

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ALEXANDRINA MONTEIRO DO NASCIMENTO
PAULA SOUSA FERREIRA
THAIS CRISTINA LOPES DA SILVA

**O DESAFIO DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS
HEMOGLOBINOPATIAS**

Recife
2022

ALEXANDRINA MONTEIRO DO NASCIMENTO
PAULA SOUSA FERREIRA
THAIS CRISTINA LOPES DA SILVA

O DESAFIO DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS HEMOGLOBINOPATIAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Biomedicina do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Andriu dos Santos Catena

Recife
2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

N244d Nascimento, Alexandrina Monteiro do
O Desafio do Diagnóstico Laboratorial das Hemoglobinopatias /
Alexandrina Monteiro do Nascimento, Paula Sousa Ferreira, Thaís
Cristina Lopes da Silva. Recife: O Autor, 2022.

31 p.

Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2022.

Inclui Referências.

1. Alterações genéticas. 2. Hemoglobina. 3. Anemias. 4. Hematologia
clínica. I. Ferreira, Paula Sousa. II. Silva, Thaís Cristina Lopes da. III.
Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 616-071

AGRADECIMENTOS

Agradecemos esse trabalho às pessoas que sempre estiveram conosco nessa caminhada e mesmo nos momentos mais difíceis não deixaram desistir dos nossos sonhos e objetivos. Em especial nossos familiares, que mesmo nessa caminhada árdua, sempre deram o suporte necessário e fundamental para chegarmos até aqui. Agradecemos, também, a todos os professores e preceptores, da UNIBRA, e ao Prof. Andriu dos Santos Catena que nos auxiliou para esclarecer nossas dúvidas sempre que necessário.

"Tente uma, duas, três vezes e se possível tente a quarta, a quinta e quantas vezes for necessário. Só não desista nas primeiras tentativas, a persistência é amiga da conquista. Se você quer chegar aonde a maioria não chega, faça o que a maioria não faz."

Bill Gates

RESUMO

A hemoglobina (Hb) é uma proteína globosa presente nos eritrócitos, sendo responsável pela coloração avermelhada do sangue e o transporte de gases (O_2 e CO_2). As hemoglobinopatias são patologias causadas pelas alterações ocorridas nas hemoglobinas. São caracterizadas pela síntese anormal das cadeias polipeptídicas de globina, dependendo do gene afetado, seja pela ausência ou pela redução da produção de uma das cadeias de globina. Das variações dessas hemoglobinas, a de maior incidência, no mundo, foi a hemoglobina S (Hb S), a hemoglobina C (Hb C) e as talassemias. Consideradas como um problema de saúde pública, essas alterações podem acarretar severas consequências, pois as manifestações clínicas podem variar de leve a grave, como óbito do portador. Sendo assim, o diagnóstico é de extrema importância para lidar essas alterações, pois influencia na melhor qualidade de vida dos portadores, a ponto de evitar complicações graves e morte prematura. O presente trabalho tem como objetivo descrever sobre as principais hemoglobinopatias, os desafios encontrados para a elucidação do diagnóstico, assim como suas técnicas, e informar sobre os meios de assistência fornecidos pelo sistema único de saúde (SUS) para portadores destas alterações. Através da metodologia de revisão de literatura, foi realizada a coleta de dados através de artigos, livros e periódicos, para justificar e obter melhor embasamento técnico científico sobre os desafios encontrados no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. Através da presente pesquisa, foi possível identificar o perfil populacional, demográfico e a prevalência das hemoglobinopatias em algumas regiões do país. Devido à escassez de acesso à informação sobre as patologias e a ausência do aconselhamento genético, o portador não tem conhecimento sobre as variações das Hb em seu organismo. Conclui-se que o diagnóstico das hemoglobinopatias é de extrema importância pois quanto mais precoce for o diagnóstico melhor será a qualidade de vida aos acometidos, garantindo a prevenção e a promoção da saúde pública no Brasil.

Palavras-chave: Alterações genéticas. Hemoglobina. Anemias. Hematologia clínica.

ABSTRACT

Hemoglobin (Hb) is a globular protein present in erythrocytes, being responsible for the reddish color of the blood and the transport of gases (O₂ and CO₂). Hemoglobinopathies are pathologies caused by changes in hemoglobin. They are characterized by the abnormal synthesis of globin polypeptide chains, depending on the affected gene, either by the absence or reduced production of one of the globin chains. Of the variations of these hemoglobins, the one with the highest incidence in the world was hemoglobin S (Hb S), hemoglobin C (Hb C) and thalassemias. Considered as a public health problem, these alterations can have severe consequences, as the clinical manifestations can range from mild to severe, such as the patient's death. Therefore, the diagnosis is extremely important to assess these changes, as it influences the better quality of life of patients, to the point of avoiding serious complications and premature death. The present work aims to describe the main hemoglobinopathies, the challenges encountered for the elucidation of the diagnosis, as well as its techniques, and inform about the means of assistance provided by the unified health system (SUS) for patients with these alterations. Through the literature review methodology, data collection was carried out through articles, books and periodicals, to justify and obtain a better scientific technical basis on the challenges encountered in the laboratory diagnosis of hemoglobinopathies. Through this research, it was possible to identify the population and demographic profile and the prevalence of hemoglobinopathies in some regions of the country. Due to the lack of access to information about the pathologies and the absence of genetic counseling, the carrier is not aware of the Hb variations in his body. It is concluded that the diagnosis of hemoglobinopathies is extremely important because the earlier the diagnosis, the better the quality of life for those affected, ensuring prevention and promotion of public health in Brazil.

Keywords: Genetic alterations. Hemoglobin. Anemia. Clinical hematology.

Lista de ilustrações

Figura 1 - Estrutura da hemoglobina	14
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Hb	Hemoglobina
Hb A	Hemoglobina A
Hb SS	Anemia Falciforme
Hb C	Hemoglobina C
Hb S	Hemoglobina S
SUS	Sistema Único de saúde
CSEA	Crises de Sequestro Esplênico Agudo
STA	Síndrome Torácica Aguda
DF	Doença falciforme
MO	Medula Óssea
MS	Ministério da Saúde
VCM	Volume Corpuscular Médio
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HPLC/CLEA	Cromatografia Líquida de alta eficiência - (High Performance Liquid Chromatography)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivo específico.....	13
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
3.1 Hemoglobina.....	13
3.2 Hemoglobinopatias.....	15
3.3 Epidemiologia das hemoglobinopatias.....	16
3.3.1 Anemia falciforme.....	17
3.3.2 Hemoglobina C.....	17
3.3.3 Talassemias.....	18
3.4 Diagnósticos.....	19
4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	20
5. RESULTADOS.....	21
6. DISCUSSÃO.....	26
7. CONCLUSÃO.....	28
8. REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

A hemoglobina (Hb) é uma proteína globosa presente nos eritrócitos, sendo responsável pela coloração avermelhada do sangue e o transporte de gases (O₂ e CO). Possui uma estrutura quaternária, apresentando quatro subunidades polipeptídicas, as cadeias de globinas, que são codificadas por dois agrupamentos de genes diferentes. Cada subunidade possui uma porção não polipeptídica, o grupo heme, que é responsável pela ligação do ferro com o oxigênio, sendo sua principal função o transporte de gases (O₂ e CO₂). Existem diversos tipos de hemoglobina, conforme a sua composição, em distintas quantidades ao longo da vida como, embrionária, fetal e do adulto (ESQUENAZI, 2017).

