

BC/20005

IB/80572



UNICAMP

T/UNICAMP

T235_v

SECRETARIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
DO IB

ROSA CHELMINSKY TEIXEIRA

" VIABILIDADE E EFICIÊNCIA DE UM PROGRAMA DE HEMOGLOBINOPATIAS
HEREDITÁRIAS EM UMA COMUNIDADE BRASILEIRA (ARARAS, SP) ABORDADA
A PARTIR DAS GESTANTES. "

Tese apresentada ao Curso de Pós-
graduação em Genética do Instituto
de Biologia da Universidade
Estadual de Campinas, para
obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Orientador: Prof. Dr. ANTONIO SÉRGIO RAMALHO

CAMPINAS - SP

1993

Este exemplar corresponde à redação final da tese defendida pelo (a) candidato (a) <i>Rosa Chelminsky Teixeira</i>

e aprovada pela Comissão Julgadora.

Antonio Sérgio Ramalho

UNIDADE	IB
N.º CHAMADA:	T/219
	T235v
	20005
	261193
	X
VALOR	CR\$ 800,00
DATA	12/11/93
N.º DO EMPL	45056 -e

Orientador: Prof.Dr.Antonio Sérgio Ramalho

Professor Nível Titular do
Departamento de Genética Médica
da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual
de Campinas.

Ao Prof. Dr. ANTONIO SÉRGIO RAMALHO, agradeço
o estímulo e apoio que tornaram possível a
concretização de um ideal.

Ao **BERNARDO E SIMONA**, meus pais, com quem aprendi a procurar o Conhecimento.

Ao **PAULO ADOLPHO E ANDREA**, esposo e filha, pela compreensão e carinho com que sempre me incentivaram.

Dedico este trabalho à cidade de **ARARAS**, que tem se destacado por seu pioneirismo, na esperança de que o exemplo frutifique e outras comunidades sejam beneficiadas com programas desta natureza.

Dedico este trabalho à cidade de **ARARAS**, que tem se destacado por seu pioneirismo, na esperança de que o exemplo frutifique e outras comunidades sejam beneficiadas com programas desta natureza.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza, DD. Secretário de Saúde do Estado de São Paulo, pela análise minuciosa da tese e pelas sugestões apresentadas;

Aos Exmos. Prefeitos Municipais de Araras, Dr. Valdemir Gesuino Zuntini e Dr. Pedro Eliseu Sobrinho, que tornaram possível a implantação de um Núcleo de Genética no Município de Araras;

Aos Dr. Nelson Salomé, Dra. Maria Lúcia Teixeira de Moraes, Dr. Alcides Franco de Oliveira, Dr. Paulo Cesar Maitto, DD. Secretários de Saúde do Município de Araras, pela valiosa colaboração prestada a este trabalho;

À Profa. Olga A. Natal Eliseu, DD. Secretária da Promoção Social do Município de Araras, pelo interesse no desenvolvimento deste trabalho;

À Profa. Dra. Yoko Bomura Rosato, Coordenadora da Sub-Comissão de Pós-Graduação em Genética do Instituto de Biologia da UNICAMP, pela análise prévia deste trabalho e pelas sugestões apresentadas;

À Profa. Dra. Christine Hackel, Professora do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pela análise prévia deste trabalho e pelas sugestões apresentadas;

À Fundação Herminio Ometto, que colocou à nossa disposição os recursos técnicos do Laboratório de Genética, das Faculdades de Ciências Biológicas e de Enfermagem e Obstetricia de Araras;

À Maternidade Marina Crespi da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araras, que muito contribuiu nesta pesquisa;

Aos Laboratórios de Análises Clínicas: São Lucas, ABEL, MED-LAB, Hospital São Luiz da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araras e da Prefeitura Municipal de Araras, pelo encaminhamento dos pacientes;

Ao Corpo de Enfermagem da Secretaria Municipal de Saúde de Araras e ao Serviço Social da Secretaria Municipal de Promoção Social de Araras, pela sua grande colaboração;

Ao Prof. Dr. Bernardo Beiguelman, que, orientando a minha tese de mestrado, abriu-me as portas à pós-graduação;

Às Biomédicas: Elaine Ferreira da Silva Brambilla, Ana Beatriz Link Pinto, Andrea Michielin Della Coletta pela valiosa colaboração técnica prestada;

À Bióloga Elza M. Kimura do Setor de Hematologia do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP por suas oportunas sugestões e auxílio prestado;

À Farmaceutica Bioquímica Célia F.O.Scanavini e demais funcionários do Laboratório de Análises Clínicas da Prefeitura Municipal de Araras pela valiosa cooperação;

À Sra. Maria Luiza Godoy M.Ferreira, Chefe de Divisão de Promoção Social, pelo estímulo e participação constante neste trabalho;

Ao Dr. Alcides Franco de Oliveira, pelo inestimável apoio prestado na implantação do Núcleo de Genética em Araras;

Às enfermeiras Lucia Regina Mazon Rocha e Elizabete Malavazi, por sua dedicação e empenho;

Ao Dr. Pedro Pessotto Filho, pela valiosa divulgação e apoio ao trabalho realizado;

À Dra. Carmen Silvia Bertuzzo Martins, Profa. Assistente Doutora do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP que diligentemente atendeu os pacientes a ela encaminhados;

Ao Psicólogo Roberto B.de Paiva e Silva, que gentilmente digitou em programa de computador alguns dados da tese;

Aos médicos dos quadros da Secretaria Municipal de Saúde de Araras, pela grande colaboração prestada;

Ao Prof. Dr. Aquiles Eugénico Piedrabuena por sua participação muito importante em minha vida profissional;

À Profa. Dra. Ione M.R. Moraes por sua amizade e incentivo;

À Profa. Maria Ignez Orzari pela atenção e trabalho datilográfico;

Aos funcionários e alunos da Faculdade de Ciências Biológicas e de Enfermagem e Obstetrícia de Araras pela colaboração;

Aos Docentes e funcionários do Departamento de Genética e Evolução do Instituto de Biologia da UNICAMP pela atenção e incentivo;

Aos Docentes, funcionários e amigos do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pela cooperação e amizade;

Aos Docentes e colegas da Pós-graduação por estes anos de convívio e aprendizado;

A todos os que, embora não nomeados, colaboraram para a realização deste trabalho, a certeza da minha gratidão.

I N D I C E

	Pag.
I - INTRODUÇÃO	01
I.1 - As hemoglobinopatias hereditárias como problema de Saúde Pública no Brasil.....	02
I.2 - Os programas de triagem populacional das hemoglobinopatias.....	09
I.3 - A triagem de hemoglobinopatias em gestantes..	14
II - OBJETIVOS	19
III - CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
IV - RESULTADOS	30
V - DISCUSSÃO	55
VI - CONCLUSÕES	77
VII - RESUMO	80
VIII - SUMMARY	83
IX - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
X - ANEXOS	103

I - INTRODUÇÃO

I - 1 - AS HEMOGLOBINOPATIAS HEREDITÁRIAS COMO PROBLEMA DE
SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL.

As hemoglobinopatias são as doenças hereditárias de maior prevalência em populações brasileiras, assumindo algumas delas, como a anemia falciforme e a talassemia beta, importância a nível de Saúde Pública. A relevância médica e a alta frequência dessas condições clínicas em nosso meio têm sido ressaltadas por diversos autores (Tondo e Salzano, 1962; Araújo, 1965; 1971; César et al., 1974; Beiguelman, 1977; Ramalho, 1979; 1986a; Hutz 1981; Salzano e Tondo, 1982; Naoum et al., 1984; 1986; 1987; 1989; Zago e Costa, 1985; Ruiz, 1986; entre muitos outros).

É curioso mencionar, no entanto, que os primeiros estudos sobre o traço falciforme e a anemia falciforme no Brasil tiveram início já nas décadas de 40 e 50 (Mendonça, 1942; Castro, 1944; Hermeto e Pena-Sobrinho, 1945; Silva, 1945; Accioly, 1947; Boturão e Boturão, 1947; Costa, 1949; Azevedo et al., 1950), tendo Accioly (1947) apresentado, no mesmo ano que o norte-americano Neel, a hipótese de que o traço falciforme é o estado heterozigótico de um gene que, em homozigose, condiciona o aparecimento da anemia falciforme. Já os estudos populacionais a respeito da talassemia beta tiveram início bem mais tarde no Brasil, a partir da década de 70 (Ramalho, 1975; 1976; 1979; Zago et al., 1981; Freitas e Rocha, 1983).

Considerando-se apenas a incidência anual de portadores das formas mais graves de hemoglobinopatias, acompanhadas de anemias hemolíticas crônicas, incuráveis e frequentemente fatais na infância, verifica-se no Brasil uma

cifra da ordem de 3000 indivíduos (WHO, 1985; Ramalho, 1988). Tal incidência é, praticamente, o triplo da observada nos E.U.A. e cerca de dez vezes maior do que a verificada na Itália, países esses que mantêm programas populacionais de controle das hemoglobinopatias (WHO, 1985). Além disso, incorporando-se às estatísticas brasileiras as hemoglobinopatias menos graves, embora clinicamente significativas, como é o caso da talassemia minor, por exemplo, tal frequência é consideravelmente aumentada, já que essa última condição afeta cerca de 1% dos caucasóides dos Estados do Sul e do Sudeste do Brasil (Ramalho, 1976; Zago et al, 1981; Freitas e Rocha, 1983). Estima-se a existência de mais de um milhão e quinhentos mil portadores da talassemia minor no Brasil (Naoum et al, 1989).

É importante esclarecer, no entanto, que embora existam centenas de hemoglobinopatias estruturais e dezenas de hemoglobinopatias por deficiência de síntese ou talassemias (Weatherall et al, 1989), são quatro as hemoglobinopatias de alta frequência em populações brasileiras: a hemoglobina S, a hemoglobina C, a talassemia alfa e a talassemia beta. Não obstante esse fato, outras hemoglobinopatias menos frequentes, embora não constituam um problema de Saúde Pública entre nós, podem ser muito importantes para alguns indivíduos e suas famílias. Assim, por exemplo, as hemoglobinas instáveis, as hemoglobinas M e as hemoglobinas com aumento da afinidade pelo oxigênio podem ser causas importantes, respectivamente, de anemia hemolítica, cianose e policitemia (Winslow e Anderson, 1983).

A talassemia alfa, embora seja a hemoglobinopatia hereditária mais frequente no Brasil, afetando

cerca de 25% dos negróides (Sonati et al, 1991), apresenta, na forma em que ocorre em nosso meio (talassemia alfa +) pequeno significado clínico, sendo mais importante como fator modificador das outras hemoglobinopatias. Assim sendo, cabe à hemoglobina S, à talassemia beta e à hemoglobina C a maior relevância médica em populações brasileiras.

As hemoglobinas S e C constituem problema de importância praticamente nacional, uma vez que afetam primordialmente a fração negróide das populações brasileiras. Na forma heterozigótica, elas são encontradas em cerca de 6% e 1%, respectivamente, dos negróides (Ramalho, 1986a). Na forma homozigótica, elas são responsabilizadas por anemias hemolíticas crônicas (anemia falciforme e doença da hemoglobina C, respectivamente), o mesmo acontecendo com a interação entre ambas (hemoglobinopatia SC). Embora a doença da hemoglobina C e a hemoglobinopatia SC geralmente apresentem em nosso meio uma gravidade moderada (Zago et al, 1983; Gomes e Ramalho, 1989), a anemia falciforme frequentemente expressa-se de forma grave em nosso país (Hutz, 1981; Zago et al, 1983; Ramalho, 1986a; Ruiz, 1986, entre outros). Na verdade, são reconhecidos atualmente vários fatores genéticos, geográficos, alimentares e sócio-econômicos relacionados à grande variabilidade clínica da anemia falciforme (Serjeant, 1985; Powars et al, 1990; Hebbel, 1991). Dentre eles, merecem destaque os haplótipos de DNA e a concomitância com a talassemia alfa, que são considerados como os principais moduladores de gravidade da anemia falciforme (Powars et al, 1990). Nunca seria demais recordar que as síndromes falciformes caracterizam-se pela anemia hemolítica crônica,

acompanhada de importantes fenômenos vaso-oclusivos, que ocasionam dor, infarto e necrose em diversos órgãos.

A análise de DNA de paulistas com a anemia falciforme revelou a predominância do haplótipo Bantu ou CAR, associado a uma forma clínica mais severa da doença (Costa et al, 1992; Zago et al, 1992). Ao contrário do que ocorre nos EUA e na Jamaica, onde predomina o haplótipo Benin associado a uma forma mais branda da anemia falciforme, o haplótipo Bantu foi observado em mais de 60% dos cromossomos dos pacientes paulistas. Já em pacientes de Salvador, BA, Costa et al (1992) constataram uma predominância do haplótipo Benin. Tanto no estudo realizado em Ribeirão Preto, SP (Zago et al, 1992), quanto no realizado em Campinas e Salvador (Costa et al, 1992), o haplótipo Senegal, associado a uma forma ainda mais benigna da doença, foi irrelevante. Essas diferenças de distribuição dos haplótipos, decorrentes de diferentes padrões do tráfico de escravos, explicam as diferenças regionais na evolução clínica da anemia falciforme.

Já a talassemia beta representa um problema de importância regional, sendo frequente nos Estados de São Paulo e do Rio Grande do Sul e, provavelmente, em outras regiões que também receberam maciços contingentes de imigrantes oriundos da Itália e de outros países mediterrâneos. Estudos realizados em populações de grandes centros urbanos, como Campinas, SP. (Ramalho, 1976; 1979), Ribeirão Preto, SP (Zago et al, 1981) e Porto Alegre, RS (Freitas e Rocha, 1983) constataram prevalências de heterozigotos da talassemia beta em torno de 1%, sobretudo entre caucasóides.

A frequência da talassemia beta deve atingir, no entanto, valores ainda mais expressivos naquelas comunidades brasileiras de origem italiana que, por razões diversas, permaneceram mais refratárias à miscigenação. De fato, investigações realizadas entre paulistas descendentes não miscigenados de italianos encontraram prevalências de talassêmicos beta heterozigotos em torno de 6,4% (Ramalho, 1976; 1979). Embora esses heterozigotos geralmente manifestem em nosso meio uma anemia hipocrômica e microcítica leve ou moderada, conhecida por talassemia minor (Ramalho et al, 1985), os homozigotos manifestam uma anemia hemolítica geralmente grave (talassemia major) ou, mais raramente, de intensidade moderada (talassemia intermédia) (Zago et al, 1981; Costa et al, 1991). Na verdade, os estudos recentes de Genética Molecular têm demonstrado que a talassemia beta é uma entidade genética heterogênea, podendo ser causada por cerca de 135 tipos diferentes de mutações (Huisman, 1992). A investigação das bases moleculares da talassemia beta no Brasil tem revelado a preponderância de mutações associadas a manifestações clínicas mais intensas, como é o caso, por exemplo, das mutações Beta-Zero-39 e Beta-IVS1 -110 (Costa et al, 1990; Martins et al, 1991). Martins (1993), estudando portadores de talassemia minor da região de Campinas, verificou que as mutações Beta-zero-39, Beta-IVS1-110, Beta-IVS1-6 e Beta-IVS1-1, são responsáveis juntas por cerca de 97% dos casos dessa hemoglobinopatia na população.

Essa heterogeneidade molecular da talassemia beta explica a heterogeneidade clínica dessa hemoglobinopatia,

reconhecida há muito tempo. De fato, enquanto algumas mutações como a Beta-zero-39 e a Beta IVSI-1, suprimem a síntese das cadeias beta da hemoglobina A, outras determinam uma deficiência parcial severa (ex: Beta IVSI-110) ou leve (ex: Beta IVSI-6) da síntese dessas cadeias. De um modo geral, os homozigotos manifestam uma anemia hemolítica severa, que exige transfusões sanguíneas repetidas (talassemia major) ou, mais raramente, uma anemia moderada, que não requer transfusões frequentes (talassemia intermédia). Já os heterozigotos, portadores do traço talassêmico beta ou talassemia minor, geralmente alternam períodos assintomáticos com períodos de anemia hipocrômica e microcítica, desacompanhada de hemólise (Ramalho, 1986a).

**I . 2. - OS PROGRAMAS DE TRIAGEM POPULACIONAL DAS
HEMOGLOBINOPATIAS**

A alta frequência de heterozigotos e a gravidade clínica dos homozigotos sempre encorajaram os programas de triagem populacional das hemoglobinopatias hereditárias. O objetivo básico desses programas, evidentemente, é a identificação dos heterozigotos e a sua orientação médica e reprodutiva.

As peculiaridades das populações brasileiras, que permitem a coexistência em um mesmo território de polimorfismos genéticos limitados a grupos étnicos diversos (Beiguelman, 1977), determinam, no caso das hemoglobinopatias, algumas situações interessantes. No Estado de São Paulo, por exemplo, coexistem milhares de heterozigotos com os traços de hemoglobina S, hemoglobina C e talassemia beta (Ramalho, 1986a). Embora esses heterozigotos sejam normalmente assintomáticos ou oligossintomáticos, do casamento deles entre si podem nascer portadores de seis tipos de hemoglobinopatias. Dentre essas, três (doença da hemoglobina C, hemoglobinopatia SC e C/beta-talassemia) geralmente determinam manifestações hemolíticas moderadas, mas as outras três (anemia falciforme, talassemia major e S/beta talassemia) podem determinar alterações hemolíticas graves. Considerando-se que todas essas hemoglobinopatias ainda dispõem de terapêutica meramente paliativa, parece desnecessário enfatizar a importância do reconhecimento sistemático dos heterozigotos para fins de orientação genética.

Os primeiros programas de triagem da talassemia beta foram implantados na Itália ainda na década de 40

(Silvestroni e Bianco, 1959; 1975) e em Chipre nos fins da década de 60 (Angastiniotis et al, 1986). Já os programas de triagem da hemoglobina S tiveram início um pouco mais tarde, na década de 70, nos E.U.A. (Nora e Fraser, 1985; Bowman, 1991). Muitas vezes amparados por leis estaduais, esses primeiros programas norte-americanos de triagem de hemoglobina S foram muitas vezes mal elaborados e mal conduzidos, fornecendo uma lição de como não legislar a respeito da triagem genética (Reilly, 1977). Como será discutido mais adiante, as principais falhas desses programas iniciais foram a obrigatoriedade da triagem, as suas conotações raciais e a confusão entre traço falciforme e anemia falciforme.

