácido glutâmico por valina. A alteração estrutural é responsável por modificações da estabilidade e solubilidade moleculares (MURAO; FERRAZ, 2007). A hemoglobina C (Hb C) consiste na mutação do gene da globina *beta* no códon 6 (GAG → AAG), resultando na substituição do sexto aminoácido da cadeia *beta* da hemoglobina do ácido glutâmico, pelo aminoácido lisina (BONINI-DOMINGOS, 2009).

A população brasileira caracteriza-se por alta taxa de miscigenação, apresentando composição étnica diferente conforme a região geográfica (FERREIRA; CIPOLOTTI; COUTINHO, 2009). Assim, a prevalência de hemoglobinas variantes varia de acordo com a fixação dos principais grupos raciais colonizadores. A frequência de inúmeros polimorfismos varia amplamente entre as populações e essa heterogeneidade e miscigenação têm implicações importantes no perfil proteico herdado, que inclui as hemoglobinas humanas (GONÇALVES *et al.*, 2008).

A prevalência estimada de indivíduos com traço falciforme no Brasil é de 4%, dentro da população geral, com nascimento anual estimado de 200 mil novos casos e com expectativa de haver, atualmente, 7.200.000 casos. Quanto aos homozigotos, estima-se haver 25 a 30 mil casos no Brasil, com nascimento de 3.500 novos casos ao ano (CANÇADO; JESUS, 2007). Os heterozigotos para Hb C (Hb AC) são o segundo mais prevalente na população brasileira, variando entre 0,3% a 1,0% (ÂNGULO; PICADO, 2009).

A maioria dos estudos sobre prevalência de hemoglobinas variantes descritos no Brasil tem caráter regional e é realizada em neonatos. Dentro desse contexto, objetivamos avaliar a frequência das hemoglobinas variantes em população adulta, oferecendo a vantagem de conscientização desse grupo em idade reprodutiva, na tentativa de diminuir o número de nascimentos de indivíduos com a forma clínica grave de hemoglobinopatias.

O objetivo do estudo foi detectar a frequência de hemoglobinas variantes na população adulta do Estado do Ceará, determinando também o perfil demográfico

(sexo, idade, etnia, naturalidade, procedência, renda familiar, escolaridade e conhecimento sobre hemoglobinopatias) da população em estudo e o perfil hematológico (hemograma, eletroforese e cromatograma da hemoglobina), dos portadores de hemoglobinas variantes.

## CASUÍSTICA E MÉTODO

Trata-se de um estudo de corte transversal, em que se analisaram 298 amostras de indivíduos adultos de ambos os sexos, no período de julho de 2009 a julho de 2011. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará. Todos os indivíduos receberam informações acerca do assunto abordado e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. De cada indivíduo, foram colhidos 5 ml de sangue venoso em tubo a vácuo contendo o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante. Para cada amostra, foram realizados os exames de hemograma (em aparelho Sysmex KX-21N, Roche), com revisão de lâminas e eletroforese de hemoglobina em pH alcalino em acetato de celulose (MARENCO-ROWE, 1965). A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) foi realizada nos suspeitos de hemoglobinas variantes, detectados por eletroforese em pH alcalino em acetato de celulose realizado no equipamento Bio-Rad, sistema automatizado Variant II (HERCULES, CA, USA).

As amostras analisadas foram classificadas nos padrões hemoglobínicos Hb AA (normal), Hb AS (Traço Falciforme) e Hb AD, segundo os resultados obtidos.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva dos dados foi realizada mediante a elaboração de um banco de dados no programa de software Microsoft Excel 2011. A partir destes dados, foram gerados percentuais das variáveis quantitativas, que foram expressas como média ± desvio padrão (valores mínimos e valores máximos), e os dados qualitativos foram expressos em porcentagem em relação à população do estudo.

