

Firmino Álvares Filho

**O Gene B^S (Hemoglobina S) no Brasil:
Distribuição Geográfica, Etária e Racial**



FIRMINO ALVARES FILHO

"O GENE β^S (HEMOGLOBINA S) NO BRASIL.

Distribuição geográfica, etária e racial."

Tese apresentada para a obtenção do título de Doutor em Ciências, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Área de Concentração em Genética.

Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

São José do Rio Preto (SP)

- 1990 -



T-452/90

616.155.194:
575.1
473g
52/90



Dedico:

Aos meus pais, pelos princípios que portocaram a
minha vida;

A minha sogra, pelo carinho e afeto;

A Sionéia e a Flávia, fontes constantes da minha
inspiração.

Este trabalho foi orientado pelo Doutor
Paulo Cesar Naoum, Professor Titular do Departamento de
Biologia, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências
Exatas - UNESP.

Dedico:

Aos meus pais, pelos princípios que nortearam a
minha vida;

À minha sogra, pelo carinho e afeto;

A Sionéia e a Flávia, fontes constantes da minha
inspiração.

AGRADECIMENTOS

Estou muito agradecido àquelas que colaboraram das mais variadas formas para a concretização deste trabalho. Embora correndo o risco de esquecer alguma pessoa cujo apoio deve ser reconhecido, desejo agradecer especialmente:

Ao Senhor, que me deu fô para jamais vacilar.

Ao Prof. Dr. Paulo Cesar Macum, pela orientação.

edição e aprego.

"Todo brasileiro, mesmo alvo e de

cabelo louro, traz na alma, quando não na alma

insinamentos e incentivos

e no corpo ... a sombra ou, pelo menos, a

pinta do indígena e do negro"

consideração.

Aos Professores Dr. Alvaro ... Dra. Maria

Gilberto Freire

tride São Corradi e Maria Terefília Vilela de Azerêdo Oliveira.

de me ajudaram a realizar um sonho.

Aos Professores Antonio José Marzato e Dra. Cleilma Yoko

ada, pela assessoria estatística.

Aos professores Dr. Carlos Daghlam e Dr. James Robert

eleman, pela colaboração na redação do Summary.

Aos Professores Dr. Celso Carlos de Campos Guerra, Dra.

Moisa Helena Tajara da Silva, Dr. Haroldo Wilson Moreira e Dr.

ilton Artur Ruiz, pelas importantes sugestões durante a avaliação

a Proforma.

Ao Sr. Paulo de Tarso Nogueira e Sra. Sorala Fernandes

Rodrigues Soares, pelos desenhos apresentados nesta obra.

A Bióloga do Centro de Referência de Hemoglobinas (CERH),

Cláudia Regina Bordini Domingos, pelo estímulo e consideração.

AGRADECIMENTOS

Estou muito agradecido àqueles que colaboraram das mais variadas formas para a concretização deste trabalho. Embora correndo o risco de esquecer alguma pessoa cujo apoio deve ser reconhecido, desejo agradecer especialmente:

Ao Senhor, que me deu fé para jamais vacilar.

Ao Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum, pela orientação, dedicação e apreço.

Aos Professores do Departamento de Biologia, pelos ensinamentos e incentivo.

Ao Prof. Dr. Wlademir João Tadei, pelo apoio e consideração.

Aos Professores Dr. Aluísio José Gallo, Dra. Maria Astride Saad Corradi e Maria Tercília Vilela de Azeredo Oliveira, que me ajudaram a realizar um sonho.

Aos Professores Antonio José Manzato e Dra. Cicília Yuko Wada, pela assessoria estatística.

Aos professores Dr. Carlos Daghliah e Dr. James Robert Coleman, pela colaboração na redação do *Summary*.

Aos Professores Dr. Celso Carlos de Campos Guerra, Dra. Eloísa Helena Tajara da Silva, Dr. Haroldo Wilson Moreira e Dr. Milton Artur Ruiz, pelas importantes sugestões durante a avaliação da *Pro forma*.

Ao Sr. Paulo de Tarso Nogueira e Sra. Soraia Fernandes Rodrigues Soares, pelos desenhos apresentados nesta obra.

À Bióloga do Centro de Referência de Hemoglobinas (CRH), Cláudia Regina Bonini Domingos, pelo estímulo e consideração.

Aos estagiários do CRH, Iamara de Oliveira Pezarini, Sheila Adami Vayego, Rubiani de Cássia Pagotto e Willian Deodato Iziqe, pelo auxílio na realização dos exames laboratoriais.

Ao Sr. Marcelo Ferreira Lourenço, pela colaboração na edição deste texto.

Aos funcionários do IBILCE: Getúlio Aparecido Salinas, José Francisco Rodrigues da Silva, Maria do Carmo Junqueira, Maria Helena Lima, Nanci Queiroz de Assis Pereira, Olinda Vacari Tezini Luchezi, Onilda Naves de Oliveira, Romildo Olier Rodrigues, Simone Rufino Carvalho e Yone Sass Dias, pela irrestrita colaboração.

Aos colegas do Curso de Pós-Graduação, pela amizade e carinho.

A Direção do IBILCE e ao CNPq, que ajudaram a viabilizar este trabalho.

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO

1. Estrutura e Função da Hemoglobina.....	1
2. Genética de Hemoglobina.....	4
3. Ontogenia da Síntese de Hemoglobinas Humanas.....	8
4. Hemoglobina e Evolução.....	10
5. Hemoglobinas Variantes e Talassemias.....	11
6. Hemoglobina S.....	14
7. Formas Interativas de Hemoglobina S.....	17
8. Distribuição Geográfica do Gene β^S	19
9. Polimorfismo de Cadeias Gama (γ^G e γ^A) em portadores de Hemoglobina S.....	21
10. Hipótese Malária.....	22
11. Fatores de Introdução e Dispersão do Gene β^S no Brasil:	
a) A Imigração no Brasil.....	24
b) O Imigrante Negro.....	25
c) Movimentos Migratórios e Miscigenação Racial no Brasil.....	27
12. O Gene β^S no Brasil.....	28
13. A Malária no Brasil.....	29
II. OBJETIVOS.....	36



III. MATERIAIS E MÉTODOS

Procedência das amostras.....	37
Coleta das Amostras.....	37
Acondicionamento e Conservação do Material.....	40
Remessa do Material.....	40
Identificação.....	40
Exames Laboratoriais.....	42
Análise Estatística.....	58
IV. RESULTADOS.....	59
V. DISCUSSÃO.....	107
VI. RESUMO E CONCLUSÕES.....	117
VII. SUMMARY AND CONCLUSIONS.....	120
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	123

I. INTRODUÇÃO

1. ESTRUTURA E FUNÇÃO DA HEMOGLOBINA

A hemoglobina (Hb) é um pigmento que confere a cor vermelha ao sangue e representa mais de 95% da proteína solúvel do eritrócito. A principal função efetiva da hemoglobina é o transporte de oxigênio dos capilares alveolares dos pulmões aos diversos tecidos do corpo; uma função adicional é a ligação do dióxido de carbono e prótons à desoxiemoglobina, atuando assim, como tampão na parte venosa da circulação sanguínea. A hemoglobina humana constitui um grupo de espécies moleculares, todas com estruturas e propriedades funcionais semelhantes. Cada uma tem um peso molecular de aproximadamente 64.000 e uma forma elipsóide com dimensões de, aproximadamente $64 \times 55 \times 50 \text{ \AA}$ (LEHMANN & HUNTSMAN, 1974).

Cada molécula de hemoglobina normal é composta de quatro subunidades: uma cadeia polipeptídica ligada a um grupo tetrapirrólico contendo o ferro, no estado ferroso, o heme (ferroprotoporfirina IX). O átomo de ferro no grupo heme constitui o local de ligação do oxigênio e conseqüentemente cada molécula de hemoglobina é capaz de combinar-se com quatro moléculas de oxigênio. A molécula normal contém dois pares de cadeias polipeptídicas - um par de cadeias tipo alfa e outro tipo beta formando um tetrâmero. A principal hemoglobina do adulto (HbA) apresenta duas cadeias denominadas α (α_2) e duas β (β_2), representada por $\alpha_2\beta_2$. (PERUTZ e col., 1965).