As pretensões eugênicas desses primeiros programas populacionais de triagem das hemoglobinopatias, que visavam obter um decréscimo significativo da incidência de homozigotos, podem ser hoje consideradas ingênuas. Realmente, as avaliações desses primeiros programas, realizadas tanto na Itália (Barrai e Vullo, 1980), quanto na Grécia (Stamatoyannopoulos, 1974), em Chipre (Angastimotis et al, 1986) e nos E.U.A. (Bowman, 1991 ; Loader et al, 1991) demonstraram que, embora efetivos em seus objetivos médicos e educacionais, eles falharam em seus objetivos eugênicos.

O desenvolvimento de técnicas de diagnóstico pré-natal das hemoglobinopatias trouxe novas perspectivas aos objetivos preventivos dos programas de triagem populacional (Modell, 1990). Nessa nova fase, programas de prevenção da talassemia desenvolvidos na Itália, na Grécia e em Chipre (Angastiniotis et al, 1986; Kuliev, 1986; Cao et al, 1989) e de prevenção da anemia falciforme desenvolvido em Cuba (Svarch et

al, 1991) conseguiram uma diminuição significativa da incidência de homozigotos. Já nos E.U.A., Loader e colaboradores (1991) constataram uma baixa eficiência eugênica em um programa desenvolvido em Rochester, principalmente no que diz respeito à anemia falciforme.

Deixando de lado os aspectos eugênicos, que fogem das finalidades do presente trabalho, é interessante ressaltar os objetivos médicos, educacionais e de orientação genética dos programas de triagem populacional das hemoglobinopatias. É muito importante, no entanto, deixar claro desde já que os objetivos preventivos de um programa dessa natureza não se identificam necessariamente com objetivos de natureza eugênica. Assim, por exemplo, a orientação genética fornecida a um casal de heterozigotos visa não apenas conscientizá-los do risco de gerar uma criança homozigota, como também da importância do diagnóstico precoce da hemoglobinopatia. Caso esse casal decida ter uma criança, se ela for levada logo ao serviço médico para a realização do diagnóstico laboratorial, um importante objetivo preventivo da orientação genética foi atingido, pois a instituição de uma terapêutica precoce para a sua eventual hemoglobinopatia irá melhorar sensivelmente o seu prognóstico e a sua qualidade de vida (Vichinsky et al, 1988). A orientação genético-clínica fornecida aos heterozigotos, submetidos voluntariamente ao processo de triagem, deve ater-se aos seus aspectos assistenciais, conscientizando-os de todas as implicações de sua condição hereditária. Cuidados devem ser tomados, no entanto, para evitar qualquer conotação racial e para não alarmá-los desnecessariamente com a falsa idéia de doença

(Greenberg, 1970; Lappé et al, 1972; Nalbandian, 1972; Ramalho, 1986a; Modell, 1990; Bowman, 1991; Marteau et al, 1992).

Por outro lado, algumas orientações em termos de cuidados individuais também devem ser fornecidas aos heterozigotos, pois os mesmos, embora normalmente assintomáticos, podem manifestar alterações clínicas em algumas situações. Assim, por exemplo, os heterozigotos com o traço de hemoglobina S ou traço falciforme podem apresentar, mesmo que excepcionalmente, alterações clínicas graves, até mesmo fatais, em situações de grande hipoxemia, acidose e desidratação. A anestesia geral, por exemplo, pode oferecer sérios riscos a esses indivíduos (Sergeant, 1974; 1985; Beiguelman, 1977, 1983; Ramalho, 1979; 1986a). Já os portadores do traço talassêmico beta podem tratar a anemia hipocrômica e microcítica (talassemia minor) com a ingestão de ácido fólico, evitando o tratamento ineficiente e potencialmente iatrogênico pelos compostos ferrosos (Weatheral, 1967; 1974; Ramalho, 1976, 1979; 1986 a, b; Beiguelman, 1977; 1983; Ramalho et al, 1985).

I. 3. - A TRIAGEM DE HEMOGLOBINOPATIAS EM GESTANTES.

Nos programas de triagem das hemoglobinopatias, as populações têm sido abordadas de diferentes formas: através de recém-nascidos, escolares, recrutas de serviço militar, doadores de sangue, gestantes, pacientes de hospitais e de centros de saúde, consanguíneos de casos-índice, etc (Ramalho, 1986a, Naoum et al, 1987). A idade mais apropriada para a realização da triagem é muito controvertida, uma vez que a faixa etária em que a população é mais acessível nem sempre é a mais apropriada para o fornecimento da orientação genética. Teoricamente, o ideal seria fornecer a orientação genética a jovens já com a maturidade suficiente para assimilá-la, mas que ainda não tivessem estabelecido vínculos reprodutivos. A idade desses jovens varia claramente entre as diferentes comunidades e em diferentes estruturas sociais, mas, segundo Serjeant (1985), ela se situa em torno dos quinze anos. Alguns estudos de avaliação dos efeitos da orientação genética, no entanto, têm demonstrado que, na prática, ela tem pouca influência na escolha do futuro cônjuge (Barrai e Vullo, 1980; Angastiniotis et al, 1986; Modell, 1990).

A triagem de hemoglobinopatias em gestantes é uma abordagem que tem sido adotada por vários autores, em diversos países. De fato, revendo apenas a literatura mais recente, é possível verificar estudos dessa natureza nos E.U.A. (Rowley et al, 1991), em Cuba (Granda et al, 1991), na Grécia (Loukopoulos, 1985), no Canadá (Scriver et al, 1984), na Itália (Tentori e Marinucci, 1983), na Inglaterra (Anionwu et al, 1988), etc. Essa "triagem pré-natal das hemoglobinopatias" foi

amplamente discutida recentemente por Bowman (1991).

Seria preferível, sem dúvida alguma, que a mulher ficasse sabendo do seu estado de portadora de uma hemoglobinopatia antes da sua primeira gestação. No entanto, muitas mulheres não consultam o médico antes que estejam grávidas. Assim sendo, como salientam Rowley e colaboradores (1991), o principal argumento para que se use a gravidez como motivo de triagem é de ordem pragmática.

A investigação das hemoglobinopatias hereditárias em gestantes, além de contribuir para a prevenção e para o tratamento de eventuais complicações gestacionais, como será visto logo adiante, ainda possibilita, através do estudo familiar dos casos-índice, o reconhecimento e o tratamento de outros portadores de hemoglobinopatias. Assim, por exemplo, o exame do marido permitirá o reconhecimento dos "casais de risco" constituídos por dois heterozigotos. Já o estudo laboratorial dos filhos das heterozigotas, inclusive dos recém-nascidos, permitirá o reconhecimento precoce de eventuais homozigotos, portadores de doenças graves, como a anemia falciforme e a talassemia major. Como salienta Ramalho (1986a), a existência de muitos homozigotos sem diagnóstico e sem tratamento médico regular é um problema muito sério nas populações brasileiras. Seria desnecessário comentar que o diagnóstico precoce é de suma importância para a orientação terapêutica dessas crianças, melhorando sensivelmente o seu prognóstico e a sua qualidade de vida.

Em contrapartida, como o aconselhamento genético só terá utilidade no planejamento de futuras gestações, ele deverá ser fornecido aos casais de risco, de preferência,

após o nascimento e a realização do exame laboratorial da criança. Já a simples orientação genética dos casais nos quais apenas um dos cônjuges é afetado por hemoglobinopatia poderá ser fornecida em qualquer época, mesmo durante a gravidez.

Como já foi comentado linhas atrás, a investigação de hemoglobinopatias hereditárias em gestantes poderá contribuir para a prevenção e para o tratamento de algumas intercorrências gestacionais. Assim, por exemplo, as heterozigotas com a talassemia menor podem apresentar agravamento da sua anemia em situações de sobrecarga para o organismo, como as representadas pela gravidez e pela lactação (Weatheral, 1967; 1974; Ramalho, 1976; 1979; 1986a, b; Beiguelman, 1977; 1983; Ramalho et al, 1985). Tal anemia pode ser tratada ou, de preferência, prevenida, pela administração de ácido fólico, o que torna o reconhecimento dessa hemoglobinopatia muito importante no período gestacional. Já as heterozigotas do gene da hemoglobina S, portadoras do traço falciforme, além das eventuais complicações frente a situações de intensa hipoxemia, acidose ou desidratação, conforme já foi mencionado anteriormente, também apresentam um maior risco de certas intercorrências gestacionais. Assim, por exemplo, a bacteriúria e a pielonefrite parecem ser mais frequentes entre essas heterozigotas (Pritchard et al, 1973; Rimer, 1976; Miller, 1983; Serjeant, 1985). Da mesma forma, casos de embolia pulmonar e de trombose já foram relatados seguindo-se à gravidez de portadoras do traço falciforme (Dinh et al, 1982).

A triagem de gestantes também encerra a possibilidade, pelo menos teórica, de detecção de portadoras de algumas hemoglobinopatias clinicamente mais significativas, como

a anemia falciforme, a doença SC, a S/Beta-talassemia, a talassemia major, a talassemia intermédia, etc., anemias hemolíticas essas que podem oferecer alto risco gestacional. Assim, por exemplo, as portadoras de síndromes falciformes podem apresentar complicações mais graves durante a gestação, incluindo hipertensão arterial, albuminúria, pré-eclâmpsia, hemorragias, anemia grave, crises dolorosas, parto prematuro e índice aumentado de morte materna por embolia, problemas cardíacos, infecções e hemorragia pós-parto (Serjeant, 1974; 1985). Embora poucas dessas pacientes cheguem a engravidar, em decorrência da alta morbidade e da alta taxa de mortalidade dessas hemoglobinopatias em nosso meio (Hutz, 1981; Hutz e Salzano, 1983; Zago et al, 1983), a melhoria das condições sócio-econômicas e do grau de atendimento médico de nossas populações têm permitido que um número cada vez maior delas atinja a idade adulta e chegue a se reproduzir (Ramalho, 1986a). De qualquer forma, considerando-se o alto risco gestacional oferecido por algumas hemoglobinopatias, é conveniente que elas sejam investigadas em gestantes brasileiras.

II - OBJETIVOS

Embora a implantação de programas de controle de hemoglobinopatias em países em desenvolvimento tenha sido recomendada pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1983) e pela Academia de Ciências do Terceiro Mundo (TWAS, 1986), a triagem sistemática de heterozigotos, para fins de orientação genético-clínica, ainda é muito restrita no Brasil, limitando-se praticamente a alguns poucos centros universitários. Ainda muito recentemente o Comitê de Prevenção e Controle das Hemoglobinopatias da Organização Mundial da Saúde, reunido em Chipre (Nicósia, abril de 1993), voltou a recomendar a implantação de programas comunitários de hemoglobinopatias na América Latina, com especial ênfase ao Brasil (Penchaszadeh, 1993).

A cidade paulista de Araras reúne condições teoricamente ideais para a realização de um programa assistencial de triagem de hemoglobinopatias a partir do estudo de gestantes. Isso porque tal cidade apresenta porte médio (87.355 habitantes, censo IBGE 1991), conta com um contingente apreciável de negróides e de descendentes de italianos, possui uma única maternidade e centraliza os atendimentos pré-natais em cinco Postos de Saúde Municipais, e em alguns poucos serviços particulares. Além disso, as Faculdades de Ciências Biológicas e de Enfermagem e Obstetricia de Araras contam com uma Disciplina de Genética, apta a realizar a investigação laboratorial e a orientação genética dos portadores das hemoglobinopatias mais frequentes em nosso meio, contando ainda com um Hospital

Universitário em implantação.

É importante ressaltar, no entanto, que tal programa deve estar voltado, pelo menos de início, para os aspectos médico-assistenciais do problema, visando a identificação de portadores de hemoglobinopatias na população, o tratamento dos doentes e a orientação genética dos heterozigotos. Os objetivos eugênicos teriam importância apenas secundária, uma vez que o diagnóstico pré-natal das hemoglobinopatias ainda encontra em nosso país o sério empecilho da falta de amparo legal para a interrupção da gestação nos casos considerados clinicamente graves.

A eficiência de um programa de triagem das hemoglobinopatias irá depender, evidentemente, da receptividade da população a estudos dessa natureza. Como esta depende de fatores sócio-econômicos extremamente complexos, é imprescindível que se investigue a viabilidade do programa em uma comunidade brasileira, uma vez que, por um princípio ético, as pessoas são convidadas a participar voluntariamente do mesmo. De fato, como comenta com muita propriedade Bowman (1991), os programas populacionais, ao serem concebidos teoricamente, muitas vezes admitem um mundo ideal. Na prática, no entanto, eles são desenvolvidos em um mundo real, muito diferente.

O presente trabalho tem justamente por objetivo investigar a viabilidade e a eficiência de um programa populacional de triagem das hemoglobinopatias hereditárias, desenvolvido em nosso meio a partir do estudo de gestantes.

Aproveitando-se a oportunidade, serão investigados alguns outros aspectos de interesse médico das

hemoglobinopatias. Assim, por exemplo, embora se saiba que a talassemia minor é uma causa importante de anemia hipocrômica e microcítica leve ou moderada na população paulista (Ramalho et al, 1985), ainda não se conhece o seu grau de participação dentre as causas de anemia da gravidez em nosso meio.

É importante ressaltar, por outro lado, que este trabalho também tem por objetivo a implantação de um "Programa Comunitário de Saúde Pública em Hemoglobinopatias Hereditárias" na cidade de Araras, de forma que os doentes, os heterozigotos e os casais de risco possam ser diagnosticados e orientados no próprio município onde residem. Espera-se, portanto que a pesquisa deixe um benefício permanente para a população da cidade onde foi realizada.

III - CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram examinadas, em um período de 39 meses (setembro/1988 a dezembro/1991) 2.209 gestantes da cidade de Araras, SP. Dentre essas, 1.478 realizaram o seu seguimento pré-natal no Ambulatório de 5 Postos de Saúde Municipais e 731 em 4 clínicas particulares da cidade.

De acordo com o estabelecido pelos artigos 122 a 130 do capítulo XII (Pesquisa Médica) do Código de Ética Médica do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP, 1988), as gestantes participaram voluntariamente da pesquisa, após esclarecimento a respeito dos seus objetivos. A pesquisa visou a proteção da Saúde Pública da comunidade, sem qualquer conotação financeira (todos os exames foram realizados gratuitamente), política, racial ou eugênica. Todos os indivíduos examinados receberam os resultados dos exames e, sempre que necessário, o tratamento médico e a orientação genética.

De cada gestante examinada foi colhida, mediante a utilização de seringa e agulha descartáveis, uma amostra de 5 ml de sangue venoso, utilizando-se o EDTA como anticoagulante, para a realização dos seguintes exames laboratoriais recomendados por Ramalho (1986a) para a investigação de hemoglobinopatias:

- 1 - hemograma, com índices hematimétricos (V C M e H C M) e estudo da morfologia da série vermelha no esfregaço sanguíneo;
- 2 - eletroforese de hemoglobinas em fitas de acetato de celulose, pH alcalino (tampão tris-glicina, pH 9, 1);

- 3 - teste simplificado de resistência globular osmótica (solução de Na Cl a 0,4%);
- 4 - confirmação da hemoglobina S por teste de solubilidade;
- 5 - confirmação da talassemia minor pela dosagem da fração hemoglobina A2 por eluição;
- 6 - confirmação da hemoglobina fetal pelo teste da desnaturação alcalina;

Esses exames foram realizados no Laboratório de Genética das Faculdades de Ciências Biológicas e Enfermagem e Obstetrícia de Araras. Os casos cujo diagnóstico não pode ser estabelecido por intermédio dessa metodologia básica tiveram uma amostra de sangue enviada ao Serviço de Hematologia do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP e/ou ao Laboratório de DNA do Hemocentro da UNICAMP, para a realização de exames especializados.

Cada gestante detectada como portadora de hemoglobinopatia foi convidada a trazer para exame o seu marido, os seus filhos, inclusive a criança a nascer, e outros parentes consanguíneos.

As pessoas que procuraram espontaneamente o programa ou que a êle foram encaminhadas por médicos da cidade também foram examinadas, independentemente de serem parentes de gestantes. Em todas essas pessoas foram realizados os mesmos exames mencionados acima.

O contato com as gestantes diagnosticadas como portadoras de hemoglobinopatias foi feito através dos serviços de enfermagem e de assistência social dos Postos de Saúde, das

clínicas particulares e dos médicos assistentes, bem como por contato telefônico, carta enviada pelo correio ou visita domiciliar.

Sempre que necessário, foi fornecido o tratamento médico e a orientação genética. Nos casais de risco, constituídos por dois heterozigotos, o aconselhamento genético foi realizado após o término da gestação e o exame da criança recém-nascida, recomendando-se sempre que esse último fosse realizado até os seis meses de idade (um ou dois meses no caso de hemoglobina S ou C, e seis meses no caso de talassemia menor).

Embora a coleta de dados referentes às gestantes tenha sido encerrada em dezembro de 1991, a coleta dos dados da tese foi encerrada em dezembro de 1992 (51 meses), aguardando-se a realização do exame laboratorial dos filhos recém-nascidos.

Com os resultados obtidos foram calculados alguns indicadores da viabilidade e da eficiência do programa, ou seja:

- 1 - taxa de aceitação e de recusa dos exames pelas gestantes;
- 2 - índice de positividade das hemoglobinopatias hereditárias nas gestantes;
- 3 - porcentagem de gestantes com hemoglobinopatias que trouxeram o marido para exame;

- 4 - porcentagem de gestantes com hemoglobinopatias que trouxeram a criança recém-nascida para exame;
- 5 - porcentagem de gestantes com hemoglobinopatias que trouxeram outros filhos para exame;
- 6 - porcentagem de gestantes com hemoglobinopatias que trouxeram outros parentes para exame;
- 7 - número de pessoas examinadas a partir das gestantes e índice de positividade das hemoglobinopatias hereditárias nesse grupo de pessoas;
- 8 - índice de triagem das gestantes portadoras de hemoglobinopatias, ou seja, número médio de pessoas examinadas a partir de cada gestante detectada como portadora de hemoglobinopatia hereditária;
- 9 - número de pessoas que procuraram espontaneamente o programa ou que foram a ele encaminhados e índice de positividade das hemoglobinopatias hereditárias nesse grupo;
- 10 - porcentagem da população de Araras examinada em 51 meses;
- 11 - número de "casais de risco" detectados pelo programa;

- 12 - número de doentes detectados pelo programa;
- 13 - frequência das hemoglobinopatias na amostra examinada;
- 14 - índice de positividade das hemoglobinopatias na casuística total examinada;
- 15 - índice de conhecimento prévio sobre a condição de portadora de hemoglobinopatia hereditária entre as gestantes;
- 16 - índice de conhecimento prévio do diagnóstico entre os doentes.
- 17 - distribuição dos traços hemoglobínicos de acordo com o sexo e a idade.
- 18 - taxa de aceitação da orientação genética.