Devido a crescente miscigenação, ocorrida a partir do período de colonização do Brasil, caracterizado pela intensa imigração ao país, houve a transmissão hereditária de genes anormais. Essas mutações genéticas, ocorridas nas zonas de expressão e decodificação, resultaram em hemoglobinas diferentes dando origem às hemoglobinopatias (GONZALEZ, 2017).

As hemoglobinopatias são consideradas um problema de saúde pública não só no Brasil, mas também em outros países do mundo. Se originam a partir de mutações genéticas que alteram a estrutura ou a síntese das globinas. Essas anormalidades, dependendo do gene afetado, podem ser classificadas em talassemias, caracterizadas devido à ausência ou diminuição da produção das cadeias globulinas, ou em variantes da hemoglobina, originadas a partir de mudanças na estrutura da hemoglobina. Das variações dessas hemoglobinas, as de maior incidência são a Hemoglobina S (Hb S), as talassemias (síntese de globina) e a hemoglobina C (Hb C) (TOMASI et al, 2017).

Das hemoglobinopatias, a talassemia é uma doença resultante de alterações quantitativas na produção de globinas. Desta síntese inadequada, é possível classificar as talassemias em alfa, beta, beta/delta, entre outras. Todas são derivadas do excesso de uma das cadeias devido à diminuição ou escassez de síntese da outra, levando a redução na sobrevivência das hemácias e manifestações hemolíticas (CUNHA et al, 2019).

As variantes estruturais são originadas da síntese de uma globina anormal, seja através de mutações de deleção e inserção de bases ou recombinação não homóloga. Como resultado destas alterações estruturais são geradas as Hb S, que

em homozigose (Hb SS) origina na anemia falciforme. Nesta anemia, as hemoglobinas se polimerizam em estado desoxigenado, dando um aspecto de foice às hemácias, ou aumentam a viscosidade sanguínea (SILVA et al, 2019).

A anemia falciforme (Hb SS) tem maior prevalência no mundo, sendo seguida das talassemias e sua manifestação clínica pode variar em diferentes graus de anemia hemolítica. Por este motivo, alguns pacientes podem ser hospitalizados, enquanto outros podem ser considerados apenas assintomáticos. Essa variabilidade é manifestada por fatores genéticos ligados ao nível da globina fetal, havendo assim uma associação com as talassemias e os haplótipos. A Hb C é uma hemoglobinopatia considerada mais rara do que as outras, sendo caracterizada por tornar o eritrócito mais viscoso devido às fortes ligações com proteínas do próprio eritrócito, causando uma maior resistência periférica (BRASIL 02, 2017).

Existem desafios para o diagnóstico das hemoglobinopatias que vão desde a conscientização populacional até a combinação de resultados clínicos e laboratoriais. A avaliação laboratorial das hemoglobinopatias é de suma importância, pois um diagnóstico precoce pode auxiliar na redução da morbidade, mortalidade e transmissão dessas anomalias. O acompanhamento clínico médico aguçado, a promoção de práticas educativas, quanto às manifestações das doenças, direcionadas a população, profissionais de saúde capacitados, como os biomédicos, com conhecimentos técnicos e científicos e com equipamentos calibrados, são medidas diretamente ligadas ao diagnóstico precoce, permitindo a tomada de ações de prevenção a essas mutações e influenciando na melhor qualidade de vida dos portadores, a ponto de evitar complicações graves e morte prematura. Sendo assim, essa presente pesquisa terá como maior foco demonstrar os meios de diagnósticos e os desafios encontrados na sua elucidação (SILVA, 2017).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Relatar sobre as principais alterações das hemoglobinas presentes no Brasil, com o intuito de conscientizar sobre essas mutações, e descrever sobre os desafios encontrados para a realização do diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias.

2.2 Objetivo específico

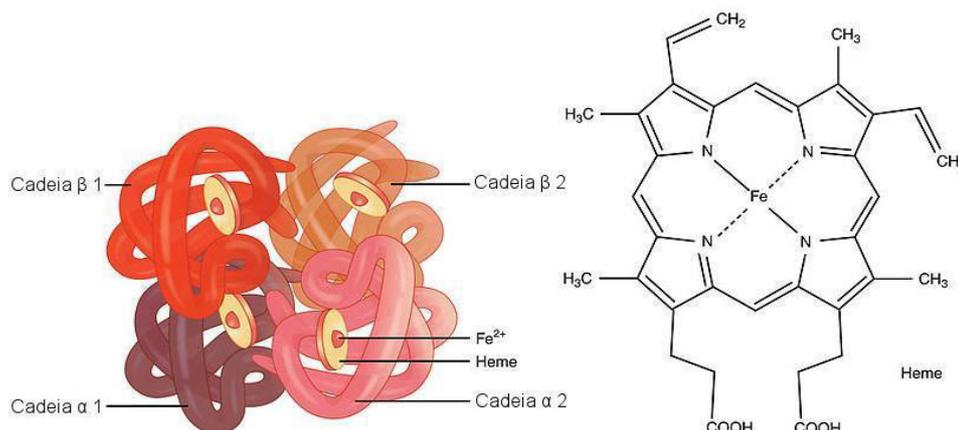
- Informar sobre as principais hemoglobinopatias e suas manifestações clínicas no sistema biológico humano.
- Descrever sobre o desafio do diagnóstico precoce e as técnicas utilizadas para a sua elucidação.
- Conscientizar sobre as medidas preventivas que contribuem no laudo correto dos exames, facilitando o diagnóstico precoce dos portadores de hemoglobinopatias.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Hemoglobina

A hemoglobina (Hb) é uma proteína globosa, abundantemente encontrada no sangue pois está presente nos eritrócitos. Sua síntese depende de ferro e começa a partir do proeritroblasto, na medula óssea (MO), aumentando conforme a fase de maturação da eritropoiese até a fase de reticulócito. A Hb possui diversas funções em nosso organismo, sendo a principal o transporte de oxigênio (O₂) do pulmão para o corpo, oxigenando os tecidos através da corrente sanguínea. O transporte de oxigênio (O₂) ocorre por uma estrutura quaternária, com quatro cadeias de globina. Cada cadeia está relacionada com o grupo prostético heme ligado a um átomo de ferro (Fe²⁺) e cada subunidade consegue carregar apenas moléculas de oxigênio. A junção do grupo heme com a globina ocorre por meio de ligações covalentes, no qual o ferro contido no grupo heme se liga à histidina proximal da globina (ROSENFELD et al, 2019).