As cadeias polipeptídicas da hemoglobina, assim como das outras proteínas humanas, são constituídas de aminoácidos, ligados linearmente entre si por ligações peptídicas. A cadeia α apresenta



141 resíduos e a cadeia β , 146. A sequência específica dos aminoácidos na cadeia polipeptídica é denominada estrutura primária e constitui a determinante fundamental das suas propriedades como proteína. As estruturas primárias de todas as cadeias polipeptídicas das hemoglobinas humanas estão estabelecidas. A estrutura secundária de uma proteína refere-se à configuração espacial das cadeias polipeptídicas. Cerca de 80% dos resíduos de cada cadeia estão dispostos em estruturas enroladas - as α hélices; esta estrutura é mantida estável por pontes de hidrogênio (PAULING & COREY, 1951; DOTY, 1957). A conformação tridimensional das cadeias polipeptídicas constitui a sua estrutura terciária, na qual as cadeias α e β apresentam notável similaridade. Os aminoácidos que formam a superfície externa das cadeias polipeptídicas são predominantemente hidrofílicos (região polar), o que favorece a solubilidade da molécula em água; o interior é composto de resíduos que são quase exclusivamente não-polares, constituindo grupos hidrofóbicos. Uma força estabilizadora da cadeia globínica é o grupo heme, ligado covalentemente a esta através da histidina proximal, embutida firmemente numa estrutura em forma de bolsa hermeticamente fechada. A histidina distal não se liga covalentemente ao heme, mas sua presença é necessária para a manutenção das relações espaciais. A natureza hidrofóbica do grupo heme é extremamente importante para a conservação do ferro em seu estado reduzido (Fe^{++}), o qual é necessário para a oxigenação (WINSLOW & ANDERSON, 1981). A estrutura quaternária da molécula de hemoglobina é determinada pela relação espacial das subunidades, através dos contatos das cadeias componentes do tetrâmero. Na estrutura tetramérica de oxiemoglobina não ocorrem contatos entre as cadeias iguais $\alpha^1\alpha^2$ e $\beta^1\beta^2$ (PERUTZ e col, 1965), porém, entre os dímeros diferentes são encontrados muitos contatos: $\alpha^1\beta^1$ ou $\alpha^2\beta^2$ envolvem 34 aminoácidos, enquanto que



os $\alpha^1\beta^2$ ou $\alpha^2\beta^1$ envolvem 19 aminoácidos. Os aminoácidos das cadeias laterais, responsáveis pelos contatos dos dímeros tipo $\alpha^1\beta^1$, conferem pouco movimento entre as cadeias envolvidas, enquanto os contatos tipo $\alpha^1\beta^2$ favorecem os movimentos de deslizamento entre as duas cadeias, propiciando a oxigenação e a interação heme-heme. Os contatos entre cadeias iguais de um tetrâmero ocorrem na forma de desoxiemoglobina, sendo que os contatos $\alpha^1\alpha^2$ estão relacionados com o efeito Bohr e transporte de gás carbônico. A fixação da molécula de 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG), que regula a afinidade da hemoglobina ao oxigênio, ocorre somente na forma de desoxiemoglobina, em que participa a cavidade formada entre as duas subunidades β (ARNONE, 1972; CHARACHE, 1974; KILMARTIN, 1976; PERUTZ, 1976; EATON, 1980).

A porção protéica das moléculas de hemoglobina normal diferem entre si pelos tipos de cadeias polipeptídicas que as constituem. As cadeias do tipo alfa, incluem as cadeias alfa (α) e zeta (ζ) e as do tipo beta, abrangem as cadeias beta (β), delta (δ), gama (γ) e épsilon (ϵ). As combinações entre elas produzem os três tipos básicos de hemoglobinas: embrionárias, fetais e adultas (MANIATIS e col., 1980).

A função da hemoglobina, de carreador respiratório dos eritrócitos dos vertebrados, depende de propriedades como solubilidade, afinidade ao oxigênio, cooperatividade e efeito Bohr. Nos eritrócitos humanos, a hemoglobina se encontra numa concentração de 34%. Quando uma molécula de oxigênio se liga à primeira subunidade heme-polipeptídica da hemoglobina, provoca uma resposta das demais subunidades, aumentando fortemente sua afinidade ao oxigênio. O sangue arterial, ao deixar os pulmões, apresenta a hemoglobina com 96% de saturação de oxigênio, e o sangue venoso, que retorna ao coração, tem a hemoglobina 64% saturada. Nos tecidos que



apresentam altas concentrações de gás carbônico, o pH decresce, a afinidade da hemoglobina ao oxigênio diminui e o mesmo é, então, liberado, ocorrendo o inverso nos pulmões. O mais importante regulador fisiológico da hemoglobina no homem é o 2,3 DPG que, em situações de hipóxia, permite a liberação mais rápida de oxigênio para os tecidos (BENESCH e col., 1968; NOBLE, 1969; LEHMANN & CASEY, 1974).

2. GENÉTICA DE HEMOGLOBINA

As primeiras inferências sobre a localização cromossômica dos genes globínicos foram obtidas de famílias em que duas ou mais variantes estruturais diferentes de hemoglobina estavam presentes, como em uma família de Baltimore em que ambas as variantes, a Hb Hopkins-2 de cadeia alfa, e a HbS de cadeia beta, coexistiam (SMITH & TORBERT, 1958). Os padrões de herança das duas hemoglobinas anormais, nessa família, mostraram que os genes de cadeia peptídica (globínicos) α e β eram herdados independentemente, o que indicava que esses genes ocupavam locos de cromossomos diferentes. Por outro lado, em famílias que apresentam mutantes concorrentes de cadeias β e δ , observa-se uma frequência muito baixa de recombinação entre esses genes, indicando que os genes globínicos β e δ são ligados e situados muito próximos em um único cromossomo (STAMATOYANNOPOULOS e col., 1977). Evidências de estudo de Hb Lepore também mostram uma ligação entre os genes globínicos β e δ : a formação da cadeia híbrida $\beta\delta$ de Hb Lepore é explicada por uma recombinação entre os genes globínicos β e δ , que só pode ocorrer se tais genes estiverem localizados no mesmo cromossomo (BAGLIONI, 1962). Outra hemoglobina anormal, de fusão gênica, descoberta mais tarde, a Hb Kenya,



apresenta uma recombinação entre os genes globínicos γ e β e esse achado levou à conclusão de que o gene γ pertence a um complexo gênico junto com os genes globínicos β e δ (HUISMAN e col., 1972).

Os genes que codificam as cadeias tipo alfa foram inicialmente mapeados localizados no cromossomo 16 (DEISSEROTH e col., 1977); e os codificadores das cadeias tipo beta, no cromossomo 11 (DEISSEROTH e col., 1978). Dados estruturais da fusão gênica nas hemoglobinas Lepore e Kenya forneceram evidências sobre a organização linear dos genes globínicos tipo beta (BAGLIONI, 1962; HUISMAN e col., 1972). Com a utilização de técnicas atuais, como a hibridização celular somática, a hibridização molecular e enzimas de restrição, tornou-se possível o estabelecimento dos genes globínicos estruturais, de globina humana, e a sua organização nos cromossomos. Na região 16 (p12-pter) está localizado o complexo gênico das cadeias tipo alfa (BARG e col., 1982; BARTON e col., 1982) e na região 11 (p13-pter) o complexo gênico das cadeias tipo beta (LEBO e col., 1979).

As seqüências codificadoras dos aminoácidos das globinas (exons) são interrompidas por duas seqüências intercaladas, chamadas introns (seqüências não traduzidas). O tamanho e o número de introns variam de acordo com a espécie estudada. No homem, os introns estão localizados entre os codons 31 e 32, com 117 pares de bases, e entre os codons 99 e 100, com 140 pares de bases, nos genes de cadeias tipo alfa. Nos genes de cadeias tipo beta, os introns estão localizados entre os codons 30 e 31, com 130 pares de bases, e entre os codons 104 e 105, com 850 pares de bases (JEFFREYS & FLAVELL, 1977; TILGHMAN e col., 1977; LAWN e col., 1980). As propriedades funcionais dentro das subunidades globínicas parecem ser delimitadas pelos segmentos intron-exon. A maioria dos resíduos que estão em contato com o grupo heme, na hemoglobina, é codificada pelo exon



central (BLAKE, 1979; CRAIK e col., 1980; GÖ, 1981). O exon central também inclui a maioria dos aminoácidos que forma a interface $\alpha^1\beta^2$. Os resíduos que participam dos contatos $\alpha^1\beta^1$ derivam principalmente do terceiro exon, enquanto que aqueles que contribuem com o efeito Bohr e ligação ao 2,3 DPG são menos conhecidos (EATON, 1980).

Os genes globínicos estruturais transcrevem o RNA heterogêneo (transcrito primário), que possui, além dos exons, as seqüências não traduzidas: pequenos segmentos presentes nas extremidades 5'e 3'. O processo denominado splicing remove os introns e une os exons, convertendo o transcrito primário em RNA funcional (BUSCH e col., 1982).

No complexo gênico das cadeias globínicas tipo alfa, os exons dos dois genes de cadeia alfa (α^1 e α^2) têm seqüências idênticas. O primeiro intron é idêntico nos dois genes, mas o segundo intron do gene α^1 é maior, com nove pares de bases a mais, e difere em três pares de bases em relação ao gene α^2 (LIEBHABER e col., 1980; MICHELSON & ORKIN, 1980; PROUDFOOT & MANIATIS, 1980). Apesar do alto grau de homologia entre esses dois genes, eles divergem nas seqüências da região não-traduzida 3', a 13 pares de bases do codon terminal TAA. Essas diferenças podem influir no rendimento relativo dos genes alfa e parece que α^2 transcreve mais que α^1 , por um fator entre 1,5 e 3,0 (LIEBHABER & KAN, 1981; ORKIN & GOFF, 1981; WEATHERALL & WAINSCOT, 1985). Há, também, uma intensa homologia entre os genes $\psi\zeta^1$ e ζ . Os dois introns dos genes ζ são maiores do que os dos genes α e, ao contrário do que ocorre nos genes α , o primeiro intron de ζ é maior do que o segundo. Em cada gene ζ , o primeiro intron apresenta muitas cópias de uma única seqüência de pares de bases repetidas (14 pares de bases). Observa-se uma troca de três pares de bases no primeiro exon de ζ , uma das quais origina um codon terminalizador prematuro, sugerindo



que $\psi\zeta^1$, assim como o $\psi\alpha^1$, é um pseudogene (PROUDFOOT e col., 1982). O complexo gênico alfa ocupa uma extensão de aproximadamente 30 kb (COLLINS & WEISSMAN, 1984). A disposição dos genes do complexo gênico alfa no cromossomo 16 é 5'- ζ - $\psi\zeta^1$ - $\psi\alpha^1$ - α^2 - α^1 -3' (SURREY e col., 1978; LAUER e col., 1980; PRESSLEY e col., 1980; PROUDFOOT e col., 1982).