Para evitar qualquer viés (associação casual e não causal) no estudo da importância da talassemia minor na determinação de anemia gravídica em nosso meio, comparou-se a incidência dessa hemoglobinopatia entre gestantes anêmicas e não anêmicas. Considerando-se a hemodiluição que ocorre normalmente na gravidez, classificou-se como anêmica, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde, a gestante com menos de 11,0 g/dl de concentração de hemoglobina (WHO, 1968; Tedesco, 1988).

Embora não haja na literatura nenhuma referência à relação entre o traço falciforme e o traço da

hemoglobina C e a anemia da gravidez, comparou-se também a frequência dessas heterozigotas entre as gestantes anêmicas e não-anêmicas.

As análises estatísticas foram realizadas por microcomputador, fazendo-se uso do programa Microstat (Ecosoft Inc., 1984), para a comparação de proporções pelo teste do χ^2 ou, quando indicado, pelo teste exato de Fisher. Considerou-se 5% como nível de significância.

IV - RESULTADOS

Tendo em vista a diferença do nível sócio-econômico das gestantes seguidas nos Postos de Saúde Municipais e nas clínicas particulares, julgou-se conveniente analisar separadamente os resultados observados nos dois grupos. Evidentemente, os indivíduos que procuraram espontaneamente o programa ou que foram a ele encaminhados por médicos de Araras foram analisados em um grupo à parte, embora os três grupos tenham sido somados para a análise dos resultados globais do programa.

Os resultados apresentados a seguir estão separados de acordo com os objetivos da tese:

A - Indicadores da viabilidade e da eficiência do programa

1 - Taxa de aceitação e de recusa dos exames pelas gestantes.

Tanto entre as gestantes atendidas nos Postos de Saúde Municipais quanto entre as atendidas nas clínicas particulares, não houve recusa à realização dos exames. Essas pacientes encararam a investigação de hemoglobinopatias hereditárias como uma complementação do hemograma realizado rotineiramente no pré-natal.

Usando sua própria verbalização, "um exame a mais para investigar anemia" e que lhes traria benefícios.

2 - Índice de positividade das hemoglobinopatias hereditárias nas gestantes.

Conforme é possível observar na tabela I foram detectadas entre as gestantes apenas portadoras heterozigotas do traço falciforme (AS), do traço de hemoglobina C (AC) e do traço de talassemia beta, talassemia minor (AT), não se diagnosticando portadoras de anemias hemolíticas crônicas. Como dado complementar, que foge aos objetivos de Saúde Pública do presente trabalho, foram detectados 4 casos com diagnóstico presuntivo de persistência hereditária de hemoglobina fetal, que estão sendo encaminhados à UNICAMP para investigação hematológica e eventual análise do DNA

TABELA I - Traços hemoglobínicos diagnosticados na amostra de gestantes.

Traços Grupos	AS		AC		AT		Total	
Postos de Saúde (N = 1.478)	41	2,8%	7	0,4%	6	0,4%	54	3,6%
Clínicas Particulares (N = 731)	11	1,5%	2	0,3%	13	1,7%	26	3,5%
Total (N = 2.209)	52	2,4%	9	0,4%	19	0,8%	80	3,6%

Os índices de positividade dos traços hemoglobínicos entre as gestantes foram, portanto:

Postos de Saúde = 54/1478 = ou 3,6%
 Clínicas Particulares = 26/731 = ou 3,5%
 Total = 80/2209 = ou 3,6%

3 - Porcentagem de gestantes com hemoglobinopatias que trouxeram o marido para exame.

Postos de Saúde	=	35/54	=	ou 64,8%
Clínicas Particulares	=	10/26	=	ou 38,4%
Total	=	45/80	=	ou 56,2%

Dentre as gestantes atendidas nos postos de saúde, 7 não coabitavam com os seus parceiros sexuais. Tal fato não foi observado entre as gestantes atendidas em clínicas particulares.

4 - Porcentagem de gestantes com hemoglobinopatias que trouxeram a criança recém-nascida para exame

Postos de Saúde	=	40/54	=	ou 74,0%
Clínicas Particulares	=	20/26	=	ou 76,9%
Total	=	60/80	=	ou 75,0%

Observação:

O termo "recém-nascida" é usado aqui para designar a criança que estava sendo gerada durante a realização do exame pré-natal, embora algumas tivessem sido examinadas aos 6 meses de idade.

Na tabela II são relacionadas as causas da impossibilidade de exame da criança recém-nascida.

TABELA II - Causas do impedimento do exame da criança recém-nascida.

Causas	Postos de Saúde	Clínicas Particulares	Total
Recusa ao Exame	1	2	3
Mudança de Cidade	5	2	7
Abortamento	3	2	5
Natimortalidade	4	-	4
Morte Pós-Natal	1	-	1
Total	14	6	20

5 - Porcentagem de gestantes com hemoglobinopatias que trouxeram outros filhos para exame.

A existência de outros filhos além da criança em gestação, foi observada em 28 portadoras de traços hemoglobínicos atendidas nos Postos de Saúde e em 9 atendidas nas clínicas particulares. Dentre essas gestantes, a porcentagem das que trouxeram outros filhos para exame foi igual a:

Postos de Saúde	=	27/28	=	ou	96,4%
Clínicas Particulares	=	9/9	=	ou	100,0%
Total	=	36/37	=	ou	97,3%

6 - Porcentagem de gestantes com hemoglobinopatias que trouxeram outros parentes para exame.

Postos de Saúde = 37/54 = ou 68,5%

Clínicas Particulares = 14/26 = ou 53,8%

Total = 51/80 = ou 63,7%

TABELA III - Causas do impedimento do exame em outros parentes.

Causas	Postos de Saúde	Clínicas Particulares	Total
Recusa ao exame	05	09	14
Gestante é filha adotiva	02	-	02
Família reside em outra cidade	08	03	11
Rejeição familiar (mãe solteira)	02	-	02
Total	17	12	29

7 - Número de pessoas examinadas a partir das gestantes e índice de positividade das hemoglobinopatias nesse grupo de pessoas.

Na tabela IV são apresentados os números de pessoas examinadas a partir das gestantes.

TABELA IV - Pessoas examinadas a partir das gestantes portadoras de hemoglobinopatias.

Parentes	Grupos				
	Marido	Criança Recém-Nascida	Outros Filhos	Outros Parentes	Total
Postos de Saúde	35	40	72	168	315
Clínicas Particulares	10	20	13	92	135
Total	45	60	85	260	450

Na tabela V são relacionados os portadores de hemoglobinopatias hereditárias diagnosticados entre os parentes das gestantes heterozigotas.

TABELA V - Portadores de hemoglobinopatias hereditárias diagnosticados entre os parentes das gestantes heterozigotas.

Hemoglobi- nopatias	Parentes		Criança Recém- Nascida (N=60)		Outros Filhos (N=85)		Outros Parentes (N=260)		Total (N=450)	
	Marido (N=45)									
AS	1	2,2%	20	33,3%	32	37,6%	74	28,5%	127	28,3%
AT	1	2,2%	7	11,6%	5	5,8%	34	13,0%	47	10,4%
AC	2	4,4%	2	3,3%	8	9,4%	14	5,4%	26	5,8%
SS	-		-		1	1,1%	2	0,8%	3	0,6%
CC	-		-		1	1,1%	-		1	0,2%
SC	-		-		-		-		-	
TT	-		1	1,6%	-		-		1	0,2%
Total	4	8,8%	30	50%	47	55%	124	47,7%	205	45,5%

Observação:

SS = anemia falciforme; CC = doença da hemoglobina C

SC = hemoglobinopatia SC; TT = talassemia major

AT = traço de talassemia beta

AS = traço falciforme

AC = traço de hemoglobina C

Os índices de positividade das hemoglobinopatias hereditárias entre os parentes das gestantes heterozigotas foram, os seguintes:

Postos de Saúde	= 147/315	= ou 46,6%
Clínicas Particulares	= 58/135	= ou 42,9%
Total	= 205/450	= ou 45,5%

8 - Índice de Triagem das gestantes heterozigotas, ou seja, número médio de pessoas examinadas a partir da cada gestante heterozigota.

Postos de Saúde	= 315/54	= ou 5,8
Clínicas Particulares	= 135/26	= ou 5,2
Total	= 450/80	= ou 5,6

9 - Número de pessoas que procuraram espontaneamente o programa ou que foram a ele encaminhadas e índice de positividade das hemoglobinopatias hereditárias nesse grupo.

Na tabela VI são apresentados os resultados dos exames normais (AA) e anômalos dos indivíduos que procuraram espontaneamente o programa ou que foram a ele encaminhados por médicos da cidade de Araras.

TABELA VI - Resultado das investigações de hemoglobinopatias hereditárias realizadas entre os não-parentes de gestantes.

Motivo do Exame	Encaminhamento por Médicos	Pré-Nupcial	Pedido Pessoal	Encaminhamento por Parentes	Total
Resultados					
AA	177	23	38	155	393
AS	11	02	-	49	62
AT	18	-	06	50	74
AC	04	-	01	11	16
SS	05	-	-	-	05
CC	-	-	-	-	-
SC	03	-	-	-	03
Total	218	25	45	265	553

(População examinada até dezembro de 1992).

O índice de positividade nesse grupo de indivíduos foi, portanto, igual a $160/553 =$ ou 28,9%.

Também foram constatadas em 9 pacientes alterações do hemograma e da resitência globular osmótica das hemácias, sugestivas de talassemia minor, porém desacompanhadas de aumento percentual das hemoglobinas A2 e/ ou fetal. Tais pacientes estão sendo encaminhados à UNICAMP para avaliação hematológica e eventual análise de DNA.

Observou-se em uma paciente a presença de uma hemoglobina com migração mais rápida que a da hemoglobina A na

eletroforese em pH alcalino, ocupando a posição -1, segundo a nomenclatura adotada por Ramalho (1986a). A mesma hemoglobina também foi observada na genitora desta paciente. Os exames laboratoriais realizados no laboratório de Patologia Clínica do HC - UNICAMP levaram ao diagnóstico presuntivo de hemoglobina J. No entanto, amostras de sangue dessas pacientes serão enviadas ao Centro de Referência, para a caracterização definitiva de tal hemoglobina anômala.

10 - Porcentagem da população de Araras examinada em 51 meses (setembro 1988 a dezembro 1992).

Tal porcentagem é igual a $3223/87355 = 3,7\%$.

11 - Número de "casais de risco" detectados pelo programa.

Na tabela VII são especificados os números de casais de risco, constituídos por dois heterozigotos, detectados nos vários grupos de indivíduos examinados pelo programa.

TABELA VII - Casais de risco detectados pelo programa.

Grupos Casais	Gestantes	Parentes de Gestantes	Não Parentes	Total
AS x AS	01	03	04	08
AT x AT	01	01	-	02
AC x AC	01	-	-	01
AS x AC	01	01	03	05
Total	04	05	07	16

Dentre os 16 casais de risco, 12 ainda estavam em fase reprodutiva e, por essa razão, receberam aconselhamento genético. Nenhum desses casais tinha conhecimento prévio do seu risco de 25% de gerar uma criança com hemoglobinopatia clinicamente significativa e 5 já tinham um filho com tal doença (1 CC, 3 SS, 1 SC).

12 - Número de doentes detectados pelo programa.

Na tabela VIII são especificados os números de doentes, portadores de anemia hemolítica crônica, detectados nos vários grupos de indivíduos examinados pelo programa. Os 140 portadores de talassemia menor, embora possam manifestar anemia, não foram considerados doentes.

TABELA VIII - Doentes detectados pelo programa.

Grupos Hemoglobi- nopatias	Filhos de Ges- tantes	Outros Parentes De Gestan- tes	Não Parentes	Total	Idade ao diagnóstico
SS	01	02	05	08	4,5,8,9,10, 38 anos 10, 11 meses
TT	01	-	-	01	4 meses
SC	-	-	03	03	3,6,35 anos
CC	01	-	-	01	8 anos
Total	03	02	08	13	X=9,8 anos

13 - Frequência das hemoglobinopatias hereditárias na amostra examinada.

Na Tabela IX são especificadas as frequências de hemoglobinopatias hereditárias diagnosticadas na casuística total examinada.

TABELA IX - Hemoglokinopatias hereditárias diagnosticadas na casuística total examinada.

Grupos Hemoglobi- nopatias	Gestantes (N=2.209)	Maridos (N=45)	Crianças Recém- Nascidas (N=60)	Outros Filhos (N=85)	Outros Parentes (N=260)	Não Parentes (N=553)	Total (N=3.212)
AS	52 2,4 %	1 2,2 %	20 33,3 %	32 37,6 %	74 28,5 %	62 11,2 %	241 7,5 %
AT	19 0,8 %	1 2,2 %	7 11,7 %	5 5,9 %	34 13,0 %	74 13,4 %	140 4,4 %
AC	9 0,4 %	2 4,4 %	2 3,3 %	8 9,4 %	14 5,4 %	16 3,0 %	51 1,6 %
SS				1 1,2 %	2 0,8 %	5 0,9 %	8 0,2 %
TT			1 1,7 %				1 0,03%
SC						3 0,5 %	3 0,09%
CC				1 1,2 %			1 0,03%
Total	80 3,6 %	4 8,8 %	30 50,0 %	47 55,3 %	124 47,7 %	160 29,0 %	445 13,8 %

- 14 - Índice de positividade das hemoglobinopatias hereditárias na casuística total examinada.

Tal índice, indicador maior da eficácia do programa, foi igual a $445/3223 = 13,8\%$.

- 15 - Índice de conhecimento prévio sobre a condição de portadora de traço hemoglobínico entre as gestantes.

Dentre as 80 gestantes portadoras de traço hemoglobínico, apenas 2 tinham conhecimento da sua alteração hemoglobínica, o que equivale a um índice de conhecimento prévio de $2/80$ ou $2,5\%$.

- 16 - Índice de conhecimento prévio do diagnóstico entre os doentes.

Dentre os 13 doentes detectados pelo programa, apenas 4 já haviam sido reconhecidos como portadores de hemoglobinopatia hereditária e estavam recebendo tratamento hematológico adequado, o que equivale a um índice de conhecimento prévio do diagnóstico igual a $30,7\%$. Esses doentes eram portadores de anemia falciforme sendo que 2 recebiam tratamento hematológico na Universidade Estadual de Campinas, 1 recebia tratamento na cidade de Araras, e o outro em centro especializado de hematologia no seu estado de origem.

Da mesma forma que já foi referido no item 12, os 140 portadores de talassemia minor não foram considerados doentes, embora muitos manifestassem anemia. Dentre eles, o índice de

conhecimento prévio do seu diagnóstico clínico foi praticamente nulo, o mesmo acontecendo com o índice de tratamento médico adequado com o ácido fólico.

Todos os portadores de anemia hemolítica crônica diagnosticados nesta pesquisa, bem como os portadores de formas mais significativas de talassemia minor (Hb < 9 g/dl; segundo Ramalho et al,1985) foram devidamente encaminhados para tratamento hematológico adequado na Universidade Estadual de Campinas e outros centros especializados.

17 - Distribuição dos portadores dos traços hemoglobínicos de acordo com o sexo e a idade.

Na tabela X os heterozigotos, portadores dos traços hemoglobínicos, estão distribuídos de acordo com o sexo e a idade. A faixa etária foi classificada em períodos de 15 anos, para caracterizar a fase reprodutiva dos pacientes, sobretudo as do sexo feminino.

TABELA X - Distribuição dos portadores dos traços hemoglobínicos de acordo com o sexo e a idade

Fenotipo Sexo Idade	AS			AT			AC			Total
	Masculino	Feminino	Total	Masculino	Feminino	Total	Masculino	Feminino	Total	
	0-15 anos	44 51,2 %	58 37,4 %	102 42,3 %	29 54,7 %	22 25,3 %	51 36,5 %	10 52,6 %	8 25,0 %	
15-30 anos	24 27,9 %	60 38,7 %	84 34,9 %	10 18,8 %	37 42,5 %	47 33,6 %	6 31,6 %	13 40,6 %	19 37,2 %	150 34,7 %
30-45 anos	12 14,0 %	22 14,2 %	34 14,1 %	8 15,1 %	20 23,0 %	28 20,0 %	2 10,5 %	7 21,9 %	9 17,7 %	71 16,4 %
45-60 anos	4 4,6 %	11 7,1 %	15 6,2 %	3 5,7 %	8 9,2 %	11 7,8 %	1 5,3 %	4 12,5 %	5 9,8 %	31 7,2 %
> 60 anos	2 2,3 %	4 2,6 %	6 2,5 %	3 5,7 %	- -	3 2,1 %	- -	- -	- -	9 2,1 %
Total	86	155	241	53	87	140	19	32	51	432

18 - Taxa de aceitação da orientação genética.

A orientação genética individualizada foi oferecida, em caráter opcional, a todos heterozigotos a partir dos 15 anos de idade. Esses heterozigotos receberam um cartão de identificação especificando a sua peculiaridade hemoglobínica, além de uma publicação didática a respeito do seu traço hemoglobínico (vide anexos). Tal publicação visava tranquilizar o paciente, afastando a falsa idéia de doença, além de conscientizá-lo dos cuidados médicos e reprodutivos eventualmente necessários (refôrço à orientação genética).

Dentre os 261 heterozigotos com 15 anos ou mais de idade, 158 (60,5%) aceitaram receber a orientação genética. Dentre as mulheres, a taxa de aceitação foi de $120/186 = 64,5\%$ e entre os homens, essa taxa foi de $38/75 = 50,6\%$ ($\chi^2(1) = 4,29$; $0,02 < P < 0,05$).