## RESULTADOS

Os resultados mostraram que 6 (2,01%) indivíduos apresentaram perfil eletroforético compatível com hemoglobinas variantes, posteriormente confirmadas pelo HPLC, sendo 5 (1,68%) amostras Hb AS e 1 (0,33%) Hb AD- Los Angeles. Nenhum indivíduo homozigoto para hemoglobinas variantes foi encontrado. Dos que apresentaram hemoglobinas variantes, 5 (1,68%) eram indivíduos do sexo feminino e 1 (0,33%) do sexo masculino, com média de idades 34 ± 17,26 anos. Quanto à etnia, 4 (66,67%) consideraram-se pardos e dois (33,33%) brancos. Os indivíduos eram naturais de 5 cidades do Estado do Ceará: 2 de Fortaleza, 1 de Russas, 1 de Juazeiro do Norte, 1 de Independência e 1 de Redenção, mas todos eram procedentes de Fortaleza. A maioria destes indivíduos apresentou renda familiar menor que 1 salário mínimo (50%), escolaridade ensino fundamental incompleto (66,67%) e não apresentava conhecimento prévio sobre hemoglobinopatias (66,67%).

Na tabela 1, estão representados os parâmetros hematológicos e o perfil da hemoglobina nos portadores de hemoglobinas variantes e, na figura 1, estão representadas a eletroforese de hemoglobinas em acetato de celulose em pH alcalino e o cromatograma do paciente 1.

Variáveis	Portadores de Hemoglobinas Variantes (n= 6)
Hemácias (x106/mm <sup>3</sup> ):	
Sexo Masculino	5,50
Sexo Feminino	4,53 ± 0,23
Hb (g/dL):	
Sexo Masculino	14,90
Sexo Feminino	12,64 ± 0,69
Ht (%):	
Sexo Masculino	44,20
Sexo Feminino	36,66 ± 2,11
VCM (fL)	80,25 ± 4,79
HCM (pg)	27,55 ± 2,08
CHCM (%)	34,33 ± 0,81
RDW (%)	13,27 ± 0,73
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	7.233 ± 1.751,19
Neutrófilos (/mm <sup>3</sup> )	4.536,5 ± 1480,98
Eosinófilos (/mm <sup>3</sup> )	161,33 ± 52,33
Linfócitos (/mm <sup>3</sup> )	2.077 ± 794,91
Monócitos (/mm <sup>3</sup> )	458,5 ± 147,90
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	257.000 ± 91146
Hb A (%)	56,03 ± 4,14
Hb A2 (%)	3,43 ± 0,73
Hb F (%)	0,40 ± 0,24
Hb S (%)	35,18 ± 2,19
Hb D (%)	38,9

Tabela 1 - Distribuição dos valores médios ± desvio padrão dos parâmetros hematológicos e do perfil eletroforético e cromatográfico da hemoglobina nos portadores de hemoglobinas variantes em estudo (n=6).

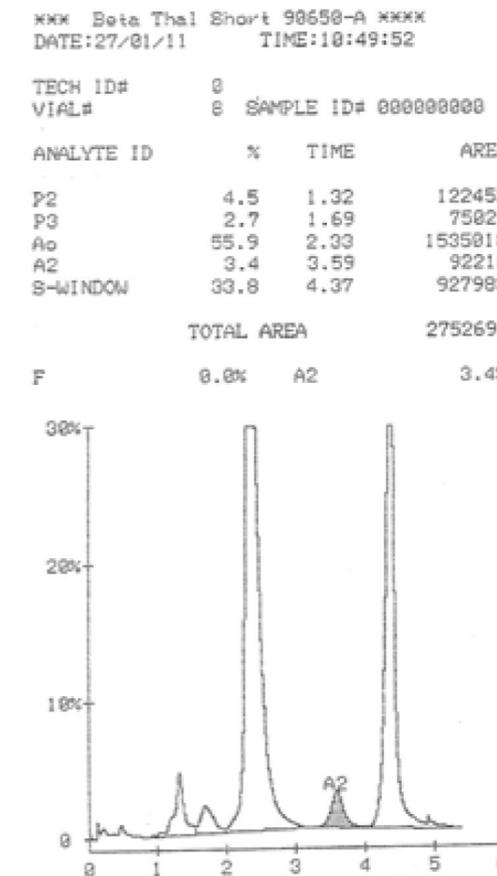
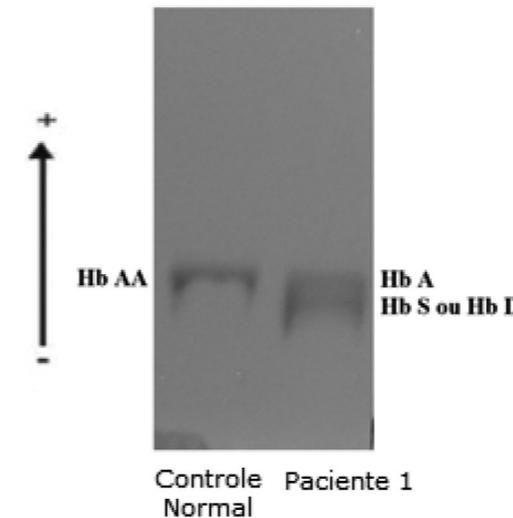


