

TRAÇO FALCIFORME: UMA VISÃO PARA OS CENTROS DE HEMOTERAPIA

José Edson Paz da Silva
Letícia Loi Giovelli

RESUMO

As Hemoglobinopatias são desordens hereditárias muito freqüentes que afetam toda a população mundial e causam um grande problema de saúde pública. O Brasil apresenta uma alta prevalência de Hemoglobina S, com grandes diferenças regionais como consequência do processo de miscigenação. Os objetivos dessa revisão bibliográfica são destacar alguns aspectos relevantes do traço falciforme a fim de orientar os profissionais da saúde que atuam nos centros de hemoterapia sobre essa desordem e também, em virtude da falta de padronização de uma técnica de detecção da Hemoglobina S nos centros de hemoterapia, procuramos enfatizar os métodos utilizados e assim, levantar a discussão para a escolha de qual o melhor teste de triagem que deve ser utilizado nesses centros.

Palavras-chave: Traço Falciforme; Métodos; Centros de Hemoterapia.

SICKLE CELL TRAIT: A VIEW FOR THE HEMOTHERAPY CENTER

SUMMARY

Hemoglobinopathies are the most frequent inherited disorders which affect the population all over the world provoking a large public health problem. Brazil presents a high prevalence of Hemoglobin S with large regional differences as consequence of the miscegenation process. This review aims to point out some relevant aspects of the sickle cell trait in order to counsel and help health professionals about these disorder and also, because of lack of standardization of a technique for detection of hemoglobin S in the centers of blood, trying emphasize the methods used and thus raise the discussion to the choice of the best screening test to be used in these centers.

Key words: Hemoglobin S; Sickle cell trait; Hemotherapy Centers.

INTRODUÇÃO

As alterações das hemoglobinas aparecem como resultado de mutações dos genes alfa, beta, gama ou delta, responsáveis pelo seqüenciamento e estrutura de cada tipo de polipeptídeo. Como consequência, as cadeias de globina se formam de maneira anormal, e são chamadas hemoglobinas variantes, perturbando a função desempenhada pela hemoglobina dos eritrócitos^{1,2}.

Existe um grande número de hemoglobinas anormais, as quais compreendem um grupo de distúrbios hereditários que afetam os genes que codificam as cadeias globínicas alfa (α) e beta (β) da molécula de hemoglobina. Com padrão de herança autossômico recessivo, as hemoglobinopatias são desordens hereditárias muito freqüentes, afetando aproximadamente 7% da população mundial. Devido à

alta prevalência e gravidade de suas manifestações clínicas essas desordens representam um problema de saúde pública em muitos países. Atualmente, já foram descritas mais de 1.200 mutações nos genes das cadeias globínicas, dentre estas, a Anemia Falciforme é a patologia hereditária monogênica mais encontrada e clinicamente significante^{3,4}.

Essa revisão tem por objetivo destacar alguns aspectos relevantes do traço falciforme afim de orientar os profissionais da saúde que atuam nos centros de hemoterapia sobre essa desordem. Além disso, em virtude da falta de padronização de uma técnica de detecção da Hemoglobina S nos centros de hemoterapia, procuramos enfatizar os métodos utilizados e assim, levantar a questão sobre a escolha de qual o melhor teste de triagem que deve ser utilizado nesses centros.

CARACTERÍSTICAS DO TRAÇO FALCIFORME

O traço falciforme ou ciclêmico é caracterizado pela presença de Hb S em heterozigose, presente em percentual que varia de 22 a 45% da hemoglobina total 5,6. A prevalência deste traço é de aproximadamente 8 a 9% nos negros americanos e 25 a 30% nas populações africanas 6-8. Os indivíduos heterozigóticos somam aproximadamente 2,5 milhões nos Estados Unidos e 30 milhões no mundo, já no Brasil segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária 9 cerca de 2 milhões de pessoas são portadoras deste traço falciforme 8,10.