B - Relação entre os traços hemoglobínicos e a anemia durante a gravidez.

Em um programa de Saúde Pública de triagem das hemoglobinopatias, a classificação racial das pessoas atendidas não é um aspecto relevante, seja por motivos éticos, seja pela alta taxa de miscigenação observada em nosso meio. Já no estudo da relação entre os traços hemoglobínicos e a anemia durante a gravidez, este dado passa a ser importante, uma vez que o traço da talassemia beta é muito mais frequente na população caucasóide, enquanto que os traços de hemoglobinas S e C preponderam na população negróide. De fato, a diluição da

frequência das portadoras desses traços hemoglobínicos na casuística total, poderia dificultar, ou até mesmo comprometer, a análise estatística requerida neste item. Por esta razão, o grupo racial das gestantes foi levado em conta, excepcionalmente, nesta parte da tese.

Nas tabelas XI, XII e XIII são comparadas as proporções de portadoras e de não portadoras do traço de talassemia beta (talassemia minor) entre gestantes caucasóides anêmicas e não anêmicas atendidas, respectivamente, nos Postos de Saúde Municipais, nas clínicas particulares e no total da casuística examinada. Foi incluída na classe de "anêmica" toda gestante que apresentou Hb < 11,0g/dl em pelo menos um dos hemogramas realizados no período pré-natal.

TABELA XI - Frequência do traço de talassemia beta entre gestantes caucasóides anêmicas e não anêmicas atendidas nos Postos de Saúde Municipais de Araras.

Fenótipo	AT		AA		Total
Clínica					
Anêmicas (Hb < 11,0g/dl)	5	4,8%	98	95,2%	103
Não Anêmicas (Hb >= 11,0g/dl)	1	0,1%	857	99,9%	858
Total	6	0,6%	955	99,4%	961

AT = Traço de talassemia beta ou talassemia minor

$$\chi^2 (1) = 33,27 ; P < 0,001$$

TABELA XII - Frequência de traço de talassemia beta entre gestantes caucasóides anêmicas e não anêmicas atendidas nas clínicas particulares de Araras.

Fenótipo	AT		AA		Total
Clínica					
Anêmicas (Hb < 11,0g/dl)	10	23,3%	33	76,7%	43
Não Anêmicas (Hb >= 11,0g/dl)	3	0,5%	582	99,5%	585
Total	13	2,0%	615	98,0%	628

$\chi^2 (1) = 102,202 ; P < 0,001$

TABELA XIII - Frequência do traço de talassemia beta entre gestantes caucasóides anêmicas e não anêmicas examinadas na casuística total.

Fenótipo	AT		AA		Total
Clínica					
Anêmicas (Hb <11,0g/dl)	15	10,2%	131	89,8%	146
Não Anêmicas (Hb > 11,0g/dl)	4	0,3%	1439	99,7%	1443
Total	19	1,2%	1570	98,8%	1589

$$\chi^2 (1) = 112,153 ; P < 0,001$$

Nas tabelas XIV a XV as mesmas comparações são apresentadas em relação aos traços de hemoglobina S (traço falciforme) e de hemoglobina C nas gestantes negróides.

TABELA XIV - Frequência do traço de hemoglobina S entre gestantes negróides anêmicas e não anêmicas atendidas nos Postos de Saúde Municipais de Araras.

Fenótipo	AS		AA		Total
Clínica					
Anêmicas (Hb < 11,0g/dl)	8	5,9%	128	94,1%	136
Não Anêmicas (Hb > /11,5g/dle)	29	7,8%	341	92,2%	370
Total	37	7,3%	469	92,7%	506

$$X^2 (1) = 0,561 ; P = 0,4538$$

TABELA XV - Frequência do traço de hemoglobinas S entre gestantes negróides anêmicas e não anêmicas atendidas nas clínicas particulares de Araras.

Fenótipo	AS		AA		Total
Clínica					
Anêmicas Hb < 11,0g/dl	0		14	100,0%	14
Não Anêmicas Hb > /11,0g/dl	10	11,6%	76	88,4%	86
Total	10	10,0%	90	90,0%	100

Probabilidade exata de Fisher = 0,2046

TABELA XVI - Frequência do traço de hemoglobina S entre gestantes negróides anêmicas e não anêmicas examinadas na casuística total.

Fenótipo	AS		AA		Total
Clínica					
Anêmicas Hb < 11,0g/dl	08	5,4%	142	94,6%	150
Não Anêmicas Hb >/ 11,0g/dl	39	8,5%	417	91,5%	456
Total	47	7,7%	559	92,3%	606

$$X^2 (1) = 1,635 ; P = 0,2010$$

TABELA XVII - Frequência do traço de hemoglobina C entre gestantes negróides anêmicas e não anêmicas atendidas nos Postos de Saúde Municipais de Araras.

Fenótipo	AC		AA		Total
Clínica					
Anêmicas (Hb < 11,0g/dl)	1	0,7%	128	99,3%	129
Não Anêmicas (Hb >/ 11,0g/dl)	6	1,7%	341	98,3%	347
Total	7	1,5%	469	98,5%	476

$$X^2 (1) = 0,591 ; P = 0,4422$$

TABELA XVIII - Frequência do traço de hemoglobina C entre gestantes negróides anêmicas não anêmicas atendidas nas clínicas particulares de Araras.

Fenótipo	AC		AA		Total
Clinica					
Anêmicas (Hb < 11,0g/dl)	0		14	100,0%	14
Não Anêmicas (Hb > /11,0g/dl)	2	2,6%	76	97,4%	78
Total	2	2,2%	90	97,8%	92

Probabilidade exata de Fisher = 0,7174

TABELA XIX - Frequência do traço de hemoglobina C entre gestantes negróides anêmicas e não anêmicas examinadas na casuística total.

Fenótipo	AC		AA		Total
Clinica					
Anêmicas (Hb <11,0g/dl)	1	0,7%	142	99,3%	143
Não Anêmicas (Hb > /11,0g/dl)	8	1,8%	417	98,2%	425
Total	9	1,6%	559	98,4%	568

$\chi^2 (1) = 0,960$; $P = 0,3271$

Como a associação causal com a anemia durante a gravidez foi comprovada apenas em relação ao traço de talassemia beta, na Tabela XX compara-se a proporção de portadoras e não portadoras desse traço hemoglobínico de acordo com o trimestre da gravidez das gestantes caucasóides em que foi diagnosticada a anemia.

TABELA XX - Proporção de portadoras de talassemia minor entre as gestantes caucasóides anêmicas, de acordo com o trimestre da gravidez.

Fenótipo	AT		AA		Total
	Trimestre da Gravidez				
1º trimestre	12	19,7%	49	80,3%	61
2º trimestre	2	3,2%	60	96,8%	62
3º trimestre	1	4,4%	22	95,6%	23
Total	15	10,3%	131	89,7%	146

$$\chi^2 (2) = 10,06 \quad ; \quad P < 0,01$$

A proporção de portadoras da talassemia minor também mostrou-se significativamente maior no primeiro trimestre da gravidez do que no segundo e terceiro trimestres somados ($\chi^2 (1) = 10,0$; $P < 0,01$).

V - DISCUSSAO

Numerosas pesquisas vêm sendo feitas nos últimos cinquenta anos, sobretudo na última década, a respeito da frequência das hemoglobinopatias hereditárias em populações brasileiras. Raríssimos programas de Saúde Pública, no entanto, foram implantados em nosso país, visando o diagnóstico precoce e a orientação médica, genética e psicossocial dos doentes, a detecção e o aconselhamento genético dos casais de risco e a orientação dos heterozigotos em termos de cuidados individuais e reprodutivos.

Como comentam Ramalho (1976; 1986a) e, mais recentemente, Paiva e Silva e colaboradores (1993), os doentes com hemoglobinopatias hereditárias, sobretudo os com a anemia falciforme, continuam sendo diagnosticados muito tarde em nosso meio, deixando de ser beneficiados pelos efeitos positivos que o tratamento precoce poderia ter sobre a sua sobrevivência e a sua qualidade de vida. É inconcebível que no momento em que o Brasil entra, em termos de pesquisa científica, na era da Genética Molecular, sobretudo no campo das hemoglobinopatias, o que, aliás é muito louvável, o padrão de assistência médica aos nossos doentes continue defasado de muitas décadas frente ao que já se conquistou nos países mais adiantados, ou mesmo em outros países em desenvolvimento, como é o caso da Jamaica e de Cuba.

É inevitável que se reflita sobre as razões pelas quais as hemoglobinopatias hereditárias vêm recebendo, de um modo geral, relativamente pouca atenção do ponto de vista assistencial em nosso país, ao contrário do que acontece com outras doenças genéticas de prevalência muito menor em nossas

populações, como é o caso, por exemplo, da fenilcetonúria. Evidentemente, honrosas exceções existem, com alguns grupos interdisciplinares ligados às universidades, bem como alguns órgãos oficiais de saúde, realmente empenhados em reverter essa situação.

Ao discutir os resultados da presente tese, o primeiro aspecto a ser ressaltado, e talvez o mais importante, é o da boa receptividade de uma comunidade brasileira a um programa oferecido em caráter opcional, sem qualquer coercividade, como é recomendado pelo Código de Ética Médica (CREMESP, 1988).

Quanto a esse aspecto, a abordagem da população pelas gestantes muito possivelmente tenha influído positivamente nos resultados obtidos. Como comentam Rowley e colaboradores (1991), a triagem das hemoglobinopatias realizada em gestantes apresenta várias vantagens de ordem pragmática. De fato, além de a gestante já realizar rotineiramente o hemograma em seu seguimento pré-natal, este é um período em que ela está mais atenta à sua saúde e à dos seus filhos. Além do mais, como demonstra o trabalho de Paiva e Silva (1992), a mulher brasileira é mais receptiva do que os homens ao processo de abordagem genética das hemoglobinopatias. É possível, portanto, que os programas em que as populações forem abordadas por indivíduos do sexo masculino, como doadores de sangue e recrutas do serviço militar, por exemplo, apresentem índices de viabilidade e eficiência menores.

Infelizmente, ainda não existem outros estudos brasileiros que possibilitem a comparação com os índices observados nesta tese, uma vez que outros programas da mesma

natureza, coordenados pelo orientador desta tese, ainda estão em fase de implantação. Nesses programas, a serem desenvolvidos em cidades de porte médio do interior paulista, as populações serão abordadas pelos estudantes (Bragança Paulista), recrutas do serviço militar (Rio Claro) e doadores de sangue (cidade a ser definida) (Ramalho, comunicação pessoal).

Assim, os resultados obtidos neste trabalho serão comparados, dentro do possível, com os verificados por Rowley e colaboradores (1991) nos E.U.A. e, em menor escala, por Anionwu e colaboradores (1988) na Inglaterra, já que em ambos as populações foram abordadas pelas gestantes e foram calculados alguns índices de eficiência e de viabilidade iguais aos utilizados na presente pesquisa.

O programa norte-americano foi desenvolvido em Rochester, NY, com a participação de 19 serviços durante um período de 5 anos. Já o programa de Anionwu e colaboradores (1988) compreendia vários serviços pré-natais ingleses que atendiam imigrantes provenientes de regiões de alta prevalência de hemoglobinopatias, tendo sido desenvolvido em um período de 4 anos. Ao contrário da presente tese, que teve seus objetivos voltados para o aspecto assistencial, os dois programas do Hemisfério Norte tiveram os seus objetivos voltados para o aspecto eugênico (embora conduzidos dentro das normas éticas) uma vez que visavam oferecer o diagnóstico pré-natal aos casais de risco e a eventual interrupção da gravidez caso o feto fosse homocigoto.

Outro aspecto relevante a ser discutido é o da eficiência do programa desenvolvido em Araras, quando

comparada com a dos programas muito mais amplos e com maiores recursos laboratoriais e financeiros desenvolvidos nos E.U.A. e na Inglaterra. Assim, em um período de 39 meses foram examinadas no presente trabalho 2209 gestantes, com uma média mensal de exames igual, portanto, a 56. No trabalho de Rochester, a média mensal de gestantes examinadas foi igual a 315 (18.907 exames realizados em 60 meses), lembrando-se, no entanto, que o programa foi desenvolvido em 19 serviços (média mensal de 16 gestantes examinadas por serviço). Já no programa da Inglaterra, que também envolvia vários serviços, a média mensal de gestantes examinadas foi de 93 (4.500 gestantes examinadas em 48 meses). Nesse programa inglês, no entanto, em 2.302 gestantes a triagem foi feita apenas para hemoglobinas anômalas e em 2.198 gestantes a triagem foi feita para hemoglobinas anômalas e para talassemia beta, como foi realizado em Araras e nos E.U.A.

Curiosamente, o índice de positividade dos traços hemoglobínicos observado entre as gestantes examinadas no presente trabalho (3,6%) foi semelhante ao observado por Rowley e colaboradores (1991) em Rochester (4,3%), embora menor que o observado por Anionwu e colaboradores (1988) na Inglaterra (7,4%) lembrando-se que este último estudo foi realizado entre imigrantes provenientes de regiões com alta prevalência de hemoglobinopatias. Tal índice foi praticamente igual entre as gestantes ararenses examinadas nos Postos de Saúde Municipais (3,6%) e nas clínicas particulares (3,5%). Como seria de se esperar, no entanto, a proporção de gestantes portadoras dos traços de hemoglobina S ou de hemoglobina C foi significativamente maior entre as gestantes heterozigotas

diagnosticadas nos Postos de Saúde Municipais ($48/54 = 88,9\%$) do que nas clínicas particulares ($13/26=50,0\%$) em decorrência, quase que certamente, da maior participação de negróides nessa subamostra. Já a proporção de heterozigotas com o traço de talassemia beta foi significativamente maior entre as heterozigotas detectadas nas clínicas particulares ($13/26 = 50\%$) do que nos Postos de Saúde Municipais ($6/54 = 11,1\%$), o que se deve, quase que certamente, à maior participação de caucasóides descendentes de italianos nessa subamostra ($X^2 (1) = 14,65$; $P < 0,001$).

Outro dado interessante é o de que a porcentagem de gestantes diagnosticadas em Araraçás que trouxeram o marido para exame ($56,2\%$) foi praticamente igual à observada no programa norte-americano ($55,0\%$), embora menor do que a observada no programa inglês ($71,0\%$) ($X^2 (1) = 6,517$; $P = 0,0107$).

A porcentagem das gestantes heterozigotas diagnosticadas nos Postos de Saúde Municipais que trouxeram o marido para exame ($64,8\%$) foi significativamente maior que a das gestantes heterozigotas diagnosticadas nas clínicas particulares ($38,4\%$) ($X^2 (1) = 4,95, P=0,026$) o que demonstra que, quanto a esse aspecto, o nível sócio-econômico e de instrução dos maridos não é um fator tão favorável quanto seria de se esperar. Como comentam Ramalho e colaboradores (1992), no campo da Genética os sentimentos das pessoas frequentemente têm mais peso do que o seu intelecto.

A porcentagem de gestantes que não coabitavam com os seus parceiros sexuais foi relativamente pequena ($8,7\%$) na

amostra estudada, refletindo, talvez, a característica de uma cidade do interior. Em um levantamento realizado por Wilson (1987) nos EUA, por exemplo, observou-se que, no caso específico da comunidade negra americana das grandes metrópoles, a porcentagem de mulheres que não coabitavam com seus parceiros sexuais subiu de 48% em 1947 para 66% em 1980. Como comenta Bowman (1991), este é um sério empecilho aos programas populacionais de hemoglobinopatias desenvolvidos em grandes centros urbanos. Não há dúvida que os programas desenvolvidos em cidades do interior paulista, como Araras, apresentarão índices de viabilidade e eficiência melhores do que os observados em programas eventualmente desenvolvidos em grandes metrópoles.

Da mesma forma que ocorreu nos programas norte-americano e inglês, não foram diagnosticadas entre as gestantes ararenses portadoras de anemia hemolítica crônica, como a anemia falciforme, a talassemia major, a hemoglobinopatia SC, etc., mas apenas portadoras de traços hemoglobínicos. Essas heterozigotas não apresentam uma gravidez de risco, mas podem necessitar de cuidados especiais em determinadas situações, como as especificadas na parte introdutória deste trabalho.

Conforme já foi mencionado anteriormente, os programas de triagem das hemoglobinopatias em gestantes desenvolvidos por Rowley e colaboradores (1991) e por Anionwu e colaboradores (1988) visavam primordialmente a detecção dos casais de risco, para oferecer-lhes o diagnóstico pré-natal da criança gerada. Não havia nesses programas o mesmo objetivo primário deste trabalho de examinar outros filhos, outros

parentes, etc. Assim, torna-se impossível comparar os demais índices observados neste programa com os verificados (ou não verificados) nos programas do Hemisfério Norte. É interessante mencionar, no entanto, que o índice de casais de risco verificado neste trabalho entre as gestantes (0,2%) foi a metade do verificado no programa de Rochester (0,4%). Pode ser que a possibilidade da realização do exame pré-natal da criança gerada tenha favorecido, no programa norte americano, o comparecimento do marido em casais que já tivessem outros filhos homozigotos, sobretudo com a talassemia major ou a anemia falciforme. A comparação com o índice observado na Inglaterra (0,1%) torna-se mais difícil, pois os autores só consideraram casais de risco aqueles com possibilidade de gerar o que eles chamaram de "hemoglobinopatia grave" (excluindo, por exemplo, os casais AC x AC).

A porcentagem de mães que trouxeram posteriormente para exame a criança que estava sendo gestada durante a triagem pré-natal foi alta (75,0%), não diferindo significativamente entre as atendidas nos Postos de Saúde Municipais (74,0%) e as atendidas nas clínicas particulares (76,9%) ($\chi^2 (1) = 0,076$; $P = 0,7828$). A recusa formal ao exame foi constatada em uma baixa porcentagem de famílias (3,7%). Embora a taxa de recusa tendesse a ser maior entre as pacientes atendidas em clínicas particulares (7,7%) do que entre as atendidas nos Postos de Saúde Municipais (1,8%), a comparação entre essas frequências não revelou diferença estatisticamente significativa ($\chi^2 (1) = 1,659$; $P = 0,1978$).