Figura 1: Estrutura da hemoglobina



Fonte: Infoescola. Disponível em: <https://www.infoescola.com/sangue/hemoglobina/>

Os tipos de Hb variam conforme o tetrâmero formado pelas cadeias de globina, e sua composição, ao longo da vida. Quatro genes, localizados nos cromossomos 11 e 16, sintetizam diferentes tipos de cadeias polipeptídicas: alfa (α), beta (β), gama (γ) e delta (δ). Nas primeiras semanas de vida, no período intrauterino, possuímos Hb embrionária (Gower I, II e Portland) já o recém-nascido possui Hb Fetal (Hb F) em grande quantidade. No decorrer do crescimento humano, a Hb F é substituída pela Hb do adulto (Hb A) até os 6 meses de idade. Deve ser investigado caso não ocorra a diminuição da Hb F. Sendo assim, os tipos mais comuns de Hb que são: Hemoglobina A, Hemoglobina A₂ e Hemoglobina F (OLIVEIRA et al, 2022).

Tabela 1: Tipo das hemoglobinas de acordo com as fases da vida.

Fases da vida	Tipo de hemoglobina	Cadeia globínica	Período da síntese
Embrionário	Gower 1	$\zeta_2\varepsilon_2$	Embrião até o 3º mês de gestação
	Gower 2	$\alpha_2\varepsilon_2$	
	Portland	$\zeta_2\gamma_2$	
Fetal	Hemoglobina F	$\alpha_2\gamma_2$	Feto até o 6º mês de vida
Adulto	Hemoglobina A	$\alpha_2\beta_2$	Vida adulta
	Hemoglobina A ₂	$\alpha_2\delta_2$	Feto/vida adulta

Fonte: BRASIL 02, 2017; POLAINAS, 2017.

Sendo consideradas normais, a Hb A, HbA₂ e Hb F estão presentes em concentrações definidas no sangue humano sendo a HbA mais predominante (96,5 a 98%), em segundo lugar a HbA₂ (2,5 a 3,5%) e a Hb Fetal em menor quantidade (0 a 1%). O indivíduo normal é classificado como portador de hemoglobina AA (HbAA). A produção de hemoglobina depende da expressão de genes, e quando se tem alterações podem gerar variantes estruturais ou de síntese que levam a formação de hemoglobinopatias (BACH e FERREIRA, 2018).

3.2 Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias são consideradas problemas de saúde pública não apenas no Brasil, mas no mundo, devido a sua grande heterogeneidade clínica. São doenças hereditárias, apresentando uma variedade de quadros que podem ser imperceptíveis ou fatais. As principais manifestações clínicas incluem vaso-oclusão, crises hemolíticas, imunossupressão, dores intensas, crises de sequestro esplênico agudo (CSEA), isquemia, esplenomegalia, hepatomegalia e outras complicações sistêmicas graves que podem acarretar em óbito (SILVA, 2017).

As complicações clínicas alertam sobre a importância do conhecimento precoce da doença, com a finalidade de impossibilitar consequências mais graves. Se a vaso oclusão ocorrer em órgãos específicos podem acontecer sequelas, como a síndrome torácica aguda (STA) nos pulmões, e até perda de função. Além da dificuldade do transporte de sangue, a obstrução de vasos causam dores intensas. O baço, se atingido, acarreta na imunossupressão, pois ele é o principal produtor de células de defesa. Com o sistema imune suprimido, as infecções tornam-se mais recorrentes, sendo os pneumococos os principais causadores de óbito nestes casos. Ocorre CSEA, caracterizada pelo aumento do baço (acúmulo de hemácias dentro do órgão), diminuindo o nível de eritrócitos circulantes. Nestas situações, o paciente corre o risco de óbito em poucas horas. Caso ocorra um diagnóstico eficiente, esses sintomas podem ser tratados com transfusão de hemácias (JUNIOR e TORRES, 2017).

A origem das Hb pode ser por alterações genéticas, decorrentes de mudança na sequência dos nucleotídeos ou por mutações que afetam os genes reguladores, desencadeando o desequilíbrio quantitativo das cadeias globínicas, afetando assim as hemoglobinas normais. O desencadeamento de tais alterações é causado principalmente por mutações em genes de globinas, que são classificados em dois grandes grupos: estruturais e de síntese (ESQUENAZI, 2017).

As estruturais, ou também chamadas de qualitativas, são as alterações causadas por substituições simples, pequenas inserções ou deleções de bases que afetam as regiões codificantes dos genes e levam à substituição de aminoácidos na cadeia protéica. A Hb S ($\alpha_2\beta_2$) é uma variante que, na posição 6 da cadeia β , tem o ácido glutâmico substituído pela valina. A anemia falciforme ocorre em homozigose (Hb SS), e quando se tem a Hb S associada com Hb A o indivíduo possui traço

falcêmico (HbA/HbS). A Hb S associada a outra variante de Hb é designada como Doença Falciforme (DF), estando associada a outros tipos de Hb mutantes, como Hb C, Hb D, entre outras. A Hb SS é considerada a mais grave, das hemoglobinopatias, seguida das talassemias (SILVA; JUNIOR e TORRES, 2017).

A talassemia ocasiona alterações na síntese de globinas através da redução ou ausência de uma das cadeias, alfa ou beta, causando um desequilíbrio de quantidade. A eritropoiese se torna ineficaz, produzindo hemácias menores e com poucas hemoglobinas, levando a redução da vida dos eritrócitos e a manifestações hemolíticas. Os portadores de talassemia com ênfase nos beta-talassêmicos, podem apresentar anemia grave e necessitar de transfusões sanguíneas (BRASIL 01, 2017).

3.3 Epidemiologia das hemoglobinopatias

Estudos descrevem que as alterações nas estruturas química das hemoglobinas e no funcionamento dos eritrócitos pode ter surgido devido à pressão seletiva contra as infecções causada pelo *Plasmodium* spp. em regiões da África, Índia e Ásia, onde os portadores dessas hemoglobinas conseguiam apresentar maior resistência contra a malária. Os genes das cadeias alfa e beta sofreram diversas mutações e transformações na região decodificadora e em novas expressões gênicas hemoglobinas, como a HbS, HbC e as talassemias alfa e beta, entre outras, denominadas de hemoglobinopatias (BACH e FERREIRA, 2018).