As técnicas de homologia e o emprego de enzimas de restrição conduziram à conclusão de que dois genes globínicos γ ($^a\gamma$ e $^A\gamma$), um δ e um β estão presentes em um único segmento de DNA (MEARS e col., 1978; LITTLE e col., 1979; BANK e col., 1980). Cada um dos genes γ , δ e β contém introns (MANIATIS e col., 1981). A estrutura e o tamanho dos introns são significativamente diferentes nos diversos genes globínicos. Por exemplo, o primeiro intron do gene globínico beta contém 130 nucleotídios, enquanto que o segundo encerra 850. Há uma maior divergência na estrutura dos introns de certos genes globínicos do que entre os seus respectivos exons. Os genes globínicos β e δ , que diferem em somente 10 dos 141 aminoácidos das cadeias polipeptídicas codificadas, têm extensa homologia dentro das regiões codificadoras, e quase não apresentam homologia entre os seus respectivos segundos introns. As razões para as divergências nos introns e conservação estrutural das seqüências codificadoras não são conhecidas (BANK, 1985).

O complexo gênico beta ocupa uma extensão de aproximadamente 70 kb (COLLINS & WEISSMAN, 1984). A seqüência completa dos genes globínicos beta está estabelecida: 5'- $\psi\beta^2$ - ϵ - $^a\gamma$ - $^A\gamma$ - $\psi\beta^1$ - δ - β -3' (BARELLE e col., 1980; SLIGHTOM e col., 1980; SPRITZ e col., 1980). As distâncias relativas entre os genes do complexo beta são: 5,4 kb entre os locos β e δ ; 7 kb entre δ e $\psi\beta^1$; 5,9 kb entre $\psi\beta^1$ e $^A\gamma$; 3,5 kb entre $^A\gamma$ e $^a\gamma$; 13,3 kb entre $^a\gamma$ e ϵ ; e de 6-8 kb entre ϵ e $\psi\beta^2$ (FRITSCH e col., 1980; MORTON e col.,



3. ONTOGENIA DA SÍNTESE DE HEMOGLOBINAS HUMANAS.

Os genes globínicos humanos sofrem um ordenado programa ontogenético de expressão durante os períodos de vida pré e pós-natal. Em condições normais, as cadeias tipos alfa e beta são sintetizadas na razão de 1:1. No estágio inicial do desenvolvimento embrionário, a primeira hemoglobina produzida é a Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$). Com o desenvolvimento, as cadeias α e γ são sintetizadas, e a expressão dos genes embrionários ζ e ε é interrompida. Durante essa fase de transição as hemoglobinas Portland ($\zeta_2\gamma_2$) e Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) podem ser encontradas, enquanto que a produção de hemoglobina Fetal ($\alpha_2\gamma_2$) é incrementada (WINSLOW & ANDERSON, 1981).

No embrião com menos de seis semanas de gestação, as hemoglobinas Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$) e Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) predominam e representam cerca de 66% da hemoglobina total (HECHT e col., 1967), junto com a hemoglobina Portland ($\zeta_2\gamma_2$) em torno de 20% (PATARYAS & STAMATOYANNOPOULOS, 1972). A hemoglobina Fetal ($\alpha_2\gamma_2$), por volta da oitava semana de gestação, representa, no mínimo, 90% da hemoglobina dos eritrócitos e predomina ao longo dos períodos fetal e neonatal. Há dois tipos de hemoglobina Fetal: uma contem á glicina ($^G\gamma$), e a outra, a alanina ($^A\gamma$), na posição 136 da cadeia gama (HUEHNS e col., 1964).

A hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$) começa a ser sintetizada a partir da décima semana, mantendo-se em níveis não superiores a 10% até a trigésima semana de vida intra-uterina. A hemoglobina A₂ ($\alpha_2\delta_2$) começa a ser sintetizada por volta do terceiro mês de gestação, e está presente em pequenas quantidades ao nascimento (HORTON e col.,

1962). Logo após o nascimento, as hemoglobinas Fetal e A representam, respectivamente, cerca de 80% e 20% da hemoglobina total. A partir da quadragésima oitava semana após o nascimento, os níveis das hemoglobinas A, A₂ e Fetal se estabilizam em indivíduos normais, respectivamente, em concentrações de 96-98%; 2,5-3,8%, e 0-1% (LEHMANN & HUNSTMAN, 1974; WOOD, 1976; WOOD e col., 1978).

Às vezes, as hemoglobinas embrionárias podem manter uma síntese discreta durante o período fetal e mesmo em recém-nascidos normais; no entanto, em portadores de aberrações cromossômicas, como no caso da trissomia do 13, elas podem se mostrar bastante aumentadas (BOUSSIOS & BERTLES, 1982).

Alterações no padrão de concentração dos diversos tipos de hemoglobina, durante o desenvolvimento humano, conduzem a implicações relativas à expressão de anormalidades de diferentes tipos de cadeias globínicas, ou seja, síntese desbalanceada como nas talassemias. As alterações genéticas quantitativas de síntese de cadeias γ podem se expressar durante o período fetal, mas podem ter pequeno ou nenhum efeito patológico após os primeiros meses de vida, quando a quantidade de hemoglobina fetal, normalmente, está entre 0 e 1%. Como a síntese de cadeias α é iniciada precocemente na gestação, e se mantém durante toda a vida, as alterações genéticas que as envolvem podem se expressar no período fetal, ao nascimento, assim como durante toda a vida adulta. Por outro lado, as anormalidades de cadeia β não se expressam totalmente, até que a síntese da HbA suplante a da Hb Fetal, após 3 a 4 meses depois do nascimento. Contudo, com a aplicação de técnicas sensíveis, podem-se detectar alterações na síntese de cadeias β ao nascimento, e mesmo no primeiro trimestre da fase fetal (CHONIG & ADAMS III, 1986).



4. HEMOGLOBINA E EVOLUÇÃO.

A origem da hemoglobina remonta a milhões de anos atrás, com os primeiros vertebrados que habitaram os oceanos do planeta Terra. Embora as hemoglobinas sejam proteínas tipicamente associadas aos eritrócitos dos vertebrados, elas podem ser encontradas esporadicamente entre os invertebrados e em certas plantas (EDELSTEIN, 1986).

Os eritrócitos podem elevar a capacidade de combinação com o oxigênio de 0,5 ml de O_2 /100 ml para cerca de 25 ml/100 ml no sangue de mamíferos. Isso possibilita a um animal transferir o oxigênio de maneira rápida e eficiente para um tecido bastante distante da superfície respiratória. Por exemplo, os eritrócitos, para suprir a cauda de uma baleia-azul, completam um percurso de aproximadamente 43 metros. Contudo, em contraste, se o organismo apresenta menos de 1 mm de diâmetro ou é plano como uma solitária ou enguia, a simples difusão de um pigmento respiratório pode ser suficiente (LEHMANN & HUNTSMAN, 1974; WHO, 1982).

A hemoglobina não apareceu na evolução como uma súbita resposta ao aumento de tamanho ou complexidade do animal, mas de uma maneira peculiarmente casual. A ocorrência de hemoglobina em organismos inferiores, como a levedura e o paramécio, onde a difusão de oxigênio é suficiente, é no mínimo curioso. Embora a hemoglobina seja bastante difundida na natureza, ela representa apenas uma fração dos citocromos. Os citocromos ocorrem tanto em animais como em vegetais, e, assim como a hemoglobina, são moléculas de proteínas que apresentam o grupo prostético semelhante ao heme. Ela está ausente em organismos anaeróbicos (WHO, 1982; LEHNINGER, 1984).

É possível que a hemoglobina seja produzida como um subproduto, durante a formação de citocromo, e não necessite de um



novo sistema enzimático celular para a sua síntese. A função de um pigmento respiratório nos invertebrados superiores nem sempre é clara. Há uma tendência para o pigmento ocorrer em animais que vivem em locais úmidos, onde o ambiente é potencialmente anaeróbico (WHO, 1982).

Se a hemoglobina surgiu mais do que uma vez por evolução convergente, ou foi transmitida de uma espécie para outra por transdução, é um assunto para especulação. A ausência de hemoglobina em cordados primitivos sugere que a mesma surgiu de novo. Mesmo hoje, alguns vertebrados são capazes de sobreviver sem hemoglobina. Alguns peixes que vivem na Antártica não têm hemoglobina e, no entanto, alcançam peso superior a 1 kg. Contudo, nos animais de sangue quente, a presença de um pigmento respiratório é obrigatória (COLLINS & WEISSMAN, 1984; EDELSTEIN, 1986).