O traço falciforme raramente está associado a manifestações clínicas ou hematológicas significantes, os indivíduos não apresentam anemia, com hemoglobina variando entre 13 e 15 g/dL, e a morfologia e a sobrevivência das hemácias é normal, portanto assume o caráter de condição benigna 7,8,11,12. Apesar de os indivíduos heterozigotos não apresentarem, normalmente, evidentes manifestações clínicas existem relatos de complicações clínicas e até mesmo de morte súbita em portadores expostos a condições de baixa tensão de oxigênio como anestesia geral, mergulho, vôo em aviões despressurizados, também na desidratação, em esforços físicos extenuantes, infecções respiratórias graves, insuficiência cardíaca respiratória e episódios de acidose, que podem levar à falcização das hemácias, causando complicações vasculares, infarto esplênico e complicações renais e do trato geniturinário 5,12-14. Essas complicações ocorrem muito raramente, pois com o baixo potencial de falcização dos heterozigotos as condições precipitantes da produção de hemácias falciformes, ou seja, hipoxemia, desidratação, acidose e vasoconstrição, devem ser muito intensas 5,13,14.

A principal importância do diagnóstico do traço falciforme está associada ao risco de nascimento de futuras crianças com anemia falciforme, portanto os portadores do traço falciforme têm o direito de serem informados, através do aconselhamento genético, a respeito dos aspectos hereditários e demais conotações clínicas dessa doença. Segundo Ramalho e Magna 15 o objetivo do aconselhamento genético é o de permitir aos indivíduos ou às suas famílias tomar decisões conscientes e equilibradas a respeito da procriação, tratando-se, portanto, de um objetivo primordialmente

assistencial, em que os indivíduos devem ser conscientizados do problema, sem serem privados do direito de decisão reprodutiva. Assim, principalmente os casais de risco estarão conscientes da chance de 25% de nascimento de uma criança homozigota, e também saberão da importância da realização de exames laboratoriais na criança precocemente, melhorando a expectativa e qualidade de vida delas 6,9,15-17.

DIAGNÓSTICO DO TRAÇO FALCIFORME VERSUS CENTROS DE HEMOTERAPIA

O diagnóstico das hemoglobinas anormais passou a ser importante para os Centros de Hemoterapia a partir do momento em que a triagem de hemoglobinopatias nos doadores de sangue do Brasil tornou-se obrigatória através da Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária-RDC 153/04 de Junho de 2004 18. Essa resolução veio ao encontro da necessidade de melhorar cada vez mais a qualidade do sangue a ser transfundido o que evidencia sua relevância, apesar disso, ela não indica o método de diagnóstico de detecção que deve ser realizado para seu cumprimento.

Como os portadores do traço falciforme são clínicos e hematologicamente saudáveis são aptos à doação de sangue, mas como afirmam alguns estudos 5,6,19 esse sangue possui utilização restrita tornando o diagnóstico desta alteração imprescindível. Além disso, estão sendo relatadas dificuldades operacionais no processamento desse sangue AS, principalmente na desleucocitação do concentrado eritrocitário 15,19-22.

Uma grande variedade de testes qualitativos e quantitativos permite a detecção da Hb AS. Entre os testes qualitativos, está o teste de solubilidade, no qual as hemácias são lisadas e a Hb S é reduzida pelo ditionito de sódio; por ser insolúvel, ela forma polímeros de deoxi-Hb S com esse reagente e turva a solução, enquanto que as soluções contendo outras hemoglobinas permanecem 1. Outro teste qualitativo é o de falcização, este teste utiliza o metabissulfito de sódio como substância redutora, a qual em contato com as hemácias extrai o oxigênio, levando as hemácias com Hb S a assumir o formato de foice, verificado pela observação das hemácias ao microscópio 7,13,23. Vários outros testes são comercializados na forma de "kit", entre eles o teste de gel-centrifugação, que se baseia no

mesmo princípio da falcização “in vitro”, utiliza agente redutor e cartão com gel que retêm as hemácias falcizadas, ficando estas suspensas no microtubo após a centrifugação²³.

A eletroforese de hemoglobina em fita de acetato de celulose ou em filme de agarose é um teste amplamente conhecido, podendo ser tanto qualitativo quanto quantitativo. A eletroforese se baseia na diferente mobilidade eletroforética das hemoglobinas carregadas eletricamente permitindo a separação das bandas de migração de hemoglobinas. Como a hemoglobina é uma proteína carregada negativamente, a eletroforese de Hb se baseia nesse princípio. Assim, durante a corrida eletroforética, as proteínas migram para o pólo positivo. As diversas hemoglobinas com defeitos estruturais causados por substituições de aminoácidos de diferentes pontos isoeletricos resultam na ocorrência de diferentes mobilidades eletroforéticas. Outras técnicas quantitativas têm sido utilizadas, como Eletroforese por Focalização Isoelétrica (IEF), Cromatografia Líquida de Baixa Pressão (LPLC) e Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC)^{1,7,13,23}.