Figura 1- À esquerda, eletroforese em pH alcalino em acetato de celulose e, à direita, cromatograma (paciente 1) obtido pelo equipamento Variant I®- BIO-RAD. Amostra com Hb S apresenta Hb A= 55,9%, Hb A2= 3,4%, Hb F= 0% e Hb S= 33,8% (pico de Hb S indicado pela seta). As frações P2 e P3 são consideradas produtos metabólicos da Hb A.

## DISCUSSÃO

A população analisada é representativa do Estado do Ceará, pois abrange indivíduos naturais de 74 cidades cearenses. Dentre os indivíduos que apresentaram hemoglobinas variantes, a maioria era do sexo feminino. Como as hemoglobinas variantes não são alterações genéticas ligadas ao sexo, o gênero não é considerado como um fator importante na frequência da mutação (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010). Dos indivíduos que apresentaram o traço falciforme, a maioria declarou-se parda, o que está de acordo com a literatura onde a Hb S é mais frequente em afrodescendentes (DINIZ; GUEDES, 2005).

A maioria (66,67%) dos indivíduos que apresentaram hemoglobinas variantes não relatou conhecimento prévio sobre hemoglobinopatias. Assim, o desconhecimento sobre as hemoglobinopatias, na população ainda, é relevante apontando que se fazem necessários programas em níveis educacionais, pois do casamento ao acaso entre dois heterozigotos AS, ou do casamento de um indivíduo AS com heterozigotos de outras hemoglobinopatias (Hb C, Hb D, β talassemia, etc.), podem nascer crianças com anemia hemolítica crônica incurável (RAMALHO; MAGNA; PAIVA E SILVA, 2003).

Levando-se em consideração a média e o desvio padrão dos parâmetros hematológicos e do perfil eletroforético e cromatográfico, dos indivíduos portadores de traço falciforme e Hb AD- Los Angeles, pôde-se observar que esses parâmetros apresentaram-se normais, de acordo com os valores de referência utilizados. Entretanto, um indivíduo apresentou microcitose e hipocromia com anisocromia e outro indivíduo apresentou Hb A2 aumentada, sem alterações no hemograma. No primeiro, se pode atribuir uma possível associação do traço falciforme com anemia ferropriva. No segundo, pode ter ocorrido um aumento de Hb A2 devido à fração acetilada da globina beta S eluir na janela de Hb A2, aumentando falsamente os níveis dessa hemoglobina no cromatograma (MELO *et al.*, 2008).

A Hb D foi primeiramente descrita por Itano em uma família residente em Los Angeles, descendente de ingleses e indianos. Apesar de essa variante possuir uma ampla distribuição mundial, seu maior reservatório encontra-se no subcontinente indiano. É a terceira hemoglobina variante mais comum no Brasil (CHINELATO-FERNANDES *et al.*, 2003).