A maioria dos mutantes de genes globínicos é relativamente neutra, e tem uma grande probabilidade de desaparecer dentro de bem poucas gerações. De acordo com essa premissa, entende-se que muitos dos mutantes raros podem ter surgido recentemente e estão seguindo o curso de eventual desaparecimento (CHONIG & ADAMS III, 1986).

5. HEMOGLOBINAS VARIANTES E TALASSEMIAS.

As hemoglobinas anormais podem ser hereditárias ou não. As alterações hereditárias podem envolver os genes estruturais, originando as hemoglobinas variantes ou os genes reguladores, causando as talassemias. As hemoglobinas anormais não hereditárias representam um grupo restrito de alterações dos componentes normais e, geralmente, são provocadas por indução, como por exemplo as



metemoglobinas resultantes de intoxicações por drogas oxidantes como sulfas e derivados, nitritos, nitratos, etc. (NAOUM, 1987).

HEMOGLOBINAS VARIANTES- São provocadas por mutações que afetam um determinado gene globínico. A maioria das variantes estruturais é causada pela substituição de um único aminoácido da cadeia globínica. As hemoglobinas variantes podem originar-se por:

a) Substituição de aminoácidos na superfície externa da molécula. A alteração de um único aminoácido é mais comum, embora raramente dois ou mais aminoácidos possam ser substituídos. Geralmente, as substituições de aminoácidos da superfície externa não produzem alterações funcionais significativas na molécula. Uma exceção é a HbS (HELLER, 1968; SAENZ, 1978);

b) Substituição de aminoácidos na superfície interna da molécula, envolvendo os resíduos polares e não-polares: produz oxidação do grupo heme e hemoglobinas instáveis (LEHMANN & HUNTSMAN, 1974);

c) Substituição de aminoácidos que participam das ligações com o 2,3 DPG e contatos $\alpha^1\beta^1$, produzindo hemoglobinas com alterações na afinidade com o oxigênio (WHO, 1982);

d) Substituição dos resíduos proximal e distal de histidina que fazem parte das ligações do pacote heme, originando HbM com intensa metemoglobinemia (CHONIG & ADAMS III, 1986).

e) Adição de um ou mais aminoácidos ao C-terminal de cadeias globínicas alfa e beta, produzindo cadeias aumentadas, como o caso da Hb Constant Spring que apresenta 31 resíduos a mais na cadeia alfa (CLEGG e col., 1971; WEATHERALL & CLEGG, 1979 a);

f) Fusão de cadeias, produzidas por crossing over desigual entre genes semelhantes e mal-alinhados. A Hb Lepore, por exemplo, resulta de uma deficiência parcial dos genes β e δ , que

ocorre em tal processo (BAGLIONI, 1982).

As hemoglobinas variantes foram inicialmente classificadas pela sequência das letras do alfabeto, à medida que iam sendo descobertas; ou por uma letra relacionada a uma característica marcante da alteração (CHERNOFF e col, 1953). As letras do alfabeto tornaram-se insuficientes para descrever o número cada vez mais crescente de variantes, e outras formas de nomenclatura foram sendo utilizadas. Após o IX Congresso da Sociedade Internacional de Hematologia (Toronto, 1962), convencionou-se denominar as Hb variantes conforme o local, laboratório ou hospital onde foram descritas as novas hemoglobinas. Atualmente, são conhecidas cerca de 350 variantes estruturais de hemoglobina no homem (NAOUM, 1987).

TALASSEMIAS -As talassemias são caracterizadas pela síntese reduzida de uma ou mais cadeias globínicas, e são classificadas de acordo com as cadeias alteradas. As talassemias alfa e beta são ainda subdivididas nas formas α^0 e β^0 em que nenhuma cadeia, respectivamente, α e β , é produzida; e também nas formas α^+ e β^+ , em que as cadeias globínicas são sintetizadas embora em taxas reduzidas (SPRITZ & FORGET, 1983). A síntese reduzida de uma das cadeias globínicas conduz a um desbalanceamento entre os dímeros do tetramero hemoglobínico. As cadeias em excesso relativo precipitam-se e causam alterações características de maturação e sobrevivência dos eritrócitos (WEATHERALL & CLEGG, 1979 b e 1982). Há, ainda, um grupo de mutações que provoca a continuação da síntese de Hb Fetal, em grande proporção no adulto, recebendo o nome de persistência hereditária de hemoglobina fetal (PHHF). Embora essas condições não tenham significado clínico, elas são importantes modelos para o estudo de regulação gênica nas etapas do



desenvolvimento humano (CLEGG & WEATHERALL, 1976).

Assim como em todas as classificações biológicas, essa tentativa em agrupar as hemoglobinas anormais não é inteiramente satisfatória. Por exemplo, algumas hemoglobinas variantes, sintetizadas numa taxa reduzida, produzem fenótipos clínicos das talassemias, como são os casos da Hb Lepore e da Hb Constant Spring (WEATHERALL & WAINSCOT, 1985).

6. HEMOGLOBINA S (HbS).

A hemoglobina S (HbS) difere da principal hemoglobina normal do adulto (HbA), no que se refere à substituição do ácido glutâmico (GLU) pela valina (VAL) na posição 6 da cadeia globínica beta: uma mutação de ponto no codom número 6 de GAG para GUG produz tal substituição (FORGET, 1977). Como a hemoglobina é uma molécula tetramérica, a hemoglobina S pode ser representada por $\alpha_2^A\beta_2^{S\text{glu-val}}$, ou, abreviadamente, $\alpha_2^A\beta_2^S$. Indivíduos homozigotos para esta mutação têm, no respectivo loco gênico, o genótipo $Hb\beta^S/Hb\beta^S$, ou simplesmente SS. Os heterozigotos têm o genótipo $Hb\beta^A/Hb\beta^S$, ou AS. Os indivíduos AS são geralmente assintomáticos, e, por essa razão, o gene β^S é considerado recessivo, embora algumas anormalidades, como hipostenúria e risco de necrose papilar renal, sejam bem-documentadas (SCHLITT & KEITEL, 1960; HARROW e col., 1963). Ao mesmo tempo, o gene S fornece boa ilustração de que dominância e recessividade são conceitos relativos, dependendo da característica fenotípica considerada. É claro que, em termos de fenótipo clínico, o gene S é recessivo; em relação ao fenótipo bioquímico, os genes A e S são codominantes, e, em termos de falcização, um teste laboratorial muito comum, o gene S é dominante. Isso significa que os conceitos de dominante e recessivo são relativos para o nível



particular de expressão fenotípica considerada. Não significa que algum desses conceitos é mais ou menos útil, visto que o aspecto clínico da doença é mais importante do ponto de vista prático, e, para esse fim, é apropriado designar-se o gene S como autossômico recessivo (LUZZATTO, 1981). Os indivíduos homozigotos SS são geralmente filhos de pais AS. É conhecido um caso de procriação de um casal SS x SS, dando obviamente, apenas crianças SS (POWARS e col., 1977).

Com a desoxigenação, a substituição do ácido glutâmico pela valina, na HbS, provoca a polimerização anormal e empilhamento das moléculas de HbS, passando do estado solúvel ao geleificado, com a conseqüente falcização eritrocitária, devido à formação de tactóides (DEAN & SCHECHTER, 1978). O processo pode ser estudado, seguindo-se a geleificação da solução de hemoglobina. Uma solução de desoxiemoglobina S a 26% geleifica-se a 37°C, mas torna-se homogênea a 4°C. A falcização depende do pH: a acidose acelera, e a alcalose retarda o afoiçamento eritrocitário in vivo (COLETTA e col., 1982; NOGUCHI & SCHECHTER, 1985).

Sabe-se que a HbS interage melhor com alguns tipos de hemoglobina que facilitam o empilhamento das moléculas. Assim, parece que outros resíduos podem estar também envolvidos nesse fenômeno. A hemoglobina S falciza-se bem quando forma híbridos com as hemoglobinas variantes C, D e O Arábia. A hemoglobina Korle-Bu ($\beta^{73asp-asn}$) protege a HbS contra a falcização. A mais eficiente protetora do processo de afoiçamento de HbS é a Hb Fetal que não tem somente mais alta solubilidade que as hemoglobinas A e S, mas também aumenta a sua solubilidade na mistura (BERTLES, 1970; NAGEL & BOOKCHIM, 1978; SUNSHINE e col., 1979).

Em indivíduos homozigotos para a HbS, os eritrócitos apresentam, geralmente, a forma normal biconcava quando a



hemoglobina está com nível de saturação acima de 65%; em baixos níveis de saturação de oxigênio, os eritrócitos sofrem uma transição reversível para a forma de foice (BOOKCHIM e col., 1975).

Em eletroforese alcalina a HbS migra em posição intermediária às frações de hemoglobinas adultas A e A₂ (CLEHMANN & HUNTSMAN, 1974).