Algumas pesquisas mostram comparações entre os métodos de triagem de hemoglobinopatias. Estas comparações permitem uma análise dos métodos para determinar a padronização de uma técnica para a triagem nos doadores de sangue, principalmente devido ao fato da observação de utilização de diferentes técnicas nos centros de hemoterapia do Brasil.

Ballard e colaboradores²⁴, comparando o teste de solubilidade com eletroforese de hemoglobina em 619 indivíduos, encontraram 130 amostras positivas no teste de solubilidade e todas foram confirmadas por eletroforese, sendo que o teste de solubilidade para Hb S foi definitivo em 616 amostras, as três amostras restantes eram de recém-nascidos, o que tornou a detecção da Hb S prejudicada.

Matusik e colaboradores²⁵ compararam quatro métodos de detecção da Hb S, eletroforese de hemoglobina, teste de falcização com metabissulfito de sódio, teste de solubilidade com tampão fosfato e “Sickledex reagent”. Eles utilizaram 110 amostras de sangue e obtiveram concordância de resultados em todas as amostras, sendo que três amostras eram Hb AS, sete Hb SS e o restante Hb AA.

Clark²⁶ comparou o teste de solubilidade com tampão fosfato com o teste de falcização com metabissulfito de sódio e confirmou o resultado com eletroforese de hemoglobina. O teste de falcização apresentou 5,3% de resultados falso-negativos nas amostras contendo Hb S comparando com o teste de solubilidade em 418 amostras. O teste de solubilidade apresentou 1,1% de amostras falso-negativas para Hb S e 0,7% de falso-positivas em 1205 amostras testadas em eletroforese de hemoglobina.

Del Guidice e colaboradores²⁷ relatam 100% de compatibilidade entre os testes de solubilidade e eletroforese de hemoglobinas em 629 amostras de sangue, sendo 190 com Hb S, com apenas um caso falso-positivo em paciente com Policitemia. Outra análise comparativa também foi realizada por Oshiro e colaboradores²³ compararam o teste de solubilidade, o de falcização e o de gel-centrifugação mostrando não haver discrepância entre os métodos em 28 amostras de Hb AS analisadas de um total de 836 amostras de pacientes de pré-natal estudadas. Prudêncio e colaboradores¹⁹ encontraram resultados 100 % compatíveis entre as técnicas de solubilidade e de gel-centrifugação em 5.416 doadores de sangue, destes 50 (0,92%) amostras com Hb AS. Neste mesmo estudo os autores compararam as técnicas de solubilidade, gel-centrifugação e eletroforese de hemoglobina em 213 negros e descendentes e encontraram 18 (8,54%) portadores de HbAS, sendo que esta amostra também apresentou 100 % de compatibilidade entre as técnicas.

Entretanto, o estudo realizado por Surve e colaboradores²⁸ com 3.246 indivíduos na Índia, detectou pelo teste de solubilidade 871 portadores de Hb S dos 932 detectados por HPLC e eletroforese, o teste de solubilidade apresentou sensibilidade total de 93,8%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 97,4%, sendo então que 61 (2,6%) portadores de Hb S foram classificados como negativos, mostrando assim que o teste de solubilidade em grandes amostras deixa de detectar alguns casos.

Portanto, este estudo levanta a discussão acerca do uso do método da solubilidade para a detecção da Hb S nos centros de hemoterapia, já que estes trabalham em grande escala e com a utilização desse teste poderão ocorrer casos falsos negativos e falsos

positivos. Apesar disso, deve-se levar em consideração o fato desse teste exigir pouco tempo, ser de fácil realização, sem necessitar de muito treinamento de pessoal e principalmente por ter um custo bem mais acessível facilita a sua realização em todos os centros de hemoterapia.