Como seria de se esperar, a porcentagem de

mães que trouxeram a criança para exame após o nascimento (75,0%) foi significativamente maior do que as que trouxeram o marido para exame (56,2%) ($\chi^2 (1) = 6,234$; $P = 0,0125$) traduzindo uma maior receptividade das mulheres à orientação genética, com uma maior preocupação com a saúde dos filhos.

Da mesma forma, as porcentagens de gestantes que trouxeram outros filhos (97,3%) e/ou outros parentes (63,7%) foram altamente significativas. A partir das 80 heterozigotas diagnosticadas, foram examinadas 450 outras pessoas, o que equivale a um "índice de triagem" igual a 5,6. Tal índice foi semelhante entre as gestantes examinadas no Posto de Saúde (5,8) e nas clínicas particulares (5,2).

Para fins de comparação, é interessante mencionar que Rowley e colaboradores (1979), verificando o número de pessoas examinadas a partir de 142 norte-americanos com talassemia menor a quem eles haviam oferecido a orientação genética, constataram um "índice de triagem" (que eles mesmos consideraram como decepcionante) igual a 0,75 ! Repete-se aqui o que já foi dito anteriormente de que, em termos de orientação genética, a receptividade da população nem sempre é proporcional ao seu nível sócio-econômico e de instrução.

Quando se implanta um programa de diagnóstico e de orientação de portadores de hemoglobinopatias hereditárias em uma cidade de porte médio como Araras, é inevitável que algumas pessoas o procurem espontaneamente ou sejam a ele encaminhadas pelos médicos. No caso do presente trabalho, a própria imprensa local teve uma contribuição importante, publicando espontaneamente 3 reportagens, explicando e divulgando

o programa. Assim, à casuística de 2.209 gestantes e 450 parentes de gestantes (maridos, filhos (RN + outros) e outros parentes), somou-se uma casuística de 564 pessoas que procuraram espontaneamente o programa ou foram a ele encaminhadas, num total de 3.223 indivíduos examinados. Isso equivale a 3,7% da população de Araras examinada em um período de 51 meses.

O índice de positividade das hemoglobinopatias na amostra total (13,8%) é bastante encorajador, demonstrando que a metodologia de investigação populacional a partir de parentes de portadores de hemoglobinopatias aumenta a eficiência do programa. Isso se baseia em um princípio óbvio de genética, pois entre consanguíneos de afetados a frequência de portadores de hemoglobinopatia é muito maior do que na população geral. Compare-se, por exemplo, o índice de positividade entre as gestantes (amostragem da população geral adulta) (3,6%) com o índice de positividade na amostra total do trabalho (13,8%). Outro princípio óbvio de genética, mas que nem sempre é levado em consideração, é o de que uma das condições indispensáveis para o nascimento de uma criança homozigota é a de sua mãe ser heterozigota. Assim, para o diagnóstico neonatal dos homozigotos, basta examinar os recém-nascidos das heterozigotas. Tome-se, utilizando o mesmo exemplo de Ramalho (1976, 1979) e Paiva e Silva, Ramalho e Cassorla (1993), o caso da anemia falciforme. A única forma segura de diagnosticar a hemoglobina S ao nascimento é pela utilização de técnicas sensíveis de eletroforese de hemoglobinas, uma vez que os altos níveis de hemoglobina fetal presentes ao nascimento interferem no resultado dos testes de solubilidade ou das técnicas menos sensíveis de eletroforese

(Ramalho, 1986a). De cada 1000 recém-nascidos brasileiros examinados por técnicas mais sensíveis de eletroforese, será diagnosticado, em média, um homozigoto com a anemia falciforme. No presente trabalho, de cada 100 gestantes examinadas por técnicas comuns de eletroforese, foram diagnosticadas 2,4% de portadoras do traço falciforme, podendo-se restringir aos seus filhos a investigação neonatal da anemia falciforme. Outro aspecto a ser considerado é o de que o diagnóstico da talassemia beta homo ou heterozigótica é praticamente impossível no recém-nascido pelas técnicas hematológicas usuais, em decorrência dos altos percentuais de hemoglobina fetal presentes ao nascimento, além da imaturidade do processo de síntese da hemoglobina A2 (Ramalho, 1986a). Mesmo em relação às síndromes falciformes, a distinção entre a anemia falciforme e a S - Beta talassemia é impossível ao nascimento, exigindo o exame laboratorial dos genitores.

Não obstante os fatos comentados acima, é indiscutível que a triagem neonatal da hemoglobina S e de outras hemoglobinas anômalas pelo exame eletroforético do sangue do cordão umbilical também apresenta as suas vantagens, uma vez que é feito no primeiro contato do paciente com um serviço médico-hospitalar. Como comenta Bowman (1991), a triagem neonatal rotineira de hemoglobinopatias já foi instituída em pelo menos 28 Estados Norte-Americanos e mais programas dessa natureza estão em vias de serem implantados. No Brasil, embora essa triagem neonatal venha sendo recomendada desde a década de 70 (Ramalho et al, 1976; Ramalho, 1979), poucos programas assistenciais concretizaram-se. Mesmo no Hospital de Clínicas da UNICAMP, onde

uma tentativa pioneira de estabelecer a triagem neonatal rotineira da hemoglobina S ocorreu há quase 20 anos (Ramalho et al, 1976) o assunto só voltou a ser valorizado há cerca de 2 anos.

Nunca seria demais insistir que o diagnóstico precoce da anemia falciforme e de outras hemoglobinopatias é de fundamental importância para o seu tratamento. No caso específico da anemia falciforme, a simples utilização da penicilinoterapia profilática e de vacinação contra o pneumococos e o Haemophilus influenzae aumenta significativamente a sua taxa de sobrevivência, uma vez que no período imunológico crítico, situado entre os 6 meses e os 3 anos de idade, esses homozigotos são particularmente sensíveis às septicemias fulminantes por bactérias encapsuladas (Serjeant, 1974; 1985; Vichinsky et al, 1988).

Em termos pragmáticos, a eficiência do programa desenvolvido no presente trabalho está resumida nos resultados da tabela IX (página 43): 445 portadores de alterações hemoglobínicas hereditárias. Dentre esses, destacam-se 13 doentes com anemia hemolítica crônica e 140 portadores de talassemia minor, que é uma hemoglobinopatia mais branda, mas que requer tratamento em situações especiais, além de 16 casais de heterozigotos, com risco de gerar filhos com anemia hemolítica crônica. Saliente-se que o índice de diagnóstico prévio das hemoglobinopatias hereditárias foi muito baixo, ou seja, a quase totalidade dos casos foram diagnosticados durante a realização do trabalho.

Tendo em vista os seus objetivos assistenciais, pode-se considerar, portanto, que o programa

desenvolvido em Araras foi bem sucedido. Em termos preventivos, ele pode também ter obtido algum efeito, à medida que conscientizou os casais de risco da importância de trazerem os seus filhos recém-nascidos para exame, possibilitando o diagnóstico e o tratamento precoce dos afetados, tanto nesta quanto em futuras gestações. Já em termos eugênicos, que não foram incluídos dentre os objetivos da pesquisa, é pouco provável que o aconselhamento genético fornecido aos casais de risco e a orientação genética fornecida aos heterozigotos solteiros tenham algum efeito consistente em suas decisões reprodutivas.

A taxa de aceitação da orientação genética oferecida aos heterozigotos em caráter opcional (60,5%) pode ser considerada satisfatória, sendo significativamente maior entre as mulheres. Tal taxa, no entanto, foi menor que a observada no programa norte-americano de Rochester (69%) ($\chi^2(1) = 4,94$; $0,02 < P < 0,05$).

Convém tecer aqui alguns comentários a respeito dos termos orientação e aconselhamento. Embora a literatura internacional não faça distinção entre os processos de orientação genética e de aconselhamento genético, reunindo ambos sob a mesma denominação ("genetic counseling"), seguiu-se no presente trabalho a nomenclatura adotada por Ramalho e colaboradores (1992). Assim sendo, chamou-se de orientação genética ao processo de conscientização oferecido aos heterozigotos na ausência de um risco imediato de gerar uma criança com hemoglobinopatia clinicamente importante. Assim, aos heterozigotos solteiros ou casados com pessoas hemoglobicamente normais forneceu-se uma orientação genética. Já aos casais de

risco em idade reprodutiva forneceu-se um aconselhamento genético, ou seja, um processo que visa "permitir a indivíduos e famílias a tomada de decisões conscientes e equilibradas a respeito da procriação" (Ramalho, 1986a).

A taxa satisfatória de aceitação da orientação genética não significa, evidentemente, que os heterozigotos irão seguir de fato as informações que lhe foram fornecidas. Não existem no Brasil trabalhos a respeito dos resultados pragmáticos da orientação genética fornecida a portadores de hemoglobinopatias ou de outras alterações genéticas. As primeiras informações nesse sentido serão fornecidas por outra tese, já em andamento e que tem o mesmo orientador do presente trabalho. Os dados preliminares dessa outra pesquisa indicam que, no caso específico da talassemia menor, a orientação genética surte efeitos positivos em nosso meio, sobretudo a nível cognitivo, (Ramalho, comunicação pessoal).

Kessler (1989), revisando a literatura posterior a 1979 a respeito dos aspectos educacionais e reprodutivos dos programas de aconselhamento genético, verificou que, a despeito das diferenças metodológicas, esses programas geralmente alcançam os seus objetivos no que se refere aos aspectos educacionais, à informação sobre o diagnóstico e o risco genético. Já no que se refere às decisões reprodutivas após o aconselhamento genético, eles não revelam uma eficiência semelhante. Segundo esse autor, embora muitos aconselhados digam que foram influenciados em suas decisões reprodutivas pelo aconselhamento genético, ainda é duvidoso até que ponto essas decisões já estivessem tomadas antes do aconselhamento ter sido

dado.

Por outro lado, o ideal, teoricamente, seria fornecer a orientação genética a jovens já com maturidade suficiente para assimilá-la, mas que ainda não tivessem estabelecido vínculos reprodutivos. Como já foi mencionado na parte introdutória deste trabalho, no entanto, alguns estudos de avaliação dos efeitos da orientação genética têm demonstrado que, na prática, ela tem pouca influência na escolha do futuro cônjuge (Barrai e Vullo, 1980; Angastiniotis et al, 1986; Modell, 1990).

Em Chipre, por exemplo, a Igreja insiste para que os noivos façam exame laboratorial para investigação de talassemia minor antes do casamento, mas quando o resultado é positivo em ambos, a porcentagem de pares que decidem não se casar alcança apenas 5% (Modell, 1990). O mesmo acontece na Grécia e na Itália (Stamatoyannopoulos, 1974).

Uma vez casados, as opções dos cônjuges heterozigotos são cinco: não procriar, correr o risco, procriar em função do diagnóstico pré-natal, procriar com um genitor de substituição (ex: inseminação artificial por doador) e divorciar-se e casar-se com outra pessoa. Como comenta Modell (1990), as duas últimas opções raramente são adotadas, mesmo em países do primeiro mundo. No Brasil a maioria dos casais de risco só contam praticamente com as duas primeiras opções e os que decidem correr o risco devem ser conscientizados da importância do diagnóstico e tratamento precoce de uma eventual criança homozigota que eles venham a ter.

Quanto ao aspecto eugênico dos programas populacionais de hemoglobinopatias, é curioso mencionar que a

avaliação dos efeitos do programa desenvolvido por Rowley e colaboradores (1991) em Rochester, E.U.A. revelou resultados eugênicos decepcionantes (Loader et al, 1991). Realmente, após o exame de 18.907 gestantes triadas em cinco anos, foram identificados 77 casais de risco, 65 dos quais com possibilidade de gerar uma criança com hemoglobinopatia significativa. Dentre esses, em 12 casos a gestação já havia ultrapassado 23 semanas e, dentre os 53 em que o diagnóstico pré-natal foi oferecido, só 25 o aceitaram e apenas 18 o realizaram de fato. Foram diagnosticados 4 fetos homozigotos e em apenas um caso a gestação foi interrompida! Esse resultado pode ser considerado decepcionante frente ao custo do projeto: 55.000 dólares por ano. Segundo os autores, esse resultado pode ser atribuído ao fato de 81% das gestantes triadas em Rochester serem negras, pertencentes a comunidades com orientação religiosa contrária ao abortamento. Outro fato importante é o de, nos E.U.A., a relutância à interrupção da gravidez ser muito maior na anemia falciforme do que na talassemia major (Rowley, 1989; Alter, 1990; Bowman, 1991). Já a aceitação ao diagnóstico pré-natal e à interrupção da gravidez na anemia falciforme é bem maior em Cuba (Svarch et al, 1991) o mesmo ocorrendo com a talassemia major na Itália, Grécia e Chipre (Angostiniotis et al, 1986; Kuliev, 1986; Cao et al, 1989, entre outros).

É importante ressaltar que embora esses programas de prevenção da anemia falciforme e da talassemia major pelo diagnóstico pré-natal e interrupção da gravidez tenham conseguido, a curto prazo, uma diminuição significativa da incidência de homozigotos, os genes deletérios continuam

mantendo-se nessas populações por meio dos heterozigotos. Tais programas têm, em contrapartida, um efeito disgenético, pois a possibilidade de eliminação dos fetos homozigotos encoraja a reprodução dos casais de heterozigotos. Como os fetos heterozigotos, por serem clinicamente normais, não são eliminados, eles tendem a aumentar de frequência na população e continuarão a ser os principais responsáveis pela manutenção do gene deletério. Como comenta Freire-Maia (1983), procurando-se diminuir a incidência de homozigotos, pode-se levar a um acúmulo de genes desfavoráveis nos heterozigotos e ao aumento, a longo prazo, da incidência de homozigotos.

Como contribuição complementar, o presente trabalho também demonstrou haver uma associação causal (e não casual) inequívoca, isenta de qualquer viés, entre a talassemia minor e a anemia da gravidez em pacientes caucasóides. Como seria de se esperar, tal associação mostrou-se particularmente importante entre as gestantes de grupo sócio-econômico mais elevado. Não foi constatada nenhuma associação clinicamente significativa entre o traço falciforme e o traço de hemoglobina C e a anemia da gravidez em pacientes negróides.

Vários trabalhos têm demonstrado a alta frequência da anemia ferropriva em gestantes brasileiras (Guerra et al, 1988; Tedesco, 1988; Guerra, E. M. et al, 1989; 1992, entre outros). O fato de a talassemia minor também contribuir em alguns casos de anemia da gravidez em nosso meio é demonstrado pela primeira vez neste trabalho, embora tal possibilidade tenha sido ressaltada várias vezes por Ramalho (1975, 1986 a,b; Ramalho et al, 1985, etc). Em termos práticos isso é importante, pois a

anemia hipocrômica e microcítica causada pela talassemia minor durante a gravidez deve ser prevenida e tratada com ácido fólico. A administração sistemática e indiscriminada de compostos ferrosos durante a gravidez deve, portanto, ser revista, frente aos casos de talassemia minor que ocorrem em nossas populações.

Como se sabe, a anemia ferropriva acentua-se no decorrer da gestação (Guerra, C.C. et al, 1988). Assim, como seria esperado, os dados do presente trabalho demonstram que a talassemia minor tem maior importância relativa (isto é, em relação à anemia ferropriva) no primeiro trimestre da gravidez.

Nunca seria demais salientar que o aumento significativo da frequência de portadoras de talassemia minor entre as gestantes caucasóides anêmicas indica a existência de uma associação causal entre esse traço hemoglobínico e a anemia da gravidez na população estudada, embora não permita o diagnóstico etiológico da anemia a nível individual. É evidente que a concomitância entre a talassemia minor e a deficiência de ferro pode ocorrer em uma mesma pessoa e, nesse caso, o diagnóstico individual da causa da anemia só poderá ser firmado após a realização de outros exames, como a dosagem do ferro sérico e da ferritina. Por essa razão, as portadoras de talassemia minor com níveis de hemoglobina inferiores a 9g/dl foram encaminhadas à UNICAMP para avaliação hematológica especializada.

Os índices de viabilidade e eficiência obtidos estimulam, portanto, a implantação de programas de identificação e orientação genética de portadores de hemoglobinopatias hereditárias em outras populações brasileiras, desde, no entanto, que eles tenham um caráter médico-assistencial, sejam realizados

em moldes ideais e sejam controlados por programas de seguimento regular dos pacientes e de avaliação dos resultados obtidos. Nunca é demais salientar que a orientação genética mal conduzida não é isenta de riscos (Greenberg, 1970; Lappé et al, 1972; Nalbandian, 1972; Ramalho, 1986a; Modell, 1990; Bowman, 1991; Marteau et al, 1992). Como comenta com muita propriedade Morowitz (1981), programas de ação social mal elaborados e mal controlados podem trazer mais prejuízos do que benefícios à comunidade à qual pretendem ajudar. Na falta das condições e dos conhecimentos necessários, deveria-se ter a devida humildade de não interferir na vida dos outros.

Sem dúvida, o maior risco da triagem genética dos heterozigotos é a confusão pelo paciente entre traço hemoglobínico e doença. Nesta tese foi tomado muito cuidado, portanto, para não alarmar desnecessariamente os heterozigotos (vide, por exemplo, as publicações didáticas especificadas nos ANEXOS) Outros riscos, no entanto, existem e também devem ser evitados. Como comentam Marteau e colaboradores (1992), por exemplo, os portadores norte-americanos do traço falciforme, além de pagarem seguro de vida mais caro, não são aceitos em determinados emprêgos, como nas forças armadas. Segundo os mesmos autores, os portadores de traços hemoglobínicos foram estigmatizados pela comunidade na Grécia e só escolhidos para casamento por outros portadores de traços, com um claro efeito disgenético! Esses fatos apontam a importância do sigilo médico a ser mantido de forma rigorosa nos programas populacionais de triagem genética.

Convém, portanto, destacar os requisitos que

devem preencher, segundo Ramalho e colaboradores (1992), os programas ideais de hemoglobinopatias hereditárias:

- 1 - objetivo médico-assistencial e não eugênico;
- 2 - participação voluntária dos aconselhados, mediante convite (e não convocação);
- 3 - consultas e exames laboratoriais gratuitos;
- 4 - orientação genética individualizada, programada para cada paciente, levando em consideração suas características sócio-psicológicas e educacionais;
- 5 - equipe interdisciplinar, composta por médicos hematologistas e geneticistas, biomédicos, psicólogos e assistentes sociais, todos com experiência em hemoglobinopatias e em aconselhamento genético;
- 6 - uso de recursos didáticos;
- 7 - fornecimento de documentação explicativa a respeito da alteração genética da qual o indivíduo é portador;
- 8 - fornecimento de um cartão com o diagnóstico, a ser apresentado sempre que o indivíduo procurar um serviço médico;
- 9 - infraestrutura laboratorial para diagnósticos de certeza (das técnicas hematológicas clássicas à análise direta do D.N.A.);
- 10 - garantia de continuidade do programa, com avaliação dos resultados obtidos;
- 11 - garantia de absoluto sigilo médico.