A hemoglobina SS, ou anemia falciforme, são termos que designam o estado homozigoto de hemoglobina S, enquanto a hemoglobina AS, ou traço falciforme, indica o estado heterozigoto. As duas principais manifestações clínicas da anemia falciforme são anemia hemolítica crônica e episódios de vaso-oclusão. Os eritrócitos falcizados são caracteristicamente rígidos e frágeis, dificultando a flexibilidade necessária, que apresentam os eritrócitos normais, para a passagem através dos vasos sanguíneos de pequeno calibre (capilares): os eritrócitos falcizados são, portanto, mais sujeitos à injúria mecânica, apresentando uma vida média 25% menor que a dos eritrócitos normais (GOLDSTEIN e col., 1969; MC CURDY, 1969). As conseqüências clínicas da hemólise crônica, na anemia falciforme, incluem anemia, hiperbilirrubinemia com icterícia, aumento da eritropoese, acompanhada de expansão do tecido eritróide medular e reticulocitose. Essas alterações predispõem o paciente a uma série de complicações secundárias, que podem incluir a formação de cálculo com obstrução do trato biliar, dilatação do coração, aumento de absorção de ferro, o que em alguns casos pode produzir hemossiderose e episódios agudos de infarto eritropoiético em associação com algumas infecções virais (SERJEANT, 1981).

O evento vaso-oclusivo que mais freqüentemente ocorre em pacientes com anemia falciforme é a crise dolorosa aguda. Esses episódios podem ocorrer em indivíduos submetidos às condições



potencialmente capazes de provocar o afoiçamento dos eritrócitos, como a hipóxia, acidose, desidratação e febre. Em crianças com anemia falciforme, os episódios dolorosos tendem a envolver predominantemente as extremidades, enquanto nos adultos são mais freqüentes na cabeça e tórax. Assim como as outras manifestações clínicas da anemia falciforme, a freqüência e a gravidade das crises dolorosas nesses pacientes são extremamente variáveis (SERJEANT e col., 1968; JOISHY e col., 1976).

O bloqueio de vasos sanguíneos de grande calibre, nos pacientes com anemia falciforme, pela aglomeração de células falcizadas, pode produzir, também, infarto do sistema nervoso central. Esta é uma das mais freqüentes complicações em cerca de 25% dos pacientes que mostram danos neurológicos permanentes (PORTNOY & HERION, 1972; HELLER & HONIG, 1974).

A anemia falciforme pode produzir outras manifestações clínicas que são, geralmente, limitadas às crianças. Esses pacientes são particularmente propensos a desenvolver sérias infecções bacterianas, especialmente as causadas por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (WINKELSTEIN & DRACHMAN, 1968). A variabilidade no grau de anemia, nos portadores de anemia falciforme, pode ser provocada por agentes ambientais (EMBURY e col., 1982; FABRY & NAGEL, 1982).

7. FORMAS INTERATIVAS DE HEMOGLOBINA S

O estado homozigoto (HbSS) é em geral o mais prevalente e a forma clínica mais grave da doença falciforme. Outras alterações genéticas que envolvem combinações de HbS com várias hemoglobinas variantes ou talassemias produzem um espectro de doenças falciformes que variam de manifestações clínicas suaves a outras que são



semelhantes à HbSS, em gravidade (BARNHART e col., 1976).

Entre as alterações clinicamente mais graves estão aquelas resultantes de duplos heterozigotos entre HbS com HbO Arábia, HbD Los Angeles ou HbC Harlem. Tanto a HbO Arábia quanto a HbD Los Angeles têm um forte efeito potencial sobre a geleficação da desoxiemoglobina S e os eritrócitos contendo essas hemoglobinas sofrem falcização em condições semelhantes àquelas que promovem o afoiçamento eritrocitário em HbSS. Contudo, outras variantes não mostram esse comportamento, e são geralmente benígnas quando associadas à HbS (MC CURDY e col., 1974). A HbC Harlem apresenta uma dupla substituição de aminoácidos na mesma cadeia globínica β , sendo uma delas $\beta^{\text{Glu-Val}}$, comum a β . Indivíduos com a forma interativa HbS-HbC Harlem apresentam sintomas clínicos semelhantes ao estado SS (MOO-PENN e col., 1975).

A combinação de HbS com talassemia β^0 também produz manifestações clínicas semelhantes em gravidade ao homozigoto SS. Embora a concentração intracelular de HbS seja menor na HbS/talassemia β^0 que na HbSS, essa diferença não é aparentemente suficiente para amenizar o curso da doença. Por outro lado, a forma de combinação relativamente rara HbS-talassemia $\delta\beta^0$, que é caracterizada por um nível intracelular de Hb Fetal ligeiramente alto, produz sintomas mais brandos da doença falciforme. Em HbS/talassemia β^+ , em que a HbA é produzida parcialmente, ao lado de HbS e Hb Fetal, o curso clínico é comumente de um grau de gravidade intermediário, com episódios dolorosos mais suaves e menos frequentes do que em SS (WHO, 1982; WEATHERALL & WAINSCOT, 1985).

A doença HbSC se expressa com maior frequência como moderadamente grave. Contudo, essa síndrome, às vezes, produz manifestações clínicas com frequência particularmente alta. Essas incluem tromboembolia, necrose papilar renal, necrose asséptica de



ossos e retinopatia proliferativa (SMITH & CONLEY, 1964; GOLDBERG, 1971; BALLAS e col., 1982).

Um caso interessante de associação é a da HbS com Hb Memphis, um mutante de cadeia alfa, que tem um curso da doença relativamente benigno, com poucas manifestações clínicas, embora a hemólise pareça ser tão intensa, como em indivíduos SS (COOPER e col., 1973).

O curso clínico de HbSS/talassemia α heterozigota é geralmente benigno (VAN ENK e col., 1972), embora algumas observações coloquem em dúvida esse conceito geral (NATTA, 1978; STEINBERG e col., 1984). Um único relato de combinação HbSS com um fenótipo mais grave de talassemia alfa é mencionado. A concentração de HbS, nesse paciente, era extremamente baixa, com Hb Fetal e Hb de Bart (γ_4) perfazendo mais de 50% da hemoglobina total. Como era de se esperar, o curso clínico da doença mostrou-se benigno (WEATHERALL e col., 1969).

8. DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DO GENE β^S

Com algumas exceções, os genes globínicos mutantes são raros, sendo encontrados em somente um ou poucos indivíduos ou famílias. Alguns deles ocorrem com frequências relativamente altas, mas somente em indivíduos de populações isoladas. Por outro lado, o grupo que inclui HbS, HbC, HbE e as talassemias apresenta grande número de indivíduos portadores, em extensas áreas geográficas (WINTER, 1980; VOGEL & MOTULSKY, 1982).

A HbS é a mais freqüente e clinicamente a mais importante hemoglobina anormal. A HbS é encontrada com frequências substanciais em extensas áreas, especialmente na maior parte da África, em algumas regiões da Europa (especialmente Grécia e Sicília), na Ásia



Menor e subcontinente indiano. Em muitas dessas áreas, o gene β^S está presente em proporções excepcionalmente altas de indivíduos excedendo a 20% em algumas dessas populações. Em recente levantamento estatístico, realizado pela Organização Mundial de Saúde, nascem anualmente no continente africano cerca de 130 mil crianças com anemia falciforme (WHO, 1984). Apesar do gene β^S ser mais freqüente entre negróides, ele não é exclusivo desse grupo racial, sendo também encontrado com altas freqüências em populações não negróides. Na Turquia, por exemplo, a freqüência de HbAS é estimada em 13%, enquanto que em algumas regiões da Grécia e da Índia já foram registrados índices falcêmicos de 40% (POWARS, 1975; HONIG & ADAMS III, 1986).

Devido à sua natureza genética, a HbS é encontrada em vários povos de muitas áreas que têm recebido intensa imigração. Assim, ela é prevalente em várias regiões das Américas, incluindo a América Tropical (GELPI, 1973). Recentemente, a anemia falciforme foi identificada no Sul do Nepal, em povos considerados mongolóides e assim, o gene β^S pode ser encontrado em indivíduos de três dos principais grupos raciais humanos: branco, negro e oriental (LUZZATTO, 1981).

A HbS ocorre com mais alta freqüência em povos de uma extensa área que vai da Costa Oeste à Costa Leste, no terço médio do continente africano. A freqüência média da forma heterozigota (HbAS), na África, é estimada em torno de 20%, sendo que, em Uganda, essa freqüência varia de 2,9 a 46%, nos diversos grupos étnicos. A presença do gene de HbC (β^C), tal como ocorre no Oeste da África, sugere, provavelmente, mútua exclusividade em relação ao gene β^S . Quando aumenta a freqüência de β^C , diminui a de β^S , como foi observado em algumas populações de Gana (BARNHART e col., 1976; WINTER, 1980).



9. POLIMORFISMO DE CADEIAS GAMA ($\alpha\gamma$ e $\beta\gamma$) EM PORTADORES DE HbS

Os pacientes com anemia falciforme variam quanto às características clínicas e hematológicas dessa doença, em parte devido à presença de genes ligados e não-ligados que modificam a expressão da doença. O gene β^S está ligado a três diferentes haplótipos de sítios polimórficos de endonuclease de restrição, um prevalente no Oeste da África Atlântica, outro no Oeste da África Central, e um terceiro na África de língua Banto (África do Sul, Leste e Equatorial). Os pacientes senegaleses (Oeste da África Atlântica) têm níveis mais altos de Hb Fetal, predominância de cadeias $\alpha\gamma$ na Hb Fetal, menor proporção de eritrócitos muito densos, e uma porcentagem de células irreversivelmente falcizadas mais baixa que a dos pacientes de Benin - Oeste da África Central (MEARS e col., 1981 a e b; PAGNIER e col., 1983-1984; NAGEL, 1984; NAGEL e col., 1985). Eles também diferem quanto aos haplótipos do complexo gênico beta, ligado à HbS (PAGNIER e col., 1984). Tais estudos forneceram as primeiras indicações da origem múltipla dos alelos β^S , utilizando a enzima de restrição Hpa I (KAN & DOZY, 1978).