As hemoglobinopatias são mais comuns em países tropicais e do mediterrâneo. A introdução das hemoglobinopatias, no Brasil, se deu a partir dos anos de 1500 devido a escravidão, principalmente por conta do intenso tráfico de africanos. Com o passar dos anos, houve uma intensa miscigenação que integrou novos genes à população, e as doenças hereditárias de origem africana e mediterrânea prevaleceram por todo território nacional (GONZALEZ, 2017).

Cerca de 5,2% da população mundial carrega alguma variante da hemoglobina e, anualmente, nasce em torno de 370.000 recém-nascidos com alguma hemoglobinopatia no mundo. Em países de baixa renda, cerca de 3,4% dos nascidos são afetados com algum tipo de hemoglobinopatia e morrem antes dos 5 anos de vida. Atualmente, as hemoglobinopatias são umas das doenças genéticas mais incidentes na população brasileira. De acordo com o Ministério da Saúde (MS)

a prevalência das HbS, no Brasil, pode variar de 2% a 10% a depender da região (JUNIOR e TORRES, 2017).

3.3.1 Anemia Falciforme

A anemia falciforme é caracterizada não somente pelo formato em "foice" dos eritrócitos mas também pela presença da hemoglobina S. A hemoglobina S é uma variante da hemoglobina do adulto (Hb A) sendo formada após a substituição do ácido glutâmico por valina na sexta posição da cadeia beta globina. Os indivíduos que apresentam a hemoglobina S em homozigose (Hb SS) são os acometidos pela anemia falciforme, apresentando manifestações clínicas graves como crises hemolíticas, úlceras, vaso-oclusões, esplenomegalia, icterícia, palidez, cálculos biliares, feridas nas pernas, cansaço, derrame cerebral e priapismo. Os indivíduos que são heterozigotos, para HbS, são chamados de portadores do traço falciforme, pois não possuem sintomatologia e seus achados laboratoriais são normais. O traço falciforme é herdado através de um gene para Hb A dominante e outro Hb S recessivo, um de cada genitor. Dessa forma, quem possui o traço não precisa de tratamento. Somente em situações específicas poderão apresentar sinais e sintomas, como em quadros de hipóxia, acidose e desidratação que influenciam na falcização do eritrócito (BACH e FERREIRA, 2018).

3.3.2 Hemoglobina C

A hemoglobina C, é considerada mais leve que a doença falciforme (associação da Hb S com outras hemoglobinas variantes), e é causada devido a substituição do ácido glutâmico pela lisina, ocasionando no aumento da viscosidade sanguínea. Devido a diferença de carga elétrica a globina torna-se menos negativa deixando sua mobilidade mais lenta em eletroforese alcalina, em comparação com as Hb A e Hb S. Por ser um dos tipos de hemoglobinopatias, a Hb C também é uma doença hereditária que afeta os glóbulos vermelhos tornando os eritrócitos mais densos que o normal, devido a ligação da Hb C com as proteínas da membrana do eritrócito. O sangue afetado pela Hb C será mais viscoso, causando um aumento da resistência periférica. O portador heterozigoto da Hb C não apresenta sintomas, tendo uma expectativa de vida normal a não ser que ocorra uma associação com

outras hemoglobinas variantes, como a Hb S. Assim como na anemia falciforme, apenas os portadores homocigotos para a Hb C apresentam manifestações clínicas como anemia hemolítica crônica moderada, esplenomegalia (com rara ruptura do baço), muitas células em alvo, cristais de hemoglobina C, reticulocitose e VCM reduzido (SANTOS et al, 2017).

3.3.3 Talassemias

As talassemias são hemoglobinopatias de caráter quantitativo, originadas devido a diminuição ou ausência de cadeias globínicas. Essa redução gera consequências na função das hemoglobinas e causam diferentes níveis de anemias aos pacientes portadores desta doença. A sua transmissão ocorre de forma hereditária e por ser uma patologia autossômica recessiva, possibilita que alguns indivíduos sejam apenas portadores (MARTINHO e POLAINAS, 2017).

A classificação das talassemias é derivada da diminuição de cadeias alfa ou beta e suas manifestações são divididas de acordo com o grau das consequências variando de assintomáticos a anemia grave. A alfa talassemia ocorre pela redução ou ausência da síntese da globina alfa, tendo as manifestações clínicas, categorizadas em portador silencioso, traço talassêmico alfa, doença da hemoglobina H e síndrome da hidropisia fetal da hemoglobina de Bart's. A beta talassemia segue a escassez da síntese referente a globina beta e apresenta três formas clínicas: menor/minor (traço talassêmico), intermediária e maior/major (BRASIL 02, 2017).

Na alfa talassemia, o portador silencioso é assintomático não apresentando manifestações clínicas. O traço talassêmico alfa tem anemia leve microcítica e hipocrômica, quase sempre sem sintomas clínicos aparentes. Por outro lado, a doença da hemoglobina H, contém uma forma mais severa de anemia com grau de moderado a severo. A última forma das alfas talassemias, é a síndrome da hidropisia fetal da hemoglobina de Bart's, que é considerada uma anemia incompatível com a vida fetal, resultando em morte fetal ou após o nascimento caso não ocorra transfusões sanguíneas intrauterinas. É possível a visualização de Hb H, em altas concentrações devido a formação de tetrâmeros de cadeia beta, em amostras de sangue submetidas a eletroforese e o eritrograma apresenta índices hematimétrico, como o Volume Corpuscular Médio (VCM) e Hemoglobina Corpuscular Médio (HCM)

reduzidos, além de apresentar significante alterações morfológicas características de anemia (MARTINHO e POLAINAS, 2017).

A concentração de hemoglobina A2 é elevada, devido a ausência da produção de cadeias beta, resultando em anemia Cooley que é caracterizada por grandes alterações morfológicas e inclusões eritrocitárias, manifestações clínicas hemolíticas, índices VCM E CHCM reduzidos. Entretanto, existe a possibilidade da ocorrência de anemia ferropriva pois com baixa concentração de ferro ocorre a redução da Hb A2 acarretando na dificuldade do diagnóstico (BACH e FERREIRA, 2018).

A talassemia Minor (ou menor) refere-se aos portadores de talassemia beta assintomática, podendo não ser identificada em exames, como o teste do pezinho. Entretanto, na intermediária as intercorrências são mais graves, provindo em anemia moderada e, ocasionalmente, a realização de transfusão sanguínea. A anemia de Cooley, considerada anemia grave, ocorre na talassemia beta maior, ocasionando na dependência de transfusões sanguíneas para o resto da vida do paciente (MARTINHO e POLAINAS, 2017).