Finalizando esta discussão, é importante ressaltar que o objetivo assistencial de implantação definitiva

de um "Programa Comunitário de Saúde Pública em Hemoglobinopatias Hereditárias" na cidade onde foi realizada a pesquisa também foi atingido no presente trabalho, uma vez que o mesmo favoreceu a instalação em de um Núcleo de Genética junto à Prefeitura Municipal de Araras. O programa com as gestantes continua em andamento, tendo sido examinadas em 1992, 574 gestantes atendidas nos Postos de Saúde Municipais. Foram identificadas 14 portadoras de traços hemoglobínicos (12 com traço falciforme e 2 com traço de hemoglobina C) que estão em acompanhamento. Podem ser acrescidas a este grupo 9 gestantes que estão retornando em outra gestação (2 com traço de hemoglobina C, 5 com traço falciforme e 2 com traço talassêmico).

Com o objetivo de ampliar o trabalho desse Núcleo de Genética, iniciou-se a partir de dezembro de 1992, no Serviço de Hemoterapia do Hospital São Luiz da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araras, a pesquisa de portadores de hemoglobinas S e C entre os doadores de sangue.

No Núcleo de Genética estão sendo realizados também os exames solicitados pelos médicos que atendem nos Postos de Saúde Municipais, bem como pelos demais médicos da cidade. Os portadores são encaminhados para atendimento médico e informados quanto à sua condição hemoglobínica. São oferecidos exames a seus familiares, em caráter opcional, assim como também orientação genética. Os serviços paramédicos (psicologia, serviço social, enfermagem, laboratório de análises clínicas, etc) também estão integrados no organograma de atendimento aos portadores de hemoglobinopatias. Da atuação conjunta de todas as especialidades envolvidas no presente trabalho resulta, portanto

um atendimento global aos portadores de hemoglobinopatias hereditárias.

VI - CONCLUSÕES

O presente trabalho permitiu as seguintes conclusões:

- 1 - É possível desenvolver em nosso meio um programa assistencial de hemoglobinopatias hereditárias, no qual a triagem seja oferecida em caráter opcional, sem qualquer coercividade;
- 2 - A abordagem da comunidade a partir das gestantes revela indicadores bastante satisfatórios de viabilidade e eficiência, semelhantes aos observados nos E.U.A.;
- 3 - A população de menor nível sócio-econômico é mais receptiva a programas dessa natureza;
- 4 - Existe maior receptividade ao exame dos filhos de portadoras dos traços hemoglobínicos do que ao exame dos seus cônjuges;
- 5 - A abordagem populacional a partir dos parentes dos casos triados aumenta a eficiência do programa, com um alto índice de positividade das hemoglobinopatias;
- 6 - O número de portadores de traços hemoglobínicos, de doentes e de casais de risco, sem diagnóstico prévio e sem qualquer orientação genética e/ou tratamento médico, é bastante significativo em nossas populações;

- 7 - Existe entre as caucasóides uma associação entre a talassemia minor e a anemia durante a gravidez. Tal associação é mais evidente no primeiro trimestre da gravidez e entre as gestantes de melhor nível sócio-econômico;
- 8 - Não existe entre as gestantes negróides nenhuma associação entre o traço falciforme e o traço da hemoglobina C e a anemia durante a gravidez;
- 9 - A implantação de um programa de hemoglobinopatias hereditárias pode despertar o interesse e mobilizar recursos da própria comunidade, favorecendo a implantação de um programa oficial, de caráter permanente, que possibilite o atendimento global aos portadores de hemoglobinopatias na própria cidade onde eles residem.

VII - RESUMO

Embora as hemoglobinopatias sejam as doenças hereditárias de maior prevalência em populações brasileiras, raríssimos programas de Saúde Pública foram implantados em nosso país, visando o diagnóstico precoce e a orientação médica, genética e psicossocial dos doentes, a detecção e o aconselhamento genético dos casais de risco e a orientação dos heterozigotos em termos de cuidados individuais e reprodutivos.

No presente trabalho, testou-se a viabilidade e a eficiência de um programa de hemoglobinopatias hereditárias, no qual uma comunidade brasileira (Araras, SP) foi abordada a partir das gestantes. A triagem das hemoglobinopatias foi oferecida em caráter opcional, sendo realizada pela eletroforese de hemoglobinas e exames hematológicos complementares.

Em um período de 51 meses foram examinadas 2.209 gestantes, 450 parentes de gestantes (filhos, marido e outros parentes) e 564 não-parentes de gestantes, em um total de 3.223 pessoas. Foram diagnosticados 445 indivíduos com alterações hereditárias da hemoglobina (13,8% da amostra examinada), dentre os quais 432 eram portadores de traços hemoglobínicos e 13 eram doentes com anemia hemolítica crônica. Foram detectados também 16 casais de risco, constituídos por dois heterozigotos.

A comunidade mostrou boa receptividade ao programa, com índices satisfatórios de viabilidade e eficiência, traduzidos por proporções significativas de exame dos maridos (56,2%), da criança recém-nascida (75,0%), de outros filhos (97,3%) e de outros parentes (63,7%) das gestantes portadoras de traços hemoglobínicos.

Foi possível observar entre as gestantes caucasóides uma associação entre a talassemia minor e a anemia da gravidez, mais acentuada no primeiro trimestre da gestação e em pacientes de nível sócio-econômico mais elevado.

O trabalho despertou o interesse da comunidade, levando à implantação de um programa municipal, de caráter definitivo, de diagnóstico, orientação genética e tratamento dos portadores de hemoglobinopatias hereditárias na cidade onde a pesquisa foi realizada.

VIII - SUMMARY

Very few programs of public health were developed in Brazil regarding hemoglobinopathies, although they represent hereditary diseases of most predominance in Brazilian populations.

The study tested the viability and efficiency of a hereditary hemoglobinopathies program, in which a Brazilian community (Araras, SP) was involved, focusing pregnant women.

The screening of the hemoglobinopathies was done through optional exams for patients and performed using electrophoresis of hemoglobins and complementary hematologic tests.

During 51 months, 2209 pregnant women, 450 relatives of pregnant women (children, husband and other relatives) and 564 non-relative of pregnant women were examined, totalizing 3223 individuals. A total of 445 persons with hereditary hemoglobin changes were detected (13,8% of total samples examined). Among them 432 were carriers of hemoglobinic traits and 13 were patients with chronical hemolytic anemia. Sixteen couples of heterozigous were also detected.

The community was receptive to the program which showed satisfactory level of efficiency and viability what was expressed by significative proportion of exams performed with husbands (56,2%) newborn babies (75,0%), other children (97,3%) and other relatives (63,7%) of pregnant women with hemoglobinic traits.

It was possible to detect among the Caucasoid pregnant women an association between the thalassemia minor and

anemia, which was more significative in the first three months of pregnancy and in patients of high economic level.

The study brought the interest of the community and motivated an official health program for diagnosis, genetic counseling and treatment of the hemoglobinopathies carriers in the community where it was developed.

IX - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACCIDLY, J. - Anemia falciforme. Arg.Univ.Bahia,2 : 169-198 - 1947.
- ALTER, B.P - Antenatal diagnosis: summary of results. Ann.N.Y.Acad. Sci; 612 : 237 - 250, 1990.
- ANDERSON, W.F.- Prospects for human gene therapy. Science: 226: 401, 1984.
- ANGASTINIOTIS. M.; KYRIAKIDOV,S. e HADJIMINAS, M. - Como se ha combatido la talasemia en Chipre. Foro Mundial de la Salud. 7 : 312 - 319, 1986.
- ANIONWU, E.N.; PATEL, N.; KANJI, G.; RENGES, H. and BROZOVICS, M.- Counseling for prenatal diagnosis of sickle cell disease and beta-thalassemia major: a four year experience. J.Med. Genet., 25 : 769- 772, 1988.
- ARAUJO, J.T. - Hemoglobinas anormais em São Paulo. Métodos de estudo. Incidência J.B.M.,9 : 1264 - 1283, 1965.
- ARAUJO, J. T - Geographical distribution and incidence of hemoglobins in Brazil In: Proceedings of the First Inter-American Symposium on Hemoglobins : Genetic, Functional and Physical Studies on Hemoglobin, Caracas, Karges, 1971.

- AZEVEDO, E.C.; SANTOS, I.C. E RIBEIRO, V.L.- Drepanocitose. Actas y Trabajos del Segundo Congresso Sudamericano de Pediatria. El Ateneo. Buenos Aires, 1950.
- BARRAI, I. E VULLO, C. - Assessment of prospective genetic counseling in the Ferrara Area. Am.J.Med.Genet., 6: 195 - 204, 1980.
- BEIGUELMAN, B. - Polimorfismos genéticos de importância clínica no Brasil . Ciência e Cultura, 29: 876-888, 1977.
- BEIGUELMAN, B. - O aconselhamento genético. Ciência e Cultura, 31: 136, 1979.
- BEIGUELMAN, B. - Farmacogenética e sistemas sanguíneos eritrocitários Rio de Janeiro, Guanabara - Koogan, 1983.
- BOTURAO, E. BOTURAO, E. - Doença por hemátias falciformes; incidência na Santa Casa de Santos, Observações clínicas e hematológicas. O Hospital, 32 : 709, 728, 1947.
- BOWMAN. J. - Prenatal screening for hemoglobinopathies. Am.J. Hum.Genet., 48: 433 - 438, 1991.
- CAD, A., ROSA TELLI, C.; GALANELLO, R.; MONNI, G.; OLLA, G.; COSSU, P. E RISTALDI, M.S. - The prevention of thalassemia in Sardinia. Clin.Genet., 36 : 277 - 285, 1989.

- CASTRO, A.S. - A eritrofalçemia. Tese de Livre Docência, Rio de Janeiro, 1944.
- CEZAR, P.C.; MIZUSAKI, K.; PINTO JR., W.; OPROMOLLA, D.W.A. e BEIGUELMAN, B. - Hemoglobina S e lepra. Rev.Bras. Pesq. Med.Biol., 7 : 151 - 167, 1974.
- COSTA, A. - Anemia a hemátias falciformes em uma criança aparentemente branca. Jorn. de Pediat., 15: 26 - 42, 1949.
- COSTA, F. F., TAVELLA, M.H. E ZAGO, M.A. - Molecular basis of beta-thalassemia in Brazil. Blood, 76: 58, 1990.
- COSTA, F.F.; TAVELLA, M.H. E ZAGO, M.A. - Beta-thalassemia intermedia and IVS-1 NTG homozygosis in Brazil. Brazil.J.Med.Biol. Res.,24: 157 - 161, 1991.
- COSTA, F.F.; GESTEIRA, F.; CARVALHO, M.H.; MIRANDA,S.R.P.; QUEIROZ, I.L.; ARRUDA, V.R.; GONÇALVES, M.S.; FERNANDES, D.; NASCIMENTO, M.L.,SAAD, S.T.O. E SONATI, M.F.- Beta S cluster haplotypes in Brazil : the CAR type predominates in the Southeast and the Benin type in Northeast. Abstracts 24th Congress of the International Society of Haematology, Londres, p. 196, 1992.
- CREMESP - Código de Ética Médica. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, 1988.

- DINH, T.; BOOR, P.J. and GARZA, J.R. - Massive pulmonary embolism following delivery of a patient with sickle cell trait. Am. J. Obstet. Gynecol. 143: 722- 724, 1982.
- FREIRE - MAIA, A. - Sociedade, Medicina e Genética, Petrópolis, Ed. Vozes, 1983.
- FREITAS, E.M. E ROCHA, F.J. - Detection of beta-thalassemia heterozygotes among Caucasians from Porto Alegre, R.S. Brazil, Rev.Bras.Genet., 6 :185 - 188, 1983.
- GOMES, R.R. E RAMALHO, A.S. - Hemoglobin SC disease in a Brazilian population. Rev.Bras.Genet., 12: 369 - 378, 1989.
- GRANDA, H.; GISPERT, S.; DORTICOS, A.; MARTIN, M.; CUADRAS, Y ; CALVO, M.; MARTINEZ, G.; ZAYAS, M.A.; OLIVA, J.A. e HEREDERO, L.- Cuban programme for prevention of sickle cell disease. Lancet, 337: 152 -153, 1991
- GREENBERG, M.S. - Need to identify sickle cell trait. N.Engl.J.Med., 282 : 629, 1970.
- GUERRA, C.C.C.; VALLADA, E.P.; CARRAROS, K.M. E NOCE, E.A. - Prevalência de anemia durante a gravidez no Município de Itapetininga, S.P. Boletim da Soc.Bras.Hematol. Hemoter., 10: 28, 1988.

- GUERRA, E.M.; SILVEIRA, P.A.A.; AZEVEDO NETO, R.S.; YOKOMIZO, I.K. E BARRETTO, O.C.O. - Anemia e deficiência de ferro: análise de gestantes de baixa renda em primeira consulta. Anais do XII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia, p. 45, 1989.
- GUERRA, E.M.; BARRETTO, O.C.O.; PINTO, A.V. E CASTELLAO, K.G. - Prevalência de deficiência de ferro em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, Brasil. Etiologia da anemia. Rev. Saúde Publ., 26: 88 - 95, 1992.
- HEBBEL, R.P. - Beyond hemoglobin polymerization: the red cell membrane and sickle cell disease pathophysiology. Blood, 77: 214 - 237, 1991.
- HERMETO, A. e PENA Sobrinho, O. - Incidência da drepanocitose em Belo Horizonte. Brasil Médico, 59 : 311, 1945.
- HUISMAN, T.H.J. - The Beta and Delta-thalassemia repository. Hemoglobin, 16 : 237 -258, 1992.
- HUTZ, M.H. - História natural da anemia falciforme em pacientes da região metropolitana do Rio de Janeiro. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1981.
- HUTZ, M.H. e SALZANO, M.H. - Fecundidade em uma amostra brasileira de mulheres com anemia falciforme. Rev.Ass. Med.Bras., 29: 66 - 68, 1983.

- KESSLER, S. - Psychological aspects of genetic counseling. A critical review of literature dealing with education and reproduction. Am.J.Med.Genet., 34: 340 - 353, 1989.
- KOLATA, G. - Gene therapy method shows promise. Science: 223 : 1376, 1984.
- KULIEV, A.M. - La talasemia puede prevenirse. Foro Mundial de la Salud, 7 : 307 - 311, 1986.
- LAPPE, M.; GUSTAFSON, J.M. E ROBIN, R. - Ethical and social issues in screening for genetic disease. N.Engl.J.Med., 286 : 1129, 1972.
- LOADER, S.; SUTERA, C.J.; SEGELMAN, S.G.; KOZYRA, A. e ROWLEY, P.T. - Prenatal hemoglobinopathy screening IV Follow-up of women at risk for a child with a clinically significant hemoglobinopathy. Am.J.Hum.Genet., 49: 1292 - 1299, 1991.
- LOUKOPOULOS, D - Prenatal diagnosis of thalassemia and of the hemoglobinopathies: a review. Hemoglobin, 9: 435 - 459, 1985.
- MARTEAU, T.M.; DUIJN, M. e ELLIS, I.- Effects of genetic screening on perceptions of health: a pilot study. J.Med.Genet., 29: 24 - 26, 1992.

- MARTINS, C.S.B. - Caracterização molecular de heterozigotos da talassemia beta. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1993.
- MARTINS, C.S.B.; GONÇALVES, M.S.; FARAH, S.B.; RAMALHO A.S. E COSTA, F.F.- Caracterização molecular da talassemia beta heterozigótica em uma população brasileira. Rev.Bras. Genet., 14 (Supl.): 155, 1991.
- MENDONÇA, J.M.- Meniscocitemia. Sua frequência no Brasil; resultado em 1045 pesquisas. Brasil Médico, 41: 382-384, 1942.
- MILLER, J.M. - Sickle cell trait in pregnancy. Southern Med.J.,76: 962 - 964 , 1983.
- MODELL, B. -Etica del diagnóstico prenatal y asesoramiento genético. Foro Mundial de la Salud, 11: 179 - 186 , 1990.
- MOROWITZ, H.J. - A essência da vida, Rio de Janeiro, F.Alves, 1981.
- NALBANDIAM, R.M. - Mass screening programs for sickle cell hemoglobin. J.Amer.Med.Ass.,221 : 500, 1972.
- NAOUM, P.C.; MATTOS, L.C. E CURI, P.R. - Prevalência e distribuição geográfica de hemoglobinas anormais no Estado de São Paulo, Brasil, Biol.Sanit.Panam., 97: 534 - 547, 1984.

- NAOUM, P.C.; DOMINGOS, C.R.C.; MAZZIERO, P.A., CASTILHO, E.M. E GOMES, C.T. - Hemoglobinopatias no Brasil. Boletim SBHH, 8 : 180 - 190, 1986.
- NAOUM, P.C.; ALVAREZ FILHO, F.; DOMINGOS, C.R.C.; FERRARI, F. MOREIRA, H.W.; SAMPAIO, Z.A.; MAZZIERO, P.A. E CASTILHO, E.M.- Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. Rev.Bras.Patol.Clin., 23 : 68 - 79, 1987.
- NAOUM, P.C.; ISIQUI, W.D.; PAGOTTO, R.C. E DOMINGOS, C.R.B.- Prevalência de hemoglobinopatias em amostras de proveniência diferenciada. Boletim da SBHH, 11 : 69-72, 1989.
- NEEL, J.V.- The inheritance of sickle cell anemia. Science, 110 : 64 - 66, 1949.
- NORA, J.J. E FRASER, F.C. - Genética Médica, 2a. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1985.
- PAIVA E SILVA, R.B. - Alguns aspectos psicossociais da anemia falciforme no Brasil. A percepção dos pacientes, bem como dos geneticistas e hematologistas, a respeito da doença. Tese de Mestrado, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, 1992.
- PAIVA E SILVA, R.B.; RAMALHO, A.S. E CASSORLA, R.M.S. - A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil Rev.Saúde Pública, 27 : 54-58, 1993.