O estudo realizado por Balasubramaniam e colaboradores²⁹ avalia o “Kit” da Diamed ID-Sickle Cell Test (DiaMed AG, 1765 Cressir s/Morat, Switzerland) que utiliza a tecnologia de gel-centrifugação. Eles analisaram 131 amostras de sangue contendo hemoglobinas normais e variantes (75 amostras contendo Hb S) determinadas por várias técnicas padronizadas como eletroforese alcalina e ácida, HPLC e teste de solubilidade, e avaliaram tanto o kit para um teste quanto o para múltiplos testes. O kit para um teste foi realizado para todas as amostras e nenhum resultado positivo foi encontrado, inclusive para aquelas amostras que continham mais do que 95% de Hb S, sendo esse problema atribuído ao agente redutor. O kit para múltiplos testes (50 amostras) detectou algumas amostras positivas, assim, de 30 amostras de pacientes com anemia falciforme (Hb SS), quatro foram negativas e as outras apresentaram resultados mais fracos do que o esperado. O resultado do teste para as amostras de pacientes com traço falciforme (Hb AS) também foram mais fracas do que o esperado e 13 das 34 amostras foram negativas. Quando os testes foram repetidos, os resultados obtidos não foram os mesmos para as amostras e também não houve correlação entre a intensidade da reação e a quantidade de Hb S. Com esses resultados, o estudo conclui que a performance do kit foi bastante desapontante, mostrando-se insensível e não confiável para detectar as amostras com Hb S, não recomendando o uso do kit a não ser que a melhora da performance seja demonstrada.

Esse último estudo demonstra uma avaliação da performance do método de gel-centrifugação, tal avaliação mostra certa discordância com os estudos de Oshiro 23 e de Prudêncio 19 que apresentam resultados comparativos onde esse teste apresenta-se sensível, causando ainda maior dúvida na escolha do método ideal e mostra a necessidade de maiores estudos sobre as técnicas que melhor se adaptem a realidade dos centros de hemoterapia.

ESTUDOS DA PREVALÊNCIA DAS HEMOGLOBINOPATIAS NOS CENTROS DE HEMOTERAPIA

Alguns estudos estão sendo realizados em diversas regiões do Brasil, com o intuito de determinar a prevalência de hemoglobinopatias, já que a heterogeneidade étnica da população brasileira é bastante evidente pela diversidade do contingente de africanos que povoaram as diversas regiões brasileiras. Um dos maiores estudos foi realizado por Naoum³⁰ com 101.000 amostras de sangue de 65 cidades de todas as regiões brasileiras, mostrando que a prevalência da Hb AS é maior na região norte (4,49%) e decresce gradativamente em direção ao sul: nordeste (4,05%), centro-oeste (3,11%), sudeste (1,87%) e sul (1,87%). No geral a prevalência do traço falciforme na população brasileira foi de 2,1%, entre pessoas de cor branca é de 1,18% e entre pessoas de cor negra é de 4,87%. Ramalho⁵ investigou a presença de Hb AS em doadores de sangue brasileiros, com uma amostra de 250 doadores de sangue de Campinas (SP), encontrou uma prevalência de 2%.

No estudo feito por Mello e colaboradores³¹ em 23.981 doadores de sangue da região de Uberlândia (MG) os autores encontraram 820 (3,42%) portadores de hemoglobinopatias, sendo 2,48% de Hb AS. Segundo estudo realizado por Orlando e colaboradores³², na Universidade Estadual de São Paulo, em São José do Rio Preto (SP) com a análise de 262 doadores de sangue, 13 (4,96%) apresentaram hemoglobinas anormais, dos quais 2 (0,76%) com Hb AS. Em Bragança Paulista (SP) Acedo e colaboradores³³ obtiveram uma prevalência de 1,68% de hemoglobinopatias do total de 1.846 doadores de sangue e destes, 1,13 % com traço falciforme. Grignani e colaboradores 14 verificaram uma prevalência de 1,39% de Hb AS em 6.237 doadores de sangue de Londrina (PR). No Rio Grande do Sul um estudo realizado por Lisot e Silla³⁴ com 608 amostras de doadores de sangue de Caxias do Sul encontrou 71 (11,68%) doadores afetados com hemoglobinas anormais, desses 6 (0,99%) com Hb AS.