A diferença na composição de cadeias gama entre os pacientes de Senegal e Benin é de origem genética (WAINSCOAT e col., 1983; ANTONARAKIS e col., 1984; PAGNIER e col., 1984). O haplótipo Senegal (-+---+++++), prevalente em mais de 85% dos pacientes com anemia falciforme em Dakar, está ligado à alta porcentagem de cadeias $\alpha\gamma$ em tais pacientes, após o período neonatal. Por outro lado, o haplótipo Benin (----+---+), 100% ligado à anemia



falciforme em Cotonou, está associado à baixa porcentagem de cadeias $\alpha\gamma$, e isso é semelhante ao encontrado na maioria dos caucasóides adultos; o haplótipo Banto (-+--+---+---) também é conhecido (HUISMAN, 1981; GILMAN & HUISMAN, 1984; NAGEL e col., 1985). A maioria das pessoas normais, até a idade de quatro meses, tem baixa quantidade de cadeias $\alpha\gamma$ na Hb Fetal, uma alteração de alta para baixa proporção de cadeias $\alpha\gamma$ nos primeiros meses de vida; portanto, os pacientes senegaleses podem ser considerados sem esse controle normal (HUISMAN, 1981).

A alta porcentagem de eritrócitos muito densos e a proporção de células irreversivelmente falcizadas, encontradas entre os pacientes de Senegal, podem ser provocadas, em grande parte, pelas diferenças nos níveis de Hb Fetal. Isto está de acordo com o conhecido efeito protetor da Hb Fetal sobre a polimerização de hemoglobina S e falcização, e da correlação inversa da porcentagem de células densas com o nível de Hb Fetal (SERJEANT, 1975; FABRY e col., 1982; SEWCHAND e col., 1983; LABIE e col., 1984).

Como a distribuição de escravos negros africanos variou de acordo com o local de origem dos mesmos, o período de tempo e o destino, devem ser esperadas formas híbridas dos diversos haplótipos nas Américas (NAGEL, 1984). A distribuição de escravos, de acordo com a procedência, variou consideravelmente nas colônias francesa, inglesa, portuguesa e espanhola. A frequência de haplótipos Benin e Senegal deve apresentar diferença, por exemplo, na Martinica e no Brasil, devido aos padrões particulares de grupos de escravos das colônias francesa e portuguesa (NAGEL e col., 1985).

10. HIPÓTESE MALÁRIA

A manutenção de alta frequência de alelos β^S na



população, apesar do decréscimo na aptidão reprodutiva dos homozigotos afetados, representa boa evidência de uma forte ação seletiva. Entre os possíveis fatores a serem considerados, a hipótese malária parece oferecer uma explicação plausível para a alta prevalência de HbS, e o número de evidências que dão suporte a essa hipótese é substancial (LUZZATTO, 1974-75; LIVINGSTONE, 1976).

O princípio básico que fundamenta essa hipótese é que indivíduos HbAS são relativamente resistentes ao *Plasmodium falciparum*, um protozoário parasita que passa parte do seu ciclo no interior dos eritrócitos (FRIEDMAN, 1978). Este parasita, na maioria dos casos, é introduzido na circulação sangüínea pela picada do mosquito *Anopheles*. Presume-se que, em áreas onde a malária é endêmica, grande parte dos indivíduos HbAA suscetíveis à doença pode ser parasitada e, devido aos efeitos adversos da doença, tem a sua aptidão reprodutiva bastante diminuída. Os indivíduos HbSS podem ser relativamente inaptos, devido aos efeitos da hemoglobinopatia, enquanto aqueles com HbAS têm menor chance de desenvolver a malária, sem qualquer efeito mais grave do traço falciforme. Portanto, os indivíduos AS apresentam, provavelmente, uma taxa reprodutiva mais alta que os homozigotos AA e SS. Em um ambiente malárico, forças seletivas podem agir de dois modos: por um lado, removem o alelo β^S pelos efeitos adversos da anemia falciforme, e, por outro lado, preservam o alelo β^S devido às vantagens do heterozigoto em relação ao desenvolvimento de malária. Essas forças neutralizadoras resultam no que é chamado polimorfismo balanceado (LUZZATTO, 1979).

Vários dados da literatura científica suportam a validade da hipótese malária no caso de HbS, assim como para quase todas as alterações de hemoglobina que ocorrem com alta freqüência e ampla distribuição geográfica. Estão incluídas nesse grupo as hemoglobinas C, D e E, as talassemias α e β e a PHHF. A resistência ao *Plasmodium*



falciparum parece também estar associada a outros tipos de alterações hematológicas, incluindo a deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), que são prevalentes em áreas subtropicais (LIVINGSTONE, 1971; LUZZATTO & BIENZLE, 1979) e a eliptocitose na Melanésia (HADLEY e col., 1983). Ainda, a presença do alelo do grupo sanguíneo Duffy (Fy^o), que é quase universal na África Tropical, também mostra a falta de receptores necessários à ação parasitária de *Plasmodium vivax* (MILLER e col., 1976). Estudos *in vitro* têm mostrado que indivíduos do raro grupo sanguíneo En (a-) são também resistentes à ação parasitária do *Plasmodium falciparum* (PASVOL e col., 1982).

11. FATORES DE INTRODUÇÃO E DISPERSÃO DO GENE β^S NO BRASIL

a). A IMIGRAÇÃO NO BRASIL

De acordo com DIEGUES Jr. (1964-80), a história da imigração no Brasil é dividida em três períodos:

O primeiro período estendeu-se de 1808 (da abertura dos portos às nações amigas) até 1850 (com o término do tráfico de escravos africanos). Durante esse período, o governo criou condições favoráveis à imigração, mas ocorreu apenas um pequeno volume de imigrantes, cerca de 21.000 indivíduos, principalmente alemães (7626) e suíços (2128). Os imigrantes suíços se concentraram especialmente em alguns centros como Nova Friburgo (RJ), e os alemães em Petrópolis (RJ), São Leopoldo (RS), São Pedro de Alcântara e Blumenau (SC).

O segundo período estendeu-se da proibição do tráfico de escravos (1850) até a abolição da escravatura (1888). Inclui-se



nessa fase a lei que tornou livres as crianças filhas de escravos, nascidas a partir de 1871, e os escravos com mais de 65 anos de idade (1885). Ao mesmo tempo, algumas medidas adotadas pelo governo, em favor da imigração e colonização, deram novas perspectivas aos imigrantes e permitiram que 882.176 pessoas imigrassem. Destas, 292.640 eram italianas (33%), e se distribuíram principalmente nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul. Os outros grupos significativos de imigrantes foram o de 63.611 alemães (7%) e o de 24.686 espanhóis (3%).

O terceiro período iniciou-se com a abolição dos escravos (1888) vindo até o presente. O pico de imigração no Brasil, ocorreu entre 1889 e 1913, com cerca de um milhão de imigrantes a cada dez anos. De 1914 a 1923 houve uma redução devido à duração da I Guerra Mundial, mas entre 1924 e 1933 a imigração aumentou outra vez e, no final da década, decresceu consideravelmente. As nacionalidades que mais contribuíram para a composição dessas correntes migratórias, em ordem decrescente, foram as italiana, espanhola, japonesa e alemã. Os italianos predominaram nas duas primeiras décadas; durante os vinte anos seguintes, os espanhóis se constituíram no grupo mais numeroso e foram superados nos últimos vinte anos pelos japoneses (SALZANO & FREIRE-MAIA, 1970).

b) O IMIGRANTE NEGRO

Os negros africanos, trazidos ao Brasil em lotes, procediam, em sua quase totalidade, de duas principais regiões: a Costa da Mina, do Cabo do Monte ao Lopo Gonçalves, como seu porto principal em Ajudá, e Angola que se estende até o Cabo Negro, com três portos: Congo, Luanda e Benguela. Cerca de dois terços dos escravos que entraram pelos portos do Rio de Janeiro e Pernambuco, de 1700 a 1850, eram de Luanda e Benguela. O terço restante, que

entrou principalmente pelo Porto da Bahia, provinha da Costa da Mina. Os negros de outras regiões, como Cacheu, Cabo Verde, Moçambique e Madagascar, concorreram fracamente no total de escravos que chegaram aos nossos portos (RODRIGUES, 1932; RODRIGUES, 1964).

Os escravos pertenciam principalmente a dois grupos étnicos: os sudaneses eram maometanos e caracterizados pela influência árabe enquanto que os bantos eram feiticistas. Houve também um grupo numeroso, de cultura mista (sudaneses e bantos), proveniente do Golfo da Guiné, os guineanos, que eram islamitas (SOUTO MAIOR, 1977).