3.4 Diagnósticos

A avaliação laboratorial das hemoglobinopatias é de suma importância, pois um diagnóstico precoce pode auxiliar na redução da morbidade, mortalidade e prevalência dessas anomalias. O diagnóstico das hemoglobinas variantes consiste na combinação de resultados clínicos e laboratoriais, estabelecendo aspectos qualitativos e quantitativos da amostra, com equipamentos calibrados e Biomédicos capacitados com conhecimentos científicos sobre as particularidades de cada alteração, com o intuito de laudar o diagnóstico garantindo uma qualidade de vida ao portador. O teste do pezinho é utilizado, no SUS, como triagem neonatal para possíveis anomalias em recém-nascidos. No adulto, além da queixa clínica, com sinais e sintomas, é necessário a utilização das principais técnicas laboratoriais, como o hemograma, a Cromatografia líquida de alta performance (HPLC), eletroforese de Hb, a focalização isoelétrica e diagnóstico molecular para a confirmação preciso das hemoglobinopatias (BACH e FERREIRA, 2018).

O hemograma é um dos principais aliados na investigação laboratorial das hemoglobinopatias, pois auxilia na triagem de possíveis suspeitas, através da

análise dos índices hematológicos, como a contagem de eritrócitos, dosagem de Hb e hematócrito. Índices hematimétricos com o VCM e HCM abaixo da referência e esfregaço contendo alterações eritrocitárias como drepanócitos (eritrócitos em forma de foice), corpúsculos de Heinz, pontilhado basófilos, eliptócitos, são indicativos de hemoglobinopatias (CUNHA et al, 2019).

Outra técnica de extrema importância para o diagnóstico de hemoglobinopatias é a eletroforese de hemoglobina, onde a diferença de carga elétrica entre as hemoglobinas normais (Hb A, Hb A2 e Hb F) e anormais (Hb S e HbC) influencia na sua separação em meio gel de amido ou em acetato de celulose. Deve-se, também, realizar uma eletroforese ácida em ágar fosfato, pois neste meio não ocorrerá a possível migração de hemoglobinas instáveis associadas às hemoglobinas S e C, tornando o diagnóstico mais preciso. O HPLC também é outro método de identificação, pois separa os componentes de uma amostra, quantificando as concentrações de hemoglobinas A, Hb F e HB A2, e caracterizando as alterações das cadeias de globina. A focalização isoelétrica é uma técnica que utiliza alta voltagem, de fácil realização e interpretação, isso porque pode diferenciar as cadeias de hemoglobina de modo particular e específico, utilizando os pontos isoelétricos em um gradiente de pH. Neste procedimento as Hb A e Hb F são, nitidamente, separadas assim como as hemoglobinas anormais. O diagnóstico molecular baseia-se na análise do DNA (ácido desoxirribonucléico), através da reação de polimerização em cadeia (PCR) para confirmar ou detectar anormalidades nos genes de globinas (BACH e FERREIRA, 2018).

É compreensivo a investigação no histórico familiar, além da realização de exames laboratoriais, pois os portadores de hemoglobinopatias devem ser diagnosticados para rastreamento genético e aconselhamento familiar. É necessário um conhecimento científico e técnico na identificação de alterações de cadeias globínicas, como na interpretação dos resultados das alterações de hemoglobina (JUNIOR e TORRES, 2017).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente trabalho tem a intenção de justificar o desafio do diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias visando dar melhor esclarecimento sobre o tema abordado. Foi realizado um estudo descritivo, do tipo revisão de literatura, durante o

período de fevereiro a novembro de 2022. Através de uma abordagem quantitativa, foi realizada consulta a bases de dados científicos, como livros, artigos e periódicos, para o levantamento de fontes, a partir dos descritores: “hemoglobinopatias” e “hemoglobina” combinados com “diagnóstico laboratorial”. Foram utilizadas fontes do Google Acadêmico, Scielo, e no site do Ministério da Saúde das fontes de língua portuguesa e inglesa, publicados entre os anos 2017 a 2022.

A pesquisa se tornou limitada a alguns estados devido à escassez sobre o diagnóstico em todas as regiões brasileiras. Entretanto, foi possível avaliar dados da incidência de hemoglobinopatias analisando os registros de diferentes artigos quanto ao sexo, idade, raça, classe social e mortalidade, de estudos ocorridos entre 1997 e 2017, mas publicados apenas entre 2017 a 2022.

A coleta ocorreu em três fases: pesquisa e levantamento de dados, leitura e compreensão e aplicação de informações coletadas de forma clara. Foram escolhidos 8 artigos que dissertam sobre a descrição dos aspectos fisiopatológicos das hemoglobinopatias, técnicas de diagnóstico laboratoriais correspondentes e a qualidade de vida relacionado ao diagnóstico precoce.

5 RESULTADOS

Quanto à análise de hemoglobinopatias nas cidades de João Pessoa (PB), PiauÍ (MA), Recife (PE), e São Paulo (SP), entre o período de 2013 a 2019, foi possível verificar a um total de 757 amostras de pacientes. Dentre essas amostras, 334 pertenciam a recém-nascidos, 219 a gestantes e 204 a adultos, conforme mostra a tabela 02.

Observando a amostragem de 334 recém-nascidos, na cidade de João Pessoa (PB), foi identificado a presença do traço falciforme (HbAS) em 2 pacientes (1,67%). Não foram identificados neonatos com a Anemia Falciforme (HbSS), Talassemia ou HbC. Das 219 amostras de gestantes, do PiauÍ (MA), cerca de 81% apresentaram presença do traço falciforme (HbAS), 0,98% Apresentou Anemia Falciforme (HbSS), 12,20% de Hemoglobina C (HbC) e 0% de Talassemia.

Das 204 amostras de adultos, as 117 amostras pertenciam a Recife (PE), e cerca de 5,1% apresentaram presença do traço falciforme (HbAS), quanto a anemia falciforme (HbSS) estava presente apenas 0,98% no PiauÍ (MA), talassemia e hemoglobina C (HbC) não foram detectadas. As demais 87 amostras coletadas em

São Paulo (SP), 26,44% apresentavam talassemia, 1,15% traço falciforme (HbAS), 1,15% Hemoglobina C (HbC), não havendo a presença de Anemia Falciforme (HbSS).

Tabela 2: Índice de desenvolvimento das Hemoglobinopatias em estudos realizados nos Estados de PB, MA, PE e SP.