PENCHASZADEH, V. - Genetic Services for Hemoglobinopathies in Latin-America. Joint WHO/ Tif Meeting on Prevention and Control of Hemoglobinopathies, Nicosia, Cyprus, 3 - 4 April, 1993.

PETROV, M; WARD, R.T.H; MODELL, B; KARAGOZLV, F.; OZUNLU, V.A.; HUNT, K.; OLD, J.and WEATHERALL, D.J. - Obstetric outcome in first trimester fetal diagnosis for the haemoglobinopathies, Lancet, 2: 1251, 1983.

POWARS, D.; CHAN, L.S. e SCHROEDER, W.A.- The variable expression of sickle cell disease is genetically determined. Seminars in Hematology, 27: 360 - 376, 1990.

PRITCHARD, J.A.; SCOTT, D.E.; WHALLEY, P.J.; CUNNINGHAM, F.G. e MASON, R.A.- The effects of maternal sickle cell hemoglobinopathies and sickle cell trait on reproductive performance. Am.J.Obstet,Gynecol.,117: 662 - 670, 1973.

RAMALHO,A.S. - A talassemia como causa de anemia hipocrômica e microcítica em nosso meio.Rev.Bras.Patol.Clin., 11: 261 -267, 1975.

RAMALHO, A.S.- Investigaçào genético-epidemiológica das talassemias beta e delta-beta no Estado de São Paulo. Rev.Paul.Med., 88: 68 - 71, 1976

RAMALHO, A.S.; NASSIM -JORGE, R.; OLIVEIRA, J.A. e PEREIRA, D.A. - Hemoglobina S em recém-nascidos brasileiros. J.Pediatria, 41: 22 - 24, 1976

- RAMALHO, A.S. - Estudo médico de polimorfismos genéticos de importância clínica no Brasil. Tese de Livre Docência, Universidade Estadual de Campinas, 1979.
- RAMALHO, A.S.; PINTO JR.,W.;MAGNA, L.A. e BEIGUELMAN, B. - Talassemia e hanseníase. Hansenol.Internat.,8: 61 - 65, 1983.
- RAMALHO, A.S.; MAGNA,,L.A.; COSTA, F.F. and GROTTTO, H.Z.W. - Talassemia menor: um problema de saúde Pública no Brasil? Rev.Bras.Genet., 4: 747 - 754, 1985.
- RAMALHO, A.S.- As hemoglobinopatias hereditárias. Um problema de Saúde Pública no Brasil. Editora da Revista Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, 1986 (a).
- RAMALHO, A.S. - A talassemia minor como causa de anemia no Estado de São Paulo. Rev.Bras. Patol.Clin., 22 : 32 - 38, 1986 (b).
- RAMALHO, A.S. - Estudo das hemoglobinopatias hereditárias pela tecnologia do DNA recombinante na UNICAMP. Boletim de Biotecnologia, 13: 2, 1988.
- RAMALHO, A.S.; MARTINS, C.S.B. e PAIVA e SILVA, R.B. -Aspectos médicos do aconselhamento genético, com especial ênfase às hemoglobinopatias hereditárias. Publicação avulsa do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, 20p, 1992.

- RATTEN, G.J. and BEISCHER, N.A.- The significance of anaemia in obstetric population in Austrália. J.Obst. Gynaecol. Br. Commonw., 79: 228 -230, 1972.
- REILLY, P. - Genetics, law and social policy. Cambridge, Harvard University Press, 1977.
- RIMER, B.A. - Sickle cell trait and pregnancy; a review of a community hospital experience. Am.J.Obstet.Gynecol., 123: 6 - 9 ,1976.
- ROWLEY, P.T.; FISHER, L. e LIPKIN, M.- Screening and genetic counseling for beta-thalassemia trait in a population unselected for interest: effects on knowledge and mood. Am.J.Hum.Genet., 31: 718 - 730, 1979.
- ROWLEY, P.T. - Prenatal diagnosis for sickle cell disease. Ann. N.Y.Acad.Sci, 565: 48- 59, 1989.
- ROWLEY, P.T.; LOADER, S.; SUTERA, C.J., WALDEN, M. e KOZYRA, A. - Prenatal screening for hemoglobinopathies. I - A prospective regional trial. Am. J.Hum. Genet., 48 : 439-446, 1991.
- RUIZ, M.A. - Aspectos clinicos da anemia falciforme. Boletim SBHH, 8: 89, 1986.
- SALZANO, F.M. E TONDO, C.V.- Haemoglobin types in Brazilian population. Haemoglobin, 6: 85 - 97, 1982.

- SCRIVER, C.R.; BARDANIS, M.; CARTIER, L.; CLOW, C.L.; LANCASTER, G.A. e OSTROWSKY, J.T. - B - thalassemia disease prevention: genetic medicine applied. Am.J.Hum.Genet., 36: 1024 - 1038, 1984.
- SERJEANT, G.R.- The clinical features of sickle cell disease. Amsterdam, North-Holland, 1974.
- SERJEANT, G.R. - Sickle cell disease. Oxford Medical Publications, 1985.
- SILVA, E.M. - Estudos sobre indice de siclemia. Mem.Inst.Oswaldo Cruz, 42 : 315 - 344, 1945.
- SILVESTRONI, E. e BIANCO, I - The distribution of microcythaemias (or thalassaemias) in Italy. In: Jonxis, JHP e Delasfresnay, J.F. (Eds.)Abnormal Haemoglobins. Oxford, Blackwell, 1959.
- SILVESTRONI, E. e BIANCO, I.- Screening for microcythemia in Italy. Analysis of the data collected in the past 30 years. Am.J.Hum.Genet.,27: 198 - 212, 1975.
- SONATI, M.F.- Talassemia alfa por deficiência gênica em uma população negróide brasileira.Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1990.
- SONATI, M.F.; FARAH, S.B.; RAMALHO, A.S. e COSTA, F.F. - High prevalence of alpha-thalassemia in Black population of Brazil. Hemoglobin, 15: 309 - 311, 1991.

- STAMATOYANNOPOULOS. G.- Problems of screening and counseling in the hemoglobinopathies. In: Motulsky, A.G. e Lanz, W (Eds.) Birth defects, Amsterdam, Excerpta Médica, 1974.
- SVARCH, E.; ESPINOSA, E. HERNANDEZ, P.; MARTINEZ, G.e BALLESTER, J.- Resultados de los estudios realizados en Cuba sobre la hemoglobinopatía S. Sangre, 36:37 -42, 1991.
- TEDESCO, J.J.- Diagnóstico e terapêutica das anemias na gravidez. Boletim da Soc.Bras.Hematol.Hemoter., 10: 150 - 155, 1988.
- TENTORI, L. e MARINUCCI, M. - Hemoglobinopathies and thalasseмии in Italy and Northern Africa. In Bowman, J.(Ed). Distribution and evolution of hemoglobin and globin loci. N.York, Elsevier, 1983.
- TWAS - THIRD WORLD ACADEMY OF SCIENCES - Final Report : South North Round Table on Haemoglobinopathies, Trieste, 1986.
- TONDO, C.V.e SALZANO, F.M.- Abnormal hemoglobins in a Brazilian Negro population. Amer.J.Hum.Genet., 14 : 401 - 409 1962.
- TUCK, S.M.; STUD, J.W.W.e WHITE, J.M.- Pregnancy in women with sickle cell trait. Br.J. Obstet.Gynecol., 90 : 108-111, 1983.

- VAN DINH, T.; BOOR, P.J. e GARZA, J.R.- Massive pulmonary embolism following delivery of a patient with sickle cell trait. Am.J.Obstet.Gynecol., 143: 722 - 724, 1982.
- VICHINSKY, E.; HURST, D.; EARLES A.; KLEMAN, K. e LUBIN, B. - Newborn screening for sickle cell disease: Effect on mortality. Pediatrics, 81 : 749 - 755, 1988.
- WEATHERALL, D.J.- Los síndromes talasémicos. Barcelona, Toray, 1967.
- WEATHERALL, D.J.- The thalassemias In: Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B. and Friedrichson, D.S. (Eds) The metabolic basis of inherited disease, 4a. ed., N.York, Mc Graw Hill, 1974.
- WEATHERALL, D.J.- As talassemias, In: Stambury, J.B.; Wyngaarden, J.B. e Friedrichson, D.S. (Eds) Bases Metabólicas das doenças hereditárias. Guanabana Koogan, Rio de Janeiro, 1981.
- WEATHERALL, D.J.; CLEGG, J.B.; HIGGS, D.R. and WOOD, W.G.- The hemoglobinopathies. In: Scriver, C.R.; Beaudet, A.L.; Sly, S. and Valle, D. (Eds.). The Metabolic basis of inherited disease, 6a. ed. , N.York, Mc Graw Hill, 1989.
- W.H.O. - Nutritional anemias. Tech. Rep. Ser., 405, 1968.

- W.H.O. - Community control of hereditary anaemias. Memorandum from a WHO meeting Bull. World Health Organiz., 61 : 63 - 80, 1983.
- W.H.O. - Update of the progress of haemoglobinopathies control. Report of the 3rd and 4th Annual Meeting of the WHO Working Group of the Community Control of Hereditary Anaemias, Milan 1984 and Bangkok, 1985. World Health Organization, 1985.
- WILSON, W.J. - The truly disadvantaged: the inner city, the underclass and public policy. University of Chicago Press, Chicago, 1987.
- WINSLOW, R.M. and ANDERSON, W.F.- The hemoglobinopathies In: Stanbury, J.B.; Wyngaarden, J.B.; Friedrickson, D.S.; Goldstein, J.L. and Brown, M.(Eds) - The metabolic basis of inherited disease. N.York, Mc Graw - Hill, 1983.
- ZAGO, M.A.; COSTA, F.F.e BOTTURA, C.- Beta-thalassemia in Brazil. J.Med.Biol.Res., 14: 383 - 388, 1981.
- ZAGO, M.A.; COSTA, F.F.ISMAEL, S.J. and BOTTURA, C.- Enfermidades drepanocíticas en una población brasilena. Sangre: 28 : 191 -198, 1983.
- ZAGO, M.A.; COSTA, F.F. - Hereditary haemoglobin disorders in Brazil. Trans. Royal Soc.Trop. Med. Hyg. 79: 385 - 388, 1985.

ZAGO, M.A.; FIGUEIREDO, M.S. and OGO, S.H. - Bantu Beta - S
haplotype predominates among Brazilian Blacks. Am.
J. Phys. Anthropol., 88: 295 - 298, 1992.

X - ANEXOS

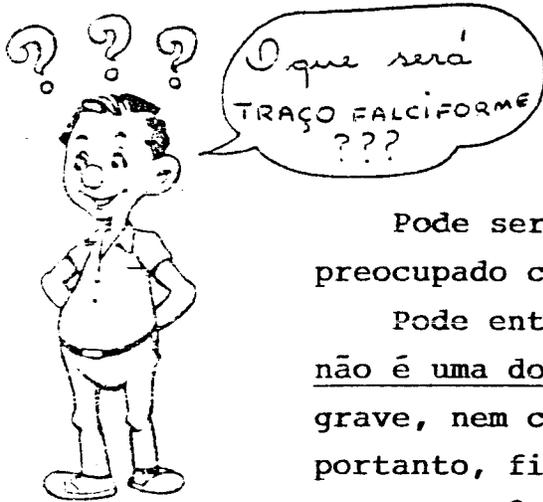
ANEXO 1

O QUE É TRAÇO FALCIFORME ?

SERVIÇO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O QUE É TRAÇO FALCIFORME?

Você deve estar interessado em saber o que é o traço falciforme. (AS)

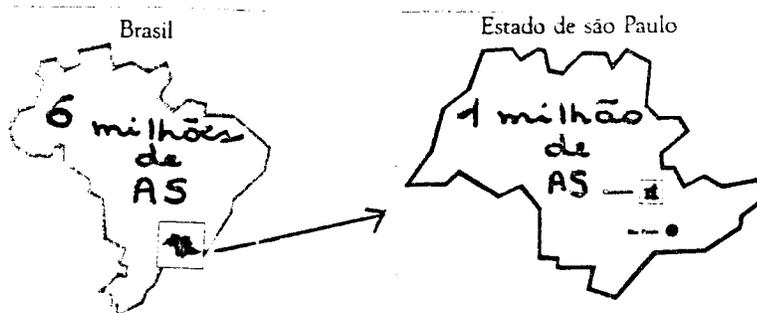


Pode ser até que você esteja preocupado com isso.

Pode então ficar tranquilo, que ele não é uma doença, não é nenhum problema grave, nem contagioso. Não é preciso, portanto, ficar assustado com a notícia de que você ou alguém da sua família é portador do traço falciforme.

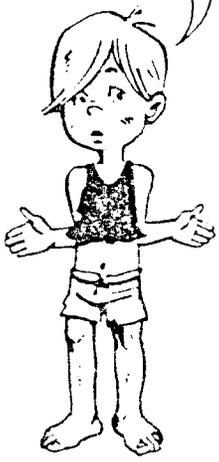
O traço falciforme é apenas uma característica hereditária do sangue, que é herdada do pai ou da mãe.

Milhões de pessoas saudáveis no Brasil também são portadoras do traço falciforme!

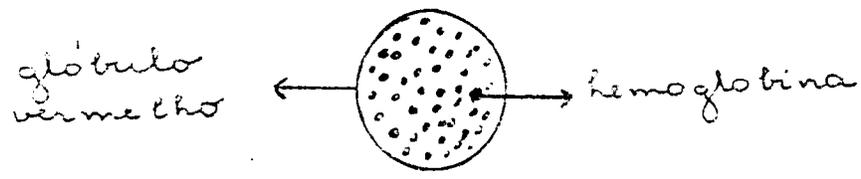


O portador do traço falciforme também é chamado de AS.

O que o traço falciforme tem de diferente?



O traço falciforme tem de diferente o tipo de HEMOGLOBINA, que é a substância que dá a cor vermelha ao sangue e que leva o oxigênio dos pulmões para todas as partes do corpo. A hemoglobina fica dentro dos glóbulos vermelhos.



A maioria das pessoas só tem a hemoglobina do tipo A. (Preste atenção que estamos falando do tipo de hemoglobina e não do tipo de sangue. Uma pessoa pode ter, por exemplo, hemoglobina tipo A e sangue tipo B.

Existe outro tipo de hemoglobina chamada tipo S.

As pessoas com o traço falciforme têm nos seus glóbulos vermelhos uma mistura de hemoglobina A com hemoglobina S. Já as pessoas que só têm hemoglobina tipo S têm uma doença chamada ANEMIA FALCIFORME.

VAMOS REPETIR:

Eu só tenho hemoglobina do tipo A e sou saudável.

Eu herdei a hemoglobina A do meu pai e a hemoglobina A da minha mãe.

O meu tipo de hemoglobina é, portanto, AA.



Eu tenho hemoglobina A misturada com a hemoglobina S.

Eu tenho, portanto, o traço falciforme e sou saudável.

Eu herdei a hemoglobina A de um dos meus pais e a hemoglobina S do outro.

O meu tipo de hemoglobina é, portanto, A + S ou AS.

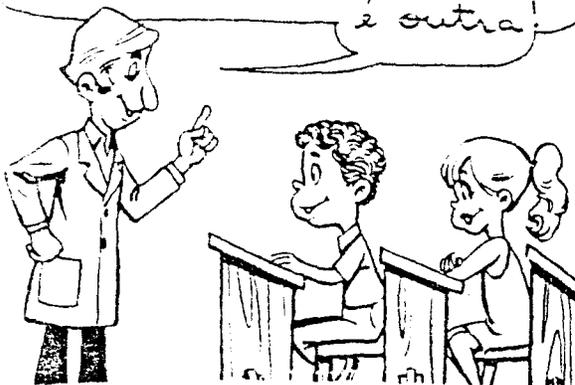


Eu só tenho hemoglobina S e tenho uma doença chamada anemia falciforme.

Eu herdei a hemoglobina S do meu pai e a hemoglobina S da minha mãe.

O meu tipo de hemoglobina é, portanto, S + S ou SS.

Anemia falciforme é uma coisa e traço falciforme é outra!



Não confundir o traço falciforme, que é uma característica benigna, com a anemia falciforme, que é uma doença!
O traço falciforme não causa anemia no sangue.

Por que é importante uma pessoa saber que tem o traço falciforme?

É muito importante uma pessoa saber que tem o traço falciforme por duas razões:

PRIMEIRA RAZÃO: para poder evitar alguns problemas com a sua saúde.

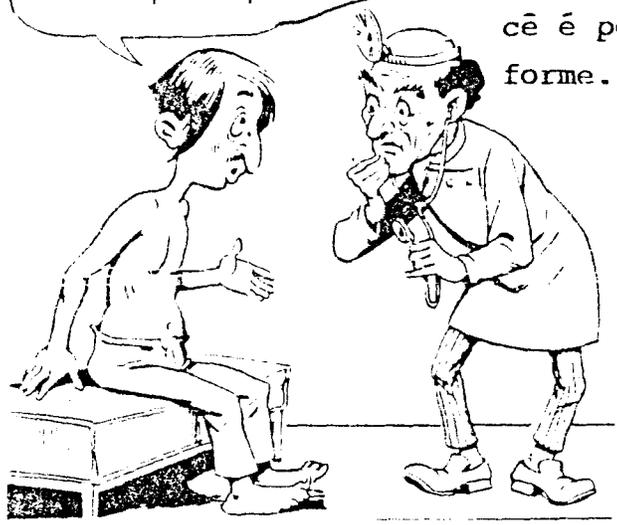
Esses problemas são muito raros, mas devem ser prevenidos.

Por exemplo: se essa pessoa for operada, é importante que o médico saiba que ela possui o traço falciforme.