Os grupos de sudaneses e bantos, aqui no Brasil se fundiram constituindo uma população escrava única que progressivamente se foi amalgamando aos demais contingentes da população brasileira (VIANA, 1963).

Os sudaneses eram geralmente mais altos, mais corpulentos e de nível cultural superior em relação aos bantos, que eram, todavia, muito comunicativos. Porém, o negro nunca foi o indivíduo dócil imaginado por alguns. Algumas evidências como os quilombos, as rebeliões dos negros islâmicos da Bahia, as constantes fugas e o desenvolvimento de uma série de punições, como o tronco, provam o contrário (RODRIGUES, 1932; SALZANO & FREIRE-MAIA, 1970).

Os poucos documentos que escapam ao romantismo não permitem uma reconstrução exata da maioria dos aspectos básicos dessa grande imigração. A quantidade de negros trazidos ao Brasil é bastante discutível; entretanto, estima-se que de 1550 a 1850 entraram em nosso território de 2.500.000 a 4.000.000 de escravos (CALMON, 1939; SALZANO & FREIRE-MAIA, 1970).

Os sudaneses formaram grande parte da população negra da Bahia e, talvez em menor extensão, de Pernambuco e Maranhão, enquanto que os bantos ocuparam uma grande área do Maranhão, ao

centro-sul do país (SALZANO & FREIRE-MAIA, 1970).

c) MOVIMENTOS MIGRATÓRIOS E MISCIGENAÇÃO RACIAL NO BRASIL

Os bantos que vieram a Pernambuco, para as atividades de engenho, distribuíram-se por Alagoas, Paraíba, Maranhão e Pará. Os sudaneses que foram trazidos à Bahia para trabalhar nos engenhos e culturas de algodão, foram levados depois para Sergipe e Minas Gerais. Os bantos que aportaram no Rio de Janeiro, trazidos de Moçambique, para a cultura de cana-de-açúcar, foram levados mais tarde para diversas áreas de cafeicultura, como o Vale do Paraíba e o território paulista (ADAS, 1982).

Em relação à concentração de imigrantes italianos, espanhóis, japoneses e alemães, o censo de 1950 mostra que São Paulo foi o principal centro de absorção de imigrantes, seguido do Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Paraná, Santa Catarina e Mato Grosso. Depois de São Paulo, o Rio de Janeiro foi o principal centro de atração para os italianos e espanhóis. O Paraná absorveu um grande número de japoneses, e o Rio Grande do Sul, de alemães. Enquanto nos estados do norte e do centro os imigrantes brancos eram, na sua quase totalidade, portugueses, no sul, eles apresentavam grande diversidade étnica (SALZANO & FREIRE-MAIA, 1970).

Do ponto de vista geográfico, o mais intenso intercruzamento branco-negro ocorreu no estado de Minas Gerais, costas do leste e do nordeste. No interior do norte e nordeste (Amazonas, Pará e parte do Maranhão), assim como no centro-oeste, os intercruzamentos ocorreram principalmente entre brancos e índios. Contrastando com a facilidade dessas miscigenações, poucas foram as oportunidades de combinação de genes entre negros e índios, e, daí,

a sua diluição através de inter cruzamentos com brancos. Isso parece ter ocorrido principalmente devido à separação geográfica de membros relativamente puros desses dois grupos (ROCHA POMBO, sd; SMITH, 1954; SALZANO & FREIRE-MAIA, 1970; PRADO JUNIOR, 1973).

12. O GENE β^s NO BRASIL

As populações brasileiras caracterizam-se, em geral pela grande heterogeneidade genética, derivada da contribuição dada pelos seus grupos raciais formadores, e dos diferentes graus com que eles se inter cruzaram nas várias regiões do país. A distribuição das hemoglobinas anormais está intimamente relacionada com os grupos raciais que compõem a nossa população. As análises realizadas em indígenas "puros" mostram a ausência de hemoglobinas anormais em diversas tribos de diferentes regiões. Entretanto, em índios miscigenados com brancos ou negros, foi possível constatar essas alterações genéticas, principalmente a HbS (SILVA, 1945b-1948; TONDO & SALZANO, 1960; MATSON e col., 1968; SALZANO & TONDO, 1968; SALZANO & FREIRE-MAIA, 1970; NEEL e col., 1977).

A hemoglobina S é mais freqüentemente encontrada em negros do oeste da África, porém, não é exclusiva desse grupo racial. Deve ser salientado que algumas populações brasileiras, como por exemplo a do estado de São Paulo, receberam o gene β^s trazido pelos negros africanos, durante a escravidão, pelos imigrantes italianos e árabes, além do intenso movimento migratório interno (CARAUJO, 1971; RAMALHO, 1986).

As primeiras referências sobre brasileiros com hemoglobinas anormais foram feitas por CASTRO (1934), que estudou quatro crianças com anemia falciforme, encontradas em 50 crianças de cor negra com anemia, e por AZEVEDO (1936) que estudou uma criança

de cor negra, com anemia falciforme. Durante os anos seguintes, uma série de pesquisas foram feitas no Brasil para a detecção de hemoglobinas anormais. A tabela 1 mostra a distribuição de portadores de HbS em várias cidades do Brasil, encontrada por diversos pesquisadores.

A partir de 1975, com a criação do Centro de Referência de Hemoglobinas no campus da UNESP de Botucatu (SP), transferido em 1979 para o campus da UNESP de São José do Rio Preto (SP), NAOUM e colaboradores, desenvolveram pesquisas populacionais sistemáticas, detectando um grande número de casos de diversas hemoglobinas variantes estruturais e de talassemias.

13. A MALÁRIA NO BRASIL

A malária deve ser uma preocupação prioritária nos programas de combate às grandes endemias, dada a facilidade com que se transmite e se propaga. Embora erradicada de locais de maior significado demográfico e sócio-econômico, as mais densas do país, a malária ainda incide sobre extensas áreas do território nacional, sobretudo na grande região amazônica, em que pese a sua rarefação demográfica.

Por ser uma constante ameaça às populações de 81% do território nacional, justifica-se que seja combatida permanentemente, mediante ações diretas onde esteja havendo transmissão, ou prevenida através de medidas de vigilância, pois a malária aguda é uma doença muito debilitante (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1977).

Os registros oficiais apontam que o número de casos anuais de malária no Brasil, passaram de 8 milhões, em 1954, a 87 mil, em 1976 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1977).

Tabela 1. Distribuição de HbS segundo vários autores.

Unidades da federação	Localidades	Amostra total		HbS Nº	%	Referências bibliográficas
Alagoas	Maceió	795	G	21	2,64	SILVA, 1981
Amapá	Curiaú	138	N	17	12,30	SCHNEIDER & SCHNEIDER, 1979
Amazonas	Interior	672	G	26	3,72	MONTENEGRO, 1969
	Manaus	90	G	--	--	KALMUS, 1957
		998	G	22	2,20	SANTOS, 1982
Bahia	Itaparica	59	N	11	18,60	KALMUS, 1957
		293	G	11	3,75	AZEVEDO e col., 1981
	Salvador	1200	G	89	7,41	AZEVEDO e col., 1980
		136	C	6	4,41	
		1084	N	83	7,65	
		1000	G	46	4,60	MACHADO, 1958
		249	C	--	--	
		751	N	46	6,12	
	Salvador e Interior	1685	G	125	7,41	RAMOS & PEDREIRA, 1970
Ceará	Fortaleza e Interior	170	G	8	4,70	MARTINS e col., 1965
		81	C	1	1,23	
		89	N	7	7,88	
Distrito Federal	Sobradinho	485	G	13	2,68	TAVARES NETO & BERNARDES, 1980
		311	C	5	1,61	
		174	N	8	4,60	
	Brasília	3137	G	92	2,93	TAVARES NETO e col., 1986
		1402	C	25	1,78	
		1735	N	67	3,86	
Minas Gerais	Belo Hori- zonte	30	C	--	--	NUMAN FILHO, 1949
		230	N	21	9,13	
		1000	N	115	11,50	CAMPOS, 1968
		200	G	8	4,00	HERMETO & PENA SOBRINHO, 1945
		72	C	--	--	
		128	N	8	6,25	

G (geral); C (caucasóide); N (negróide).