REFERÊNCIA	AMOSTRAS	LOCAL / ANO	HbAS	Anemia Falciforme	Talassemia	HbC
SILVA, Ingrid, 2017	334	João Pessoa - PB / 2017	1,67%	0%	0%	0%
SALES, Emily Kananda <i>et al.</i> 2022	219	Piauí - MA / 2013 - 2015	81,46%	0,98%	0%	12,20%
SILVA, Mayara, 2019	117	Recife - PE	5,1%	0%	0%	0%
NUNES, Diego Et al, 2017	87	São Paulo - SP 2005 - 2014	1,15%	0%	26,44%	1,15%

Fonte: SILVA,2017; NUNES et al,2017; SILVA, 2019; SALES et al, 2022.

Por meio de um estudo epidemiológico, através de dados obtidos pelo Sistema de informação integrada (SIM) e pelo departamento de informática do sistema único de saúde (DATASUS), foi avaliado o índice de mortalidade por anemia falciforme no Brasil, utilizando os registros realizados com 6.813 óbitos, no período de 1997 a 2017, nas cinco regiões brasileiras. É possível verificar que a Anemia Falciforme (AF) teve maior ocorrência de mortalidade no Sudeste (48,4%), seguido pelo Nordeste (31,9%), Centro-Oeste (10,3%), Norte (4,96%) e Sul (4,39%) conforme mostra na tabela 2.

Através do mesmo estudo também foi visto que quanto ao sexo prevaleceu o masculino com 50,4% em relação ao feminino com 49,6%. Em relação a idade, foi visto que entre 25 a 34 anos é a que prevalece, e no critério raça os indivíduos pardos apresentaram maior índice com 72% como mostra na tabela 3 (MOTA, 2022).

Tabela 3: Características demográficas dos casos de óbitos por anemia falciforme por sexo, idade e raça entre os anos de 1997 a 2007, no Brasil.

Variável	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste
Sexo					
Masculino	55,9%	51,4%	48,9%	51,5%	51,0%
Feminino	44,1%	48,6%	51,1%	48,5%	49,0%
Idade					
15 - 24	19,2%	19,7%	20,2%	16,4%	19,6%
25 - 34	19,5%	19,7%	23,8%	29,8%	25,3%
Cor da pele					
Branca	13,9%	12,8%	24,5%	38,1%	20,2%
Preta	13,2%	21,9%	34,2%	41,6%	18,6%
Parda	72,6%	64,6%	40,9%	19,9%	60,8%

Fonte: Elaborada pelos autores com base em MOTA, 2022.

Foi possível também fazer uma análise referente a diferentes pontos de vistas de e resultados obtidos através de algumas pesquisas feita por alguns autores, com o intuito de observar algumas mudanças em questão ao desenvolver dessas patologias e como os meios de diagnósticos e medidas públicas contribuíram para a redução de alguns índices como o de mortalidade de neonatos conforme mostra na tabela 3.

Tabela 4 - Caracterização dos artigos analisados entre 2017 e 2022 no Brasil.

Autor/ Ano de publicação	Título	Objetivo	Síntese/ Considerações
ROSENFELD et al, 2019	Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014–2015	Descrever a prevalência das hemoglobinopatias na população adulta brasileira, segundo exames laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde.	Conclui-se que as hemoglobinopatias mais prevalentes foram o traço falciforme e a talassemia menor, predominando entre pretos e pardos.

KATO et al, 2019	Diagnóstico de Hemoglobinopatia, Orientação Genética e Educacional	Diagnosticar pessoas com hemoglobinopatias e oferecer informações, conscientização sobre a doença através da orientação genética-educacional individualizada e planejamento familiar, a fim de proporcionar prevenção e minimizar ansiedade causadas pelas hemoglobinopatias.	Este artigo revela a importância da realização de diagnóstico e orientação genética-educacional dos portadores de hemoglobinopatias a fim de garantir uma melhor qualidade de vida para esses indivíduos, promovendo um tratamento adequado.
NUNES et al, 2017	Prevalência e aspectos epidemiológicos de pacientes com hemoglobinopatias em um ambulatório de aconselhamento genético.	Verificar a prevalência e os aspectos epidemiológicos de pacientes afetados por hemoglobinopatias atendidos no Ambulatório de Aconselhamento Genético do Hospital Emílio Carlos (HEC) da cidade de Catanduva-SP.	Conclui-se a necessidade de implantação de serviços de saúde pública direcionados à realização de diagnóstico molecular para hemoglobinopatias.
REIS et al, 2017	Incidência de hemoglobinas variantes em neonatos assistidos por um laboratório de saúde pública	Avaliar a incidência de hemoglobinas variantes em diferentes regiões de saúde.	Conclui-se que os programas de triagem neonatal são importantes para rastreamento, orientação de ações de saúde e acompanhamento de famílias acometidas com hemoglobinopatias, a

			<p>fim de diminuir a morbimortalidade provocada por estas patologias.</p>
<p>MOTA et al, 2022</p>	<p>Análise da tendência temporal da mortalidade por anemia falciforme no Brasil</p>	<p>Analisar a tendência temporal da mortalidade por anemia falciforme no Brasil, por regiões, no período compreendido entre 1997 e 2017</p>	<p>Conclui-se que, estatisticamente, a anemia falciforme têm maior incidência em mulheres, estando mais presente em indivíduos pardos.</p>
<p>OLIVEIRA et al, 2022</p>	<p>Perfil de hemoglobinopatias em gestantes: distribuição espacial e análise temporal de 2013 a 2019 no Estado do Piauí, Brasil.</p>	<p>Identificar o perfil de hemoglobinopatias em gestantes diagnosticadas durante o pré-natal no Estado do Piauí através de uma distribuição espacial e análise temporal com base nos dados de um laboratório de saúde pública.</p>	<p>Conclui-se que o risco de traço falciforme e traço de hemoglobina C entre gestantes em diversas regiões do Piauí, aumentando a probabilidade de recém-nascidos portadores da doença, seja em homozigose ou heterozigose, refletindo uma importante questão de saúde pública no Estado.</p>
<p>SILVA, 2017</p>	<p>Incidência das hemoglobinopatias diagnosticadas pelo teste do pezinho em um laboratório privado de João Pessoa - PB no período de Janeiro a Junho de 2017.</p>	<p>O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência de hemoglobinopatias nos resultados da triagem neonatal realizada em um grande laboratório privado de João Pessoa-PB em recém-nascidos no período de janeiro a junho de 2017.</p>	<p>Este estudo permitiu demonstrar que o teste do pezinho tem importância na detecção de doenças ainda na fase assintomática para a redução de injúrias e da mortalidade</p>
<p>SILVA et al, 2019</p>	<p>Avaliação da prevalência de</p>	<p>Avaliar a prevalência e</p>	<p>Conclui-se que é necessário a</p>

	hemoglobina S em pacientes atendidos em uma instituição de ensino superior em Recife.	analisar o conhecimento sobre a hemoglobina S dos pacientes atendidos no laboratório escola de uma instituição de ensino superior de Recife.	conscientização de pacientes com hemoglobina S em idade reprodutiva, por meio de aconselhamento genético, empregando trabalhos na identificação dos portadores assintomáticos.
XAVIER, ALBERTIM, 2021	Importância do diagnóstico laboratorial precoce de hemoglobinopatias.	Analisar a relevância do diagnóstico laboratorial precoce e medidas de prevenção de hemoglobinopatias	Conclui-se que a identificação precoce de hemoglobinas variantes é essencial pois traz melhoria na vida do paciente a partir da realização de tratamentos adequados a cada caso e consequentemente diminuindo as taxas de morbimortalidade.