Doutor, eu tenho o traço falciforme

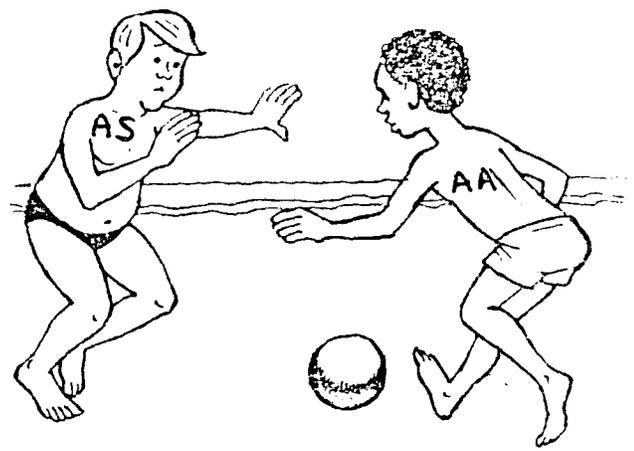
Sempre que você consultar um médico, por qualquer razão, é importante informá-lo que você é portador do traço falciforme.



MAS, ATENÇÃO:

O portador do traço falciforme deve levar uma vida normal, praticar esportes e não precisa tomar nenhum remédio especial.

O único cuidado recomendado com a saúde é informar o médico, sempre que fizer uma consul-ta.



Uma pessoa com o traço falciforme vive tanto tempo quanto uma pessoa com o tipo de hemoglobina AA



Eu posso doar sangue?

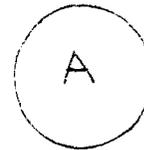


A pessoa com o traço falciforme não deve doar sangue.

Isso não quer dizer que o seu sangue não seja bom.

É porque os seus glóbulos vermelhos podem não combinar com a pessoa que receber a transfusão de sangue.

Os glóbulos vermelhos que possuem só hemoglobina A têm a forma arredondada.



Os glóbulos vermelhos que possuem a hemoglobina S podem ficar parecidos com uma foice.



Daí vêm os nomes de traço falciforme e a anemia falciforme

Qual é a segunda razão para uma pessoa saber que tem o traço falciforme?

7

A SEGUNDA RAZÃO é até a mais importante: se uma pessoa com o traço falciforme se casar com outra pessoa que também tem o traço falciforme, o casal poderá ter uma criança com a anemia falciforme. Nem todos os filhos desse casal terão a anemia falciforme e é fácil entender a razão disso:



Mãe AS

Pode transmitir para a criança a hemoglobina A ou a hemoglobina S



Pai AS:

Pode transmitir para a criança a hemoglobina A ou a hemoglobina S

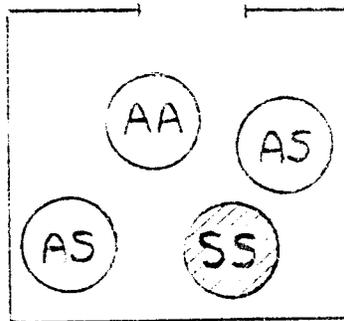
Se a criança receber:

ela será:

A do pai e A da mãe	=	AA	=	normal
A do pai e S da mãe	=	AS	=	traço falciforme
S do pai e A da mãe	=	AS	=	traço falciforme
S do pai e S da mãe	=	SS	=	anemia falciforme

Em cada gravidez, portanto, a chance de nascer uma criança com a anemia falciforme será de 1 em 4. É como se você colocasse dentro de uma caixa 3 bolas brancas e uma bola vermelha e, de olhos fechados, sorteasse uma bola ao acaso. A chance de sair a bola vermelha é igual a chance desse casal ter uma criança com a anemia falciforme, ou seja, 1 em 4.

Importante: O risco é o mesmo em todas as gestações.



É qual é o problema de ter uma criança com a anemia falciforme?

É um problema importante, pois a anemia falciforme ainda não tem cura. A criança com essa doença →



→ tem muita fraqueza e muitas dores nos braços, pernas, juntas, mãos, pés, peito e barriga. O seu tratamento deve começar o quanto antes possível e ela deverá ser tratada durante toda a vida.

— x —
A anemia falciforme não tem cura, mas tem tratamento! Se o tratamento da pessoa SS começar logo depois que ela nascer, ela viverá bem melhor!
— x —



Eu tenho hemoglobina SS ou anemia falciforme. Sinto muitas dores nos ossos e nas juntas, dor no peito e na barriga. Sinto também muita fraqueza. Meus pais precisam me levar logo no médico, para começar o meu tratamento!

— x —
Na UNICAMP existem especialistas no tratamento da anemia falciforme.
— x —

Eu tenho o traço falciforme e a minha mulher é AA. Nós temos risco de ter uma criança com a anemia falciforme?

É lógico que NÃO!!!



Usando o jogo de peças coloridas, tente responder essas duas perguntas (veja as respostas certas no fim da cartilha):

- 1 - Como podem nascer os filhos quando uma pessoas AS se casa com uma pessoa SS?
- 2 - Como podem nascer os filhos quando uma pessoa SS se casa com outra pessoa SS?

Eu sou portador do traço falciforme (AS) e a minha mulher é AA. Será que o meu filho é AS ou AA?

Para saber o tipo de hemoglobina de uma pessoa, é preciso fazer um exame especial chamado eletroforese de hemoglobina. O exame de sangue comum (hemograma) não descobre se uma pessoa tem o traço falciforme. O seu médico poderá pedir esse exame a qualquer laboratório. Na UNICAMP a eletroforese de hemoglobina é feita gratuitamente.

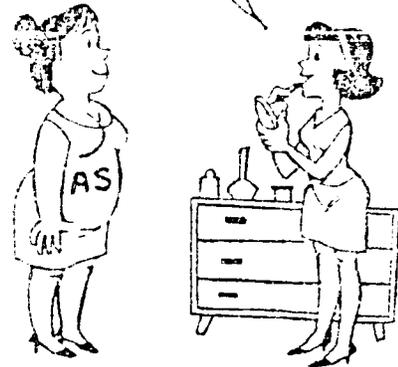


Se você é portador do traço falciforme, traga a sua mulher e os seus filhos para exame!

Se você é portadora do traço falciforme, traga o seu marido e os seus filhos para exame!

Como a minha mãe é AS, eu vou hoje na UNICAMP fazer a minha eletroforese de hemoglobina

Para marcar o exame, telefonar para o Hemocentro da UNICAMP - fones 39-7944 ou 398280 e falar com a Assistente Social Maria Luíza



Ajude a combater a anemia falciforme, divulgando a forma como ela é herdada!



RESPOSTAS CERTAS:

- 1 - Filhos AS e SS
- 2 - SÓ filhos SS

OBS.: Material didático para distribuição GRATUITA

OBSERVAÇÃO- em Araras, procurar a Profa. Rosa Chelminsky Teixeira no Núcleo de Genética da Secretaria Municipal de Saúde (Centro de Saúde II). Fone 41-7211

ANEXO 2

ALGUMAS INFORMAÇÕES SOBRE A TALASSEMIA

ALGUMAS INFORMAÇÕES SOBRE A TALASSEMIA

Dr. Antonio Sérgio Ramalho
Hospital das Clínicas-UNICAMP

1- O que é talassemia?

Talassemia é uma alteração hereditária, na qual está afetada a produção de um componente do sangue, chamado hemoglobina. A hemoglobina é a substância que dá a cor vermelha ao sangue e que faz o transporte do oxigênio para todas as partes do corpo.

2- Por que a talassemia é uma alteração hereditária?

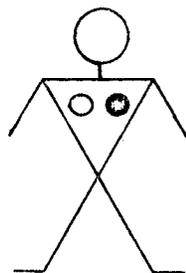
Porque ela é causada por um fator chamado "gene da talassemia", que pode ser transmitido dos pais para os filhos no momento da geração da criança. A pessoa que recebe apenas um gene da talassemia, vindo do pai ou da mãe, apresenta a talassemia menor ou traço talassêmico.

Já a pessoa que recebe dois genes da talassemia, vindos do pai e da mãe, apresenta a talassemia major.

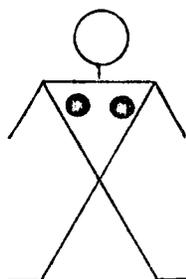
Podemos esquematizar assim:

○ = gene normal

● = gene da talassemia



Eu herdei apenas um gene da talassemia do meu pai ou da minha mãe. Eu tenho, portanto, talassemia menor ou traço talassêmico.



Eu herdei dois genes da talassemia, um vindo do meu pai e o outro da minha mãe. Eu tenho, portanto, talassemia major.

3- O que manifesta uma pessoa com talassemia minor?

A talassemia minor não é uma doença propriamente dita. Na verdade, muitas pessoas da população são portadoras da talassemia minor. Essas pessoas geralmente passam bem, sem problemas, mas de vez em quando podem apresentar anemia, com palidez, fraqueza e desânimo. Essa anemia não é grave e costuma aparecer durante a fase de crescimento, durante a gravidez, a amamentação e em situações em que o organismo está sobrecarregado.

4- Já que ela não é um problema grave, por que é importante uma pessoa saber que é portadora da talassemia minor?

Por duas razões.

Em primeiro lugar, para poder tratar corretamente a anemia que ela, por acaso, possa apresentar.

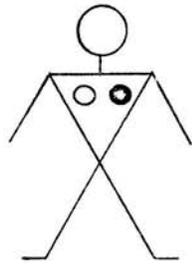
Em segundo lugar, pelo fato de essa pessoa com talassemia minor correr o risco de gerar uma criança com talassemia major, caso ela se case com outra pessoa igualmente portadora da talassemia minor.

5- E o que é a talassemia major?

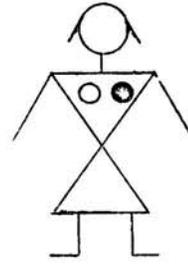
A talassemia major é uma doença que causa anemia acentuada, geralmente tratada com transfusões de sangue. Os pais de uma criança com talassemia major geralmente percebem logo que ela tem um problema sério de saúde e a levam ao médico, pois a criança é fraquinha e tem uma cor pálida e amarelada. A talassemia major é uma doença que tem tratamento, mas não tem cura. Com o tratamento, o doente com talassemia major melhora bem, mas não sara. Assim sendo, ele deve ser tratado durante toda a sua vida.

6- Como duas pessoas com talassemia minor podem gerar crianças com talassemia major?

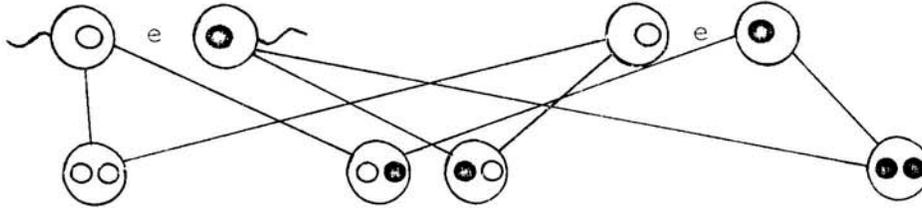
Um casal em que tanto a mulher quanto o marido são portadores da talassemia minor pode ter filhos normais, filhos com talassemia minor e filhos com talassemia major. Tudo irá depender do que acontecer no momento da geração da criança (concepção). Podemos esquematizar assim:



espermatozóides



óvulos



criança normal

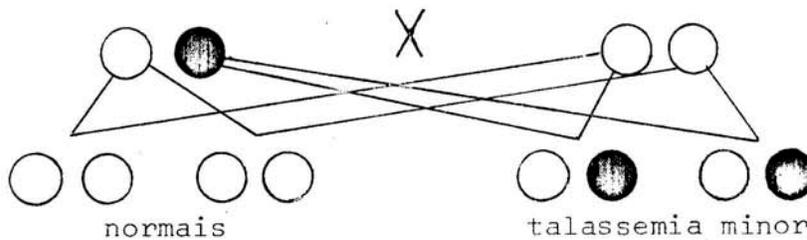
criança com
talassemia minor

criança com
talassemia major

Podemos dizer, portanto, que a probabilidade ou chance de um casal com talassemia minor gerar uma criança com talassemia major é de 1 em 4 ou 25%. É importante saber que o risco é o mesmo em todas as gestações. Ou seja, um casal que teve uma criança com talassemia major continua tendo o risco de gerar a próxima criança também com a talassemia major.

7- E o que acontece quando uma pessoa com talassemia minor casa-se com uma pessoa normal?

O casal poderá ter filhos normais ou com talassemia minor, com igual chance, mas nunca filhos com talassemia major. Esquemati - zando:



normais

talassemia minor

8- O que deve fazer uma pessoa que é portadora da talassemia minor? Essa pessoa deve levar uma vida normal, apenas tomando alguns cuidados, ou seja:

a- Evitar tomar desnecessariamente remédios (sobretudo injeções) à base de ferro, como sulfato ferroso, biotônicos, etc. A anemia que a talassemia minor às vezes causa não é uma anemia comum e, por isso, não é tratada com ferro. Ela precisa de um tratamento especial, à base de ácido fólico puro (um comprimido

- do de 5 mg por dia). O ácido fólico puro pode ser adquirido em farmácias de manipulação, como a Veado de Ouro, Medicamenta, etc.
- b- Evitar excessos, regimes alimentares drásticos, stress, etc. Procurar levar uma vida o mais equilibrada possível.
 - c- Verificar se o cônjuge (marido ou esposa) também não é portador da talassemia minor. Caso já tenha filhos, eles também devem ser examinados. O exame para investigação da talassemia minor (eletroforese de hemoglobinas com dosagem da fração A₂) não é um exame de sangue comum. Ele é um exame especializado, que deve ser feito, de preferência, em um Serviço de Hematologia. Aqui no Hospital das Clínicas da UNICAMP esse exame é feito gratuitamente.
 - d- Caso apresente algum problema mais sério no sangue, como uma anemia mais forte, por exemplo, procurar um médico hematologista.

9- Talassemia tem alguma coisa a ver com leucemia?

Absolutamente nada. Apenas os nomes são parecidos. A talassemia nunca se transforma em leucemia, nem vice-versa.

10- Por que essa alteração recebeu o nome de talassemia?

Talassa, em grego, quer dizer mar. Esse nome foi escolhido pelo fato de essa alteração ser muito freqüente nos países banhados pelo Mar Mediterrâneo, como é o caso da Itália e da Grécia.

Talassemia = talassa + anemia = anemia do mar mediterrâneo.

Aqui no Brasil, a talassemia minor é bastante freqüente entre descendentes de italianos, gregos, sírios, etc.

11- O que deve fazer um casal em que o marido e a mulher são portadores da talassemia minor, após o nascimento de uma criança?

A criança deve ser trazida o quanto antes ao Hospital de Clínicas da UNICAMP para que, através da realização de um exame de sangue especializado, fique-se sabendo se ela nasceu sem talassemia (probabilidade de 25%), com talassemia minor (probabilidade de 50%) ou com talassemia major (probabilidade de 25%).

Isso é muito importante, pois caso a criança seja portadora da talassemia major, o seu tratamento deve iniciar-se o quanto antes possível.

12- Seria possível esse casal ficar sabendo como ia ser essa criança antes dela nascer, enquanto a mulher ainda estivesse grávida?

Sim, Existe um exame realizado no início da gravidez (no 2º mês) que permite saber como a criança vai nascer. Esse exame, chamado diagnóstico pré-natal de talassemia por análise de DNA, só é realizado em alguns poucos centros especializados.

Endereço do Serviço de Aconselhamento Genético da UNICAMP:

- Dr. Antonio Sérgio Ramalho
- Profª. Carmen Sílvia Bertuzzo Martins
- Psicólogo- Roberto B. Paiva e Silva
- Departamento de Genética Médica da UNICAMP- Fone: 39-8210
- Setor de Aconselhamento Genético do Hemocentro da UNICAMP-
 Fone:
- Ambulatórios: 6as. feiras, 8:30hs, no Hemocentro da UNICAMP

OBS.: Para marcar consultas, falar com a Profª. Carmen Sílvia Bertuzzo Martins.

OBSERVAÇÃO: em Araras, procurar a Profª. Rosa Chelminsky Teixeira no Núcleo de Genética da Secretaria Municipal de Saúde (Centro de Saúde II). Fone- 41-7211.

ANEXO 3

FICHAS INFORMATIVAS PARA PACIENTES

PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIAS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

UNIDADE DE HEMOGLOBINOPATIAS

Nome: _____

Portador (a) do traço siclêmico (Heterozigoto (a) do gene da hemoglobina S e do gene da hemoglobina normal A).

VIDE ORIENTAÇÃO NO VERSO

Campinas, ___/___/____

Os portadores do traço siclêmico, embora geralmente assintomáticos, podem apresentar, excepcionalmente, alterações clínicas na vigência de hipoxemia, acidose e desidratação.

Disciplina de Hematologia, Laboratório de Patologia Clínica e Departamento de Genética Médica.

UNICAMP C.P. 1170 13.100, Campinas - SP.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNIDADE DE HEMOGLOBINOPATIAS

Nome: _____

Portador (a) da anemia falciforme
(Homozigoto (a) do gene da hemoglobina S)

Campinas, ___/___/_____

(carimbo de quem
assinar

Disciplina de Hematologia, Laboratório de Patologia Clínica e Departamento de Genética Médica.

UNICAMP

C.P. 1170

13.100, Campinas-SP.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNIDADE DE HEMOGLOBINOPATIAS

Nome: _____

Portador (a) do traço talassêmico beta (Heterozigoto (a) do gene da talassemia beta)

VIDE ORIENTAÇÃO NO VERSO

Campinas, ___/___/_____

(carimbo de quem
assina)

- Evitar a administração de compostos ferrosos.
- Fornecer suplementação de ácido fólico (5mg/dia) em situações de sobrecarga para o organismo, tais como gravidez, lactação e crescimento.

Disciplina de Hematologia, Laboratório de Patologia
Clínica e Departamento de Genética Médica

UNICAMP

C.P. 1170

13.100, Campinas - SP.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNIDADE DE HEMOGLOBINOPATIAS

Nome: _____

Portador (a) de talassemia major
(Homozigoto (a) do gene da talassemia beta).

Campinas, ___/___/____

Disciplina de Hematologia, Laboratório de Patololo-
gia Clínica e Departamento de Genética Médica.

UNICAMP C.P. 1170 13.100, Campinas, SP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNIDADE DE HEMOGLOBINOPATIAS

Nome: _____

Portador (a) de: _____

Campinas, ___/___/___ _____

Disciplina de Hematologia, Laboratório de Patologia Clínica e Departamento de Genética Médica.

UNICAMP C.P. 1170 13.100, Campinas, SP.