Existem dois grandes motivos para justificar a realização da triagem dos portadores do traço falciforme nos bancos de sangue, que beneficia simultaneamente o doador e o receptor. Primeiro, com

relação aos receptores: como o traço falcêmico é muito prevalente, assim como a anemia falciforme, a chance de encontrar um receptor de sangue com essas características é muito grande, o que diminuiria a eficácia da transfusão. Além disso, o sangue com Hb S não é recomendado para ser utilizado em exsanguinotransfusões, recém-nascidos, crianças com hipoxemia, pacientes submetidos à cirurgia, acidose grave e pacientes com hemoglobinopatias, principalmente pela ineficiência da transfusão com hemácias que possuem uma concentração de Hb A menor e um tempo médio de vida inferior ao esperado. Também beneficia o receptor que estará sendo protegido do recebimento de hemácias anômalas que não podem cumprir com o seu papel tornando a transfusão ineficiente^{5,6,19}. O segundo benefício da triagem dos doadores de sangue é a identificação do traço falciforme e o aconselhamento genético, uma vez que a detecção de indivíduos heterozigotos é de extrema importância para a saúde pública, pois, além de possível fonte de novos heterozigotos, podem originar indivíduos homozigotos que manifestam uma forma clínica e, portanto precisam de tratamento precoce³¹.

CONCLUSÃO

A dificuldade encontrada por parte de alguns centros brasileiros de hemoterapia em cumprir a legislação vigente que exige a realização de um método de detecção da hemoglobina S motivou o estudo deste tema. Assim, a presente revisão procurou contribuir com o conhecimento e defender a importância desse por parte de toda equipe de saúde, salientando aos profissionais relacionados com os centros de hemoterapia acerca da relevância do traço falciforme.

Além disso, através da análise de alguns estudos podemos verificar que a triagem da hemoglobina S pode ser realizada por vários métodos, sendo que em grande escala um método com boa sensibilidade deve ser utilizado para evitar que portadores do traço falciforme não sejam detectados, uma vez que a detecção desses indivíduos é de extrema importância para a saúde pública já que são possíveis fontes de novos casos de anemia falciforme.

REFERÊNCIAS

1. Naoum PC. **Hemoglobinopatias e talassemias**. São Paulo: Sarvier; 1997.
2. Lorenzi TF, D'Amico E, Daniel MM, Silveira PAA, Buccheri V. Fisiologia das células do sangue e hemostasia. In: Lorenzi TF, D'Amico E, Daniel MM, Silveira PAA, Buccheri V. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 45-83.
3. Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. **Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro**. Brasil. Rev Panam Salud Publica. 2003; 13: 154-9.
4. Sommer CK, Goldbeck AS, Wagner SC, Castro SM. **Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul**, Brasil. Cad Saude Publica. 2006; 22:1709-14.
5. Ramalho AS. **Hemoglobina S em doadores de sangue brasileiros**. Rev. Ass. Med. Bras. 1976; 22: 467-8.
6. Silva RBP, Ramalho AS. **Riscos e benefícios da triagem genética: o traço falciforme como modelo de estudo em uma população brasileira**. Cad Saude Publica. 1997; 13: 285-94.
7. Lukens JN. **Hemoglobinopatias S, C, D, E & O e doenças associadas**. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Wintrobe hematologia clínica. São Paulo: Manole; 1998. p. 1161-205.
8. Embury SH. **Anemia falciforme e hemoglobinopatias associadas**. In: Bennett JC, Plum F. Cecil tratado de medicina interna. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p. 976-88.
9. Anvisa. **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes**. Brasília; 2002.
10. Alves AL. **Estudo da mortalidade por anemia falciforme**. Inf Epidemiol SUS. 1996; 5: 45-53.
11. Tomé-Alves R, Marchi-Salvador DP, Orlando GM, Palharini LA, Imperial RE, Naoum PC, et al. **Hemoglobinas AS/Alfa talassemia - importância diagnóstica**. Rev Bras Hematol Hemoter. 2000; 22: 388-94.
12. Murao M, Ferraz MHC. **Traço falciforme-heterozigose para hemoglobina S**. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007; 29: 223-5.