A formação da população do Ceará recebeu forte influência da raça branca, oriunda de portugueses e holandeses, e da indígena, em razão das tribos nativas. Devido às características econômicas que sempre predominaram no Ceará (a pecuária, atividade bastante móvel, e a cotonicultura) e aos aspectos naturais da terra (como o regime periódico de secas, que gerava graves situações de escassez de alimentos em várias áreas sertanejas), a escravidão africana não vicejou no Estado. Dessa forma, a população negra cearense sempre foi relativamente pequena (GIRÃO, 1984).

É interessante destacar que, entre os resultados dos trabalhos apresentados na tabela 3, a frequência de hemoglobinas variantes varia de acordo com a região do país. As diferentes prevalências dessas hemoglobinas variantes, nas diferentes regiões, refletem a diversidade de origens raciais e o variado grau de miscigenação presente no Brasil (LEONELI *et al.*, 2000).

Analisando os resultados, encontramos uma maior prevalência de Hb S (1,68%), o que está de acordo com outros trabalhos realizados em diferentes regiões do país, demonstrando que a Hb S e a Hb C, ambas de origem africana, são as mais frequentes das hemoglobinas variantes no Brasil (Tabela 2). Entretanto, no presente estudo, não houve nenhum indivíduo portador da Hb C, o que pode ter ocorrido devido à baixa amostragem, e houve um participante portador de Hb D- Los Angeles. Nossos resultados foram semelhantes aos obtidos por Gomes e colaboradores (2009) em Fortaleza, com uma frequência de traço falciforme de 1,68% e 1,65% respectivamente. As diferenças nas frequências das Hb AC e Hb AD se devem à grande diferença de amostragem entre os estudos. O mesmo ocorre para a ausência de forma homozigótica no presente estudo.

A discrepância de resultados entre o presente estudo e os de Barros, Almeida e Coelho (2006) e de Nascimento (2005), em Pernambuco e na Bahia respectivamente, deve-se provavelmente ao fato de esses Estados possuírem um componente forte africano introduzido pelo comércio de escravos no período colonial, diferentemente

das outras regiões brasileiras, que também receberam imigração africana, mas em menor número (BARROS; ALMEIDA; COELHO, 2006; ADORNO *et al.*, 2005).

Na região Centro-Oeste, o Estado de Goiás recebeu influência de portugueses e escravos africanos. Com o período do ciclo do ouro na era colonial, ocorreram as migrações internas, oriundas de Minas Gerais, Pará, Maranhão, Bahia e São Paulo (MELO-REIS *et al.*, 2006), fato este que justifica a elevada prevalência da Hb S em relação ao presente estudo.

A região Sudeste é a segunda região do Brasil que apresenta o maior índice de indivíduos portadores do fenótipo AS, AC, SC e SS (BANDEIRA *et al.*, 1999). Este fato não foi observado comparando-se os estudos relacionados na tabela 2, apesar de Silva-Filho e colaboradores (2005) terem encontrado uma alta prevalência de hemoglobinas variantes no Rio de Janeiro. Segundo Moraes e Depiant, o Espírito Santo recebeu maior influência de europeus, norte-americanos, sírios e libaneses em sua colonização (MORAES; DEPIANT, 2008), o que pode justificar uma menor prevalência de hemoglobinas variantes.

No trabalho realizado por Lisot e Silla (2004), na região Sul, observa-se uma menor prevalência para Hb SS, Hb AS e demais Hb variantes, o que pode ser explicado pela colonização da região ser representada, principalmente, por descendentes europeus (MARTINI *et al.*, 2009).

Autor	População	Amostragem	Local	HbAS	HbSS	HbAC	HbAD
Trabalho em estudo	Adulta	298	Fortaleza - CE	1,68%	-	-	0,33%
GOMES et al, 2009. BARROS;	Crianças e adultos	112.225	Fortaleza - CE	1,65%	0,001%	0,30%	0,03%
ALMEIDA; COELHO, 2006	Adulta	2.997	Recife - PE	7,61%	0,20%	1,57%	-
NASCIMENTO, 2005.	Crianças e adultos	1.537	Salvador - BA	10,60%	0,60%	3,97%	0,26%
CARDOSO et al., 2010.	Adulta	204	Goiânia - GO	4,40%	-	1,0%	-
MORAES; DEPIANT, 2008.	Adulta	150	Vitória - ES	1,33%	-	0,7%	-
ORLANDO et al., 2000.	Crianças e adultos	264	Bragança Paulista - SP	0,76%	-	1,52%	0,05%
SILVA-FILHO et al, 2005.	Adulta	2.190	Rio de Janeiro - RJ	3,2%	0,05%	0,4%	0,05%
LISOT; SILLA, 2004	Adulta	864	Caxias do Sul - RS	0,99%	-	0,16%	-