Fonte: Os autores, 2022.

6 DISCUSSÃO

Analisando a tabela 2, que a população estudada nas cidades de João Pessoa (PB), Piauí (MA) e Recife (PE) tiveram com maior incidência a Hemoglobina S, com exceção de São Paulo (SP), que onde o índice de Talassemia prevaleceu (SILVA et al, 2019).

O teste do pezinho, por ser o principal meio de diagnóstico das hemoglobinopatias, deve ser realizado entre os 3 e 5 dias de vida do RN. Porém foi visto que em 76% dos neonatos é realizado o exame depois do prazo ideal, e que apenas 22,8% realizaram no período correto, isso pode ser um indicativo de falta de informação referente a importância de fazer os exames de triagem neonatal. Neste mesmo estudo foi possível ver uma maior incidência de hemoglobinopatias, sendo o traço falciforme o de maior destaque (SILVA, 2017).

No estudo feito com gestante de idade entre 13 a 25 anos prevaleceu em destaque a presença da DF. Dentre as 219 gestantes assistidas, pelo programa de

prevenção a hemoglobinopatia, 81% eram portadoras do traço falciforme. Elas apresentaram intercorrência durante a gestação. Havendo complicações durante a gestão, sendo elas: crise alérgica, anemia e processo infeccioso eram os principais motivos de internação. Devido ao amplo espectro de alterações clínicas, a doença falciforme caracteriza gestação de alto risco necessitando de maior assistência, pois a morbimortalidade materno-fetal é mais frequente do que em gestantes portadoras do traço falciforme. Além disso, vale salientar que o estudo feito no Piauí e o estudo de João Pessoa ambos relatam sobre a importância do conhecimento referente ao pré-natal e a triagem neonatal (SALES et al, 2022).

Ao fazer uma comparação entre as pesquisas do Piauí, João Pessoa e Recife, a última cidade foi o local com o menor número de amostras sendo de 117 e mesmo assim o que continuou prevalecendo com 5,1% sendo o maior índice o traço falciforme (HbaS). Além disso, não foram identificadas a presença de talassemias, anemia falciforme ou HbC. O estudo do Recife também demonstrou que a distribuição da hemoglobina S não é homogênea por região, logo que as regiões do norte e nordeste foi a que apresentaram a maior prevalência de afrodescendentes, podendo então apontar para a questão da miscigenação deixando assim os três estudos com essa característica em comum (SILVA, 2017; SILVA et al, 2019).

Os afrodescendentes são os mais acometidos (não de forma exclusiva) por alterações na hemoglobina, principalmente pela doença falciforme. Entretanto, nota-se que o estado de São Paulo foi o único a apresentar maior prevalência da alfa Talassemia, sendo de 26,44% de 87 amostras estudadas. Nota-se, também, que as hemoglobinopatias não restringe-se apenas a um grupo racial, pois houve o predomínio das talassemias nas amostras de indivíduos caucasóide (64%) mostrando uma diferença em relação aos outros Estados dos quais a população negra prevalecia (NUNES et al, 2017).

Ao comparar os dados da tabela 2 e 3 percebe-se a escassez de conhecimento sobre as hemoglobinopatias e a ausência de medidas públicas voltadas para para a população acometida por essas alterações e, conseqüentemente, a taxa de mortalidade precoce torna-se elevada. Ao comparar os artigos estudados nota-se a existência do “antes e depois” do programa de triagem neonatal ser implementado, no SUS: O índice de mortalidade infantil crescia com o passar dos anos, os casos das anomalias em indivíduos adultos não eram tão estudada, e após a implementação do programa, com o diagnóstico prévio, é

possível notar a diminuição dos óbitos infantis. Por outro lado, nota-se que os adultos que não tiveram acesso a triagem neonatal, quando recém-nascidos, não têm ciência da existência das hemoglobinopatias, em seu genes, e os transmitem para seus descendentes. Os portadores adultos, desenvolvendo ou não a doença, geralmente são diagnosticados somente quando o filho realiza o “teste do pezinho” ou quando vão aos hemocentros doar sangue. (MOTA, 2022; NASCIMENTO, et al, 2022).

7 CONCLUSÃO

Portanto, o diagnóstico das hemoglobinopatias se torna um desafio devido à escassez de conscientização populacional, sobre as doenças e suas manifestações, a deficiência na combinação de resultados clínicos e laboratoriais e ausência de profissionais capacitados com conhecimentos específicos sobre, no mínimo, as principais alterações das hemoglobinas. É necessário proporcionar um diagnóstico de qualidade precocemente, pois a ausência de atenção adequada pode acarretar na piora do quadro do paciente podendo levá-lo a óbito.

É de extrema importância o incentivo ao conhecimento das hemoglobinopatias e suas manifestações, pela população, e a realização de treinamentos reforçados, aos profissionais de saúde, com o intuito de aprimoramento das técnicas de diagnósticos, como também a conscientização de possíveis suspeitas clínicas. Deve-se, também, haver uma extensão dos serviços de aconselhamento genético, no SUS, a fim de que os pais possam tomar decisões reprodutivas conscientes, pois carência de aconselhamento genético, para casais assintomáticos, promove a transmissão hereditária e a confirmação da anormalidade só é revelada após a realização do teste do pezinho ou através apresentação de graves complicações clínicas.

Quanto mais cedo a identificação do portador, mais cedo a possibilidade de acompanhamento médico, garantindo uma melhor qualidade de vida dos indivíduos acometidos com essas alterações. Dessa forma, é necessário repensar e discutir políticas públicas voltadas à importância do diagnóstico e acompanhamento clínico dos pacientes. Tendo como principal objetivo a prevenção e a promoção da saúde pública do Brasil, é de extrema importância a produção de mais testes específicos para identificação e rastreamento dos indivíduos portadores e sintomáticos, para

hemoglobinopatias, garantindo uma melhor qualidade de vida dos indivíduos acometidos com essas alterações, tratamentos específicos para cada paciente e diminuição da taxa de mortalidade.