13. Elghetany MT, Davey FR. **Doenças eritrocitárias**. In: Henry, J.B. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. São Paulo: Manole; 1999. p. 617-63.
14. Grignani C, Amaral CL, Iamamoto CA, Gonçalves TO, Mashima DA, Matsuo T, et al. **Prevalência de traço falciforme em doadores de sangue da região de Londrina-Paraná**. Rev Bras Anal Cli. 2006; 38: 259-62.
15. Ramalho AS, Magna LA. **Aconselhamento genético do paciente com doença falciforme**. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007; 29: 229-32.
16. Ramalho A S, Magna LA, Silva RBP. **A Portaria MS no 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias**. Rev Bras Hematol Hemoter. 2002; 24: 244-50.
17. Diniz D, Guedes C. **Confidencialidade, aconselhamento genético e saúde pública: um estudo de caso sobre o traço falciforme**. Cad Saude Publica. 2005; 21: 747-55.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 153 de 14 de junho de 2004. **Aprova as normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados e dá outras providências**. Brasília (DF); 2004.
19. Prudencio BCAB, Covas DT, Bonini-Domingos CR. **Comparação de metodologia utilizada para a detecção de Hemoglobina S (HbS) em doadores de sangue**. Rev Bras Hematol Hemoter. 2000; 22: 99-109.
20. Stroncek DF, Rainer T, Sharon V, Byrne KM, Noguchi CT, Klein HG, et al. **Sickle Hb polymerization in RBC components from donors with sickle cell trait prevents effective WBC reduction by filtration**. Transfusion. 2002; 42: 1466-72.
21. Ould Amar AK, Césaire R, Kérob-Bauchet B, Maier H, Bucher B. **Altered filterability of fresh sickle cell trait donor blood**. Vox Sang. 1997; 73: 55-6.
22. Ould Amar AK. **Red blood cells from donors with sickle cell trait: a safety issue for transfusion?** Transfus Med. 2006; 16: 248-53.
23. Oshiro M, Poli Neto A, Mighita K, Watanabe CI, Palharini DLB. **Estudo comparativo entre os testes de solubilidade, falcização e gel-centrifugação para a detecção populacional da hemoglobina S**. Rev Inst Adolfo Lutz. 1999; 58: 53-6.
24. Ballard MS, Radel E, Sakhadeo S, Schorr JB. **A new diagnostic test for hemoglobin S**. J Pediat. 1970; 76:117-19.
25. Matusik JE, Powell JB, Gregory DM. **Rapid solubility test for detection of hemoglobin S**. Clin Chem. 1971; 17(11):1081-2.
26. Clark KGA. **An improved solubility test for haemoglobin S**. J Clin Pathol. 1972; 25(8):730-1.
27. Del Guidice RE, Doaring RM, Teran A. **Evaluation of sicklequick a differential solubility test for hemoglobin S**. Am J Med Technol. 1979; 45(4):287-9.
28. Surve RR, Murkherjee MB, Kate SL, Nagtilak SB, Wadia M, Tamankar AA, et al. **Deteccion of the S gene: an evaluation of the solubility test against automated chromatography and haemoglobin electrophoresis**. Br J Biomed Sci. 2000; 57: 292-4.
29. Balasubramaniam J, Phelan L, Bain BJ. **Evaluation of a new screening test for sickle cell haemoglobin**. Clin Lab Haem. 2001; 23: 379-83.
30. Naoum PC. **Prevalência e controle da hemoglobina S**. Rev Bras Hematol Hemoter. 2000; 22 (supl 2): 142-8.
31. Mello SMA, Arantes SCF, Botelho Filho A, Rocha AFS. **Prevalência de hemoglobinopatias em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Uberlândia-MG**. Bol Soc Bras Hematol Hemoter. 2000; 20: 130.
32. Orlando GM, Naoum PC, Siqueira FAM, Bonini-Domingos CR. **Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas**. Rev Bras Hematol Hemoter. 2000; 22: 111-21.
33. Acedo MJ, Costa VA, Polimeno NC, Bertuzzo CS. **Programa comunitário de hemoglobinopatias: abordagem populacional a partir de doadores de sangue de Bragança Paulista, São Paulo, Brasil**. Cad Saude Publica. 2002; 18: 1799-802.
34. Lisot CLA, Silla LMR. **Triagem de hemoglobinopatias em doadores de sangue de Caxias do Sul, RS, Brasil: prevalência em área de colonização italiana**. Cad Saude Publica. 2004; 20: 1595-601.

Recebido em 14 de outubro de 2010.

Aprovado em 10 de novembro de 2010.