Tabela 2- Prevalência de hemoglobinas variantes em estudos realizados no Brasil.

Levando-se em conta a extensão de nosso país, a miscigenação racial e a prevalência das hemoglobinas variantes demonstrada no presente estudo, é necessária a expansão dos centros de triagem para detecção de hemoglobinopatias e de programas em níveis educacionais com a finalidade de permitir um melhor conhecimento sobre esse grupo de doenças genéticas (ANVISA, 2002).

## CONCLUSÃO

O estudo mostrou que os valores médios para os parâmetros hematológicos foram normais nos portadores de hemoglobinas variantes. O perfil do cromatograma foi caracterizado pela presença de Hb S na forma heterozigótica e da Hb D- Los Angeles também na forma heterozigótica. A prevalência das hemoglobinas variantes na população estudada foi de 2,01%, distribuídos em dois diferentes genótipos: Hb AS (1,68%) e Hb AD- Los Angeles (0,33%).

## REFERÊNCIAS

- ADORNO, E. V.; COUTO, F. D.; MOURA NETO, J. P.; MENEZES, J. F.; RÊGO, M.; REIS, M. G.; GONÇALVES, M. S.** Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, 2005.
- ANGULO, I. L.; PICADO, S. B. R.** Hemoglobina C em homozigose e interação com talassemia beta. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 31, n. 6, 2009.
- ANVISA.** Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília, 2002.
- BANDEIRA, F. M.; LEAL, M. C.; SOUZA, R. R.; FURTADO, V. C.; GOMES, Y. M.; MARQUES, N. M.** Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. *J. Pediatr.* Rio de Janeiro, v. 75, 1999.
- BARROS, A. K. L.; ALMEIDA, M. I. M.; COELHO, J. S.** Estudo das hemoglobinopatias diagnosticadas no laboratório municipal da saúde pública do Recife- PE. *NewsLab*, v. 74, 2006.
- BARROS, A. K. L.; ALMEIDA, M. I. M.; COELHO, J. S.** Estudo das hemoglobinopatias diagnosticadas no laboratório municipal da saúde pública do Recife- PE. *NewsLab*, v. 74, 2006.
- BONINI-DOMINGOS, C. R.** As hemoglobinopatias e a diversidade genética da população brasileira. *Rev. Bras. Hematol. Hemoterap.*, São José do rio Preto, v. 31 n. 6, 2009.
- BONINI-DOMINGOS, C. R.** Prevenção das hemoglobinopatias no Brasil: diversidade genética e metodologia laboratorial. 1993. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, 1993.
- CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A.** A doença falciforme no Brasil. *Rev. Bras. Hematol, Hemoter.* São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, 2007.
- CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A.** A doença falciforme no Brasil. *Rev. Bras. Hematol, Hemoter.* São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, 2007.
- CARDOSO, H. C.; OLIVEIRA, J. M. D.; BASTOS, C. D. C.; LACERDA, E. D. P. S.** Prevalência de hemoglobinas variantes em estudo realizado no estado de Goiás. *Rev. Biol. Neotrop.*, v. 7, n. 1, p. 55-60, 2010.
- CHINELATO-FERNANDES, A. R.; LEONELI, G. G.; CALDERAN, P. O.; OLIVEIRA, R. B.; SILVA, W. A. J.; HIDALGO, C. A.; BONINI-DOMINGOS, C. R.** Avaliação eletroforética, cromatográfica e molecular da Hb D- Los Angeles no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* São José do Rio Preto, v. 25, n. 3, 2003.