REFERÊNCIAS

BACH, Sergio Luiz; FERREIRA, Laura Suzin. Hemoglobinopatias: Distúrbios Da Hemoglobina No Brasil E Diagnósticos Laboratoriais. **Revista de biociências, biotecnologia e saúde**. Curitiba, N 20, P 53-66, maio, 2018.

BRASIL 01. **Triagem neonatal biológica**: Manual Técnico do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília – DF: Editora MS, 2017.

BRASIL 02. **Orientações Para O Diagnóstico E Tratamento Das Talassemias Beta**. Brasília, DF: Editora MS, 2017.

CUNHA, Andréa Mendonça Gusmão. *et al.* **Coleção Manuais de Farmácia: Análises clínicas**. 1. ed. Salvador: Sanar, 2019.

DAUDT, Liane Esteves *et al.* **Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre**, Rio Grande do Sul, Brasil. Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro, 2002, p. 833-839. Disponível em: Acesso em: 24 mar. 2022.

ESQUENAZI, Marcos Isaac. **Sequenciamento genético e pesquisa de α -talassemia das hemoglobinas variantes de comportamento físico-químico semelhante ao da hemoglobina S (S-like) em crianças do Programa Nacional de Triagem Neonatal do estado do Rio de Janeiro**. 2017. Tese (Mestrado em medicina laboratorial). Centro biomédico, Universidade do Rio de Janeiro, 2017.

GONZALEZ, Elena Calvo. **Hemoglobinas variantes na área médica e no discurso cotidiano: um olhar sobre raça, nação e genética no Brasil contemporâneo**. Saúde Soc. São Paulo, v.26, n.1, p.75-87, 2017.

JUNIOR, Milton; TORRES, Guilherme. **Hemoglobinopatias: Manifestações clínicas e Diagnósticos**. Trabalho de TCC em biomedicina. Brasília, 2017. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/11069>.

KATO, Kathia T.; OCHIKUBO, Larissa M.K.; HIGA, Tatiana T et al. **Diagnóstico de Hemoglobinopatias, Orientação Genética e Educacional**. 2019, Disponível em: <http://www.eaex.uem.br/eaex2019/anais/artigos/42.pdf>.

MARTINHO, Sara Santana; POLAINAS, Gomes. **Talasseмии, Etiologia, Fisiopatologia, Diagnóstico E Abordagens Terapêuticas**. Tese (Mestrado em ciências farmacêuticas). Universidade de Lisboa, 23 de outubro, 2017. Caderno de graduação. Ciências Biológicas e de Saúde Unit Recife, v. 4, n. 2, p. 101-116, julho. 2019. Disponível em: periodicos.set.edu.br.

MESQUITA, Martha Vitória et al. **Perfil de hemoglobinopatias em gestantes: distribuição espacial e análise temporal de 2013 a 2019 no Estado do Piauí**,

Brasil. Society and Development (traduzido), v. 11, n. 5, Piauí, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i5.27119>.

MOTA, Felipe Machado; JÚNIOR, Marcos Antonio Ferreira; CARDOSO, Andréia Insabralde de Queiroz et al. **Analysis of the temporal trend of mortality from sickle cell anemia in Brazil.** Rev Bras Enferm. 2022 ;75(4):e20210640. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0640>.

NASCIMENTO, Maria Isabel et al. **Mortalidade Atribuída À Doença Falciforme Em Crianças e Adolescentes no Brasil, 2000–2019.** Ver Saúde Pública. P. 56-65. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003681>.

NUNES, Diego et al. **Prevalência e aspectos Epidemiológicos De Pacientes Com Hemoglobinopatias Em Um Ambulatório De Aconselhamento Genético.** São Paulo, V.1, P 100-103, de janeiro a junho, 2017.

OLIVEIRA, Aylla Beatriz Melo de et al. Perfil de hemoglobinopatias em gestantes: distribuição espacial e análise temporal de 2013 a 2019 no Estado do Piauí, Brasil. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. maio, 2022.

REIS, Flávia Mylla de Sousa; BRANCO, Renata Rodrigues de Oliveira Castelo; CONCEIÇÃO, Amanda Mota et al. **Incidência de hemoglobinas variantes em neonatos assistidos por um laboratório de saúde pública.** Einstein (São Paulo). 2018;16(2):eAO4150.

ROSENFELD, Luiz Gastão. et al. Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014–2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia.** 2019; 22 (SUPPL 2): E 190007.SUPL.2.

SALES, Emily Kananda et al. Research, Society and Development **Prevalência de hemoglobinopatias em gestantes do projeto cegonha, verificadas, no período de janeiro a junho de 2019 no estado do Piauí.** v. 9, n.2, e157922224, 2022(CC BY 4.0) ISSN 2525-3409. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i2.2224>.

SANTOS, Macedônia Pinto et al. **Perfil Epidemiológico De Casos Notificados Da Doença Falciforme No Ceará:** Brazilian Journal of Development (traduzido), Curitiba, v.7, n.1, p. 6840-6852 jan. 2021. DOI:10.34117/bjdv7n1-462

SANTOS, Marcio Galdino et al. **Hemoglobinas de Origem Africana em Comunidades Quilombolas do Estado do Tocantins, Brasil.** Rev Pan-Amaz Saude. V8, P,39-46, 2017. DOI:10.5123/S2176-62232017000100006.

SILVA, Mayara Karine; MARTINS, Albert Eduardo; MORATO, Clessia Bezerra. **Avaliação Da Prevalência De Hemoglobina S Em Pacientes Atendidos Em Um Instituição De Ensino Superior Em Recife.** Caderno de graduação. Ciências Biológicas e de Saúde Unit. v. 4, n. 2, p. 101-116, Recife, julho, 2019. Disponível em: Periodicos.set.edu.br.

SILVA, Ingrid Manuela Galdino. **Incidência Das Hemoglobinopatias Diagnosticadas Pelo Teste Do Pezinho Em Um Laboratório Privado De João Pessoa-PB No Período De Janeiro A Junho De 2017.** Trabalho de TCC em Farmácia. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, 2017.

TOMASI, Elaine et al. **Qualidade Da Atenção Pré-Natal Na Rede Básica De Saúde Do Brasil:** Indicadores E Desigualdades Sociais. Caderno de saúde Pública. Pelotas, RS, V. 3, 2017. doi: 10.1590/0102-311X00195815.

XAVIER, GL; ALBERTIM, GJB. Importância do diagnóstico laboratorial precoce de hemoglobinopatias. 2019; **Hematology, Transfusion and Cell Therapy.** Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.869>.