**DINIZ, D.; GUEDES, C.** Confidencialidade, aconselhamento genético e saúde pública: um estudo de caso sobre o traço falciforme. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, 2005.

**FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F.** Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v. 32, n. 3, 2010.

**FERREIRA, L. M. B. P.; CIPOLOTTI, R.; COUTINHO, H. M..** Frequência de portadores de hemoglobinopatias em puérperas e seus recém-nascidos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 31, n. 5, 2009.

**GIRÃO, R.** A abolição no Ceará. Fortaleza: Imprensa Oficial do Ceará, Secretaria de Cultura Turismo e Desporto, 1984.

**GOMES, F. V. B. A. F.; SOLON, V. R. M.; CASTRO, A. J. M.; PITOMBEIRA, M. H. S.; CARLOS, L. M. B.** Prevalência de hemoglobinas variantes no Ceará. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA (HEMO), 2009, Florianópolis. *Anais. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 31, Supl.4, p. 17-53, 2009.

**GONÇALVES, V. F.; CARVALHO, C. M. B.; BORTOLINI, M. C.; BYDŁOWSKI, S. P.; PENA, S. D. J.** The phylogeography of African Brazilians. *Hum. Hered.*, v. 65, n. 1, 2008.

**LEONELI, G. G.; IMPERIAL, R.; MARCHI-SALVADOR, D. P.; NAOUM, P. C.; BONINI-DOMINGOS, C. R.** Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 22, n. 3, p. 396-403, 2000.

**LISOT, C. L. A.; SILLA, L. M. R.** Triagem de hemoglobinopatias em doadores de sangue de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil: prevalência em área de colonização italiana. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 6, p. 1595-1601, 2004.

**LISOT, C. L. A.; SILLA, L. M. R.** Triagem de hemoglobinopatias em doadores de sangue de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil: prevalência em área de colonização italiana. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 6, p. 1595-1601, 2004.

**MARTINI, G.; BASTOS, B. M.; SANTOS, N.; OLIVEIRA, C.; RUHLAND, L.; SILVA, P. H.; HAAS, P.** Triagem Neonatal e hemoglobinopatias em Santa Catarina, Brasil. *RBAC*, v. 41, n. 3, p. 185-189, 2009.

**MELO, L. M. S.; SIQUEIRA, F. A. M.; CONTE, A. C. F.; BONINO-DOMINGOD, C. R.** Rastreamento de hemoglobinas variantes e talassemias com associação de métodos de diagnóstico. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v. 30, n. 1, 2008.

**MELO-REIS, P. R. D.; NAOUM, P. C.; DINIZ-FILHO, J. A. F.; DIAS-PENNA, K. G. B.; MESQUITA, M. M. D.; BALESTRA, F. A.; TERNES, Y. M. F.; MASCARENHAS, C. D. C.; CHEN, L. C.** Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes no estado de Goiás, Brasil. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, v. 42, n. 6, p. 425-430, 2006.

**MORAES, E. A.; DEPIANT, J. B.** Triagem da hemoglobina S em pacientes atendidos pelo Marcos Daniel Laboratório em Vitória, ES. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v. 30, n. 2, 2008.

**MURAO, M.; FERRAZ, M. H. C.** Traço falciforme: heterozigose para hemoglobina S. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, 2007.

**NASCIMENTO, M. L. P.** O Diagnóstico das Hemoglobinopatias e Beta/Talasseмии através de Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HPLC). *NewsLab*, v. 69, 2005.

**ORLANDO, G. M.; NAOUM, P. C.; SIQUEIRA, F. A. M.; BONINI-DOMINGOS, C. R.** Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies in different population groups. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 22, n. 2, p. 111-121, 2000.

**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, 2003.

**SILVA-FILHO, I.; GONÇALVES, M. S.; ADÔRNO, E. V.; CAMPOS, D. P.; FLEURY, M. K.** Screening of abnormal haemoglobin and the evaluation of oxidative degeneration of haemoglobin among workers with the sickle cell trait (HbAS), exposed to occupational hazards. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 27, n. 3, p. 183-187, 2005.