Tabela 1. continuação:

Unidades da federação	Localidades	Amostra total		HbS		Referências bibliográficas
				Nº	%	
Pará	Belém	1183	G	26	2,20	AYRES e col., 1976
	Belém e Interior	500	G	13	2,60	COSTA JUNIOR & BORBOREMA, 1974
		87	C	--	--	
Paraná	Curitiba	413	N	13	3,15	
		466	G	14	3,00	COSTA e col., 1958
		123	C	--	--	
		343	N	14	4,08	
		2001	G	53	2,65	CULPI & SALZANO, 1984
		1001	C	7	0,70	
		1000	N	46	4,60	
		1485	G	25	1,68	PETZL e col., 1979
		244	C	--	--	
Piauí	Terezina e mais 21 cida- des	1241	N	25	2,01	
		5455	G	204	3,74	SAMPAIO, 1987
		1467	C	34	2,31	
Rio de Janeiro	Duque de Ca- xias	3988	N	170	4,26	
		962	G	41	4,26	SILVA e col., 1948
		122	C	--	--	
	Rio de Janei-	840	N	41	4,88	
		925	G	18	1,95	MENDONÇA, 1942-44
		628	C	1	0,16	
		297	N	17	5,72	
		86	C	--	--	KALMUS, 1957
		229	N	6	2,62	
		1074	G	37	3,44	PEREIRA e col., 1974
		670	C	10	1,49	
		409	N	27	6,60	
		1338	G	130	9,71	SILVA, 1945 a
		120	C	--	--	
		1218	N	130	10,67	
		3345	G	108	3,23	FLEURY & LIMA, 1989
		2240	C	51	2,28	
		1105	N	57	5,16	
Rio Grande do Norte	Natal	174	G	4	2,30	LIMA e col., 1985
		74	C	--	--	
		100	N	4	4,00	
		750	G	13	1,73	SILVA e col., 1981
		134	C	2	1,49	
	Sibaúma	616	N	11	1,78	
		93	G	3	3,22	LIMA e col., 1984
		10	C	1	10,00	
		83	N	2	2,41	

Tabela 1. continuação:

Unidades da federação	Localidades	Amostra total		HbS		Referências bibliográficas
				Nº	%	
Rio Grande do Sul	Porto Alegre	250	N	11	4,44	FRIMM, 1947
		2722	N	191	7,02	SALZANO e col., 1968a
		995	N	15	1,51	SALZANO e col., 1968b
		1014	N	60	5,92	TONDO & SALZANO, 1962
		1274	G	29	2,27	WEIMER e col., 1981
		517	C	4	0,77	
		757	N	25	3,30	
São Paulo	Campinas	250	G	5	2,00	RAMALHO, 1976
		207	C	1	0,48	
		43	N	4	9,30	
		160	N	20	12,50	RAMALHO & BEIGUELMAN, 1977
		220	G	5	2,27	RAMALHO e col., 1976
	Ilhabela (S. Sebastião)	135	C	--	--	
		77	N	5	6,49	
		77	C	--	--	KALMUS, 1957
		41	N	2	4,87	
		87	C	--	--	
	Piracicaba	40	N	1	2,50	
	Ribeirão Preto	2631	G	281	10,68	ZAGO e col., 1983
		631	N	49	7,76	BOTURXO, 1951
		2281	G	63	2,76	RUIZ e col., 1988
		1100	C	5	0,45	
		1181	N	58	4,91	
	São Paulo	330	N	17	5,15	ANDRADE & AMATO, 1946
		89	G	--	--	KALMUS, 1957
		1381	G	41	2,97	ARAUJO, 1965
		928	C	4	0,43	
		453	N	37	8,16	

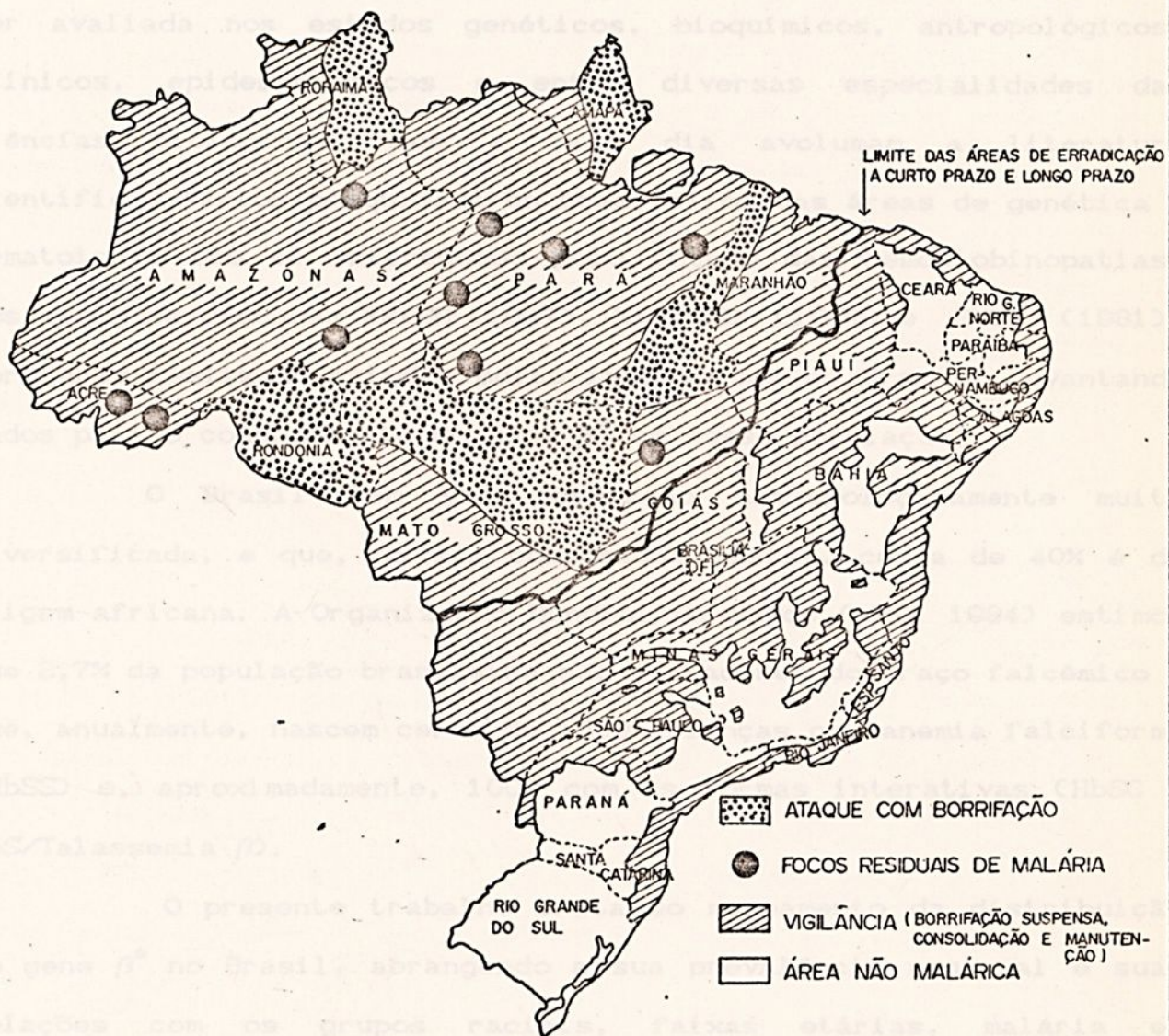
A área malárica original, delimitada em 1978, se estende por 8,9 milhões de quilômetros quadrados, e, corresponde a 81% do território nacional. Nos 19% excluídos como não maláricos, contam-se municípios sem qualquer potencial malarígeno, por inexistência de valor suscetível, compreendendo a totalidade do estado do Rio Grande do Sul, Distrito Federal, território de Fernando de Noronha e regiões áridas, de extensão limitada, de outros estados, e também aquelas situadas acima de 900 metros de altitude. A amazônia legal é identificada como totalmente malárica, com potencial perene de transmissão. A população da área malárica original era de 44 milhões de habitantes, representando 40% da população geral do país, mas 32 milhões deles vivem atualmente em áreas já desmalarizadas. Este número está sendo elevado para 33,2 milhões, por se haver obtido a interrupção da transmissão em áreas parciais do Maranhão, Mato Grosso, Goiás, Bahia e Minas Gerais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1977).

Epidemias de grandes proporções eclodiram em diversos pontos, havendo adquirido maior vulto a que se registrou no Nordeste, a partir do Rio Grande do Norte, nos anos 30, com registro de 100 mil casos e mortalidade de até 20%. Surtos inusitados de malária podem eclodir. O crescimento desordenado da população em determinadas áreas, por correntes migratórias vindas de outras regiões do país, podem criar situações novas e altamente favoráveis à propagação da malária. Merece ser citado o exemplo de Rondônia que contava com 13.816 habitantes em 1950, passando para 30.842 em 1960, e 116.620 em 1970. A sua estimativa para 1976 (IBGE) era de 147.000 habitantes, mas, segundo um recenseamento de domicílios realizado pela SUCAM, esse número já era, aproximadamente 300 mil em 1976, significando uma verdadeira explosão demográfica em área de malária hiperendêmica. A taxa geométrica de crescimento demográfico

de Rondônia foi de 51,2%, só superada pelo Amapá que se situou em 59,3% (IBGE, 1983)). A população do Amapá passou de 68.889 habitantes, em 1970, para 148.100, em 1976 (IBGE, 1983). Considera-se, contudo, não se tratar de crescimento vegetativo, mas, sim, por pressão migratória. Verifica-se que Rondônia e Amapá apresentam os mais altos índices de transmissão de malária do país, apesar das tentativas de combater à endemia. A região amazônica contribui atualmente com 80% de todos os casos de malária registrados no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1977).

Com a adoção de medidas de combate à malária, como a borrifação com DDT, a partir de 1947, a perspectiva de distribuição de malária no Brasil, em 1980, está representada na figura 1 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1977).

FIGURA 1 - Perspectiva da distribuição da malária no Brasil em 1980.



II. OBJETIVOS

O gene β^S é um dos mais difundidos em todo o mundo, e o seu estudo se torna cada vez mais abrangente, não só pelo avanço tecnológico, mas notadamente pelo interesse que desperta em diferentes áreas da ciência da vida. A importância do gene β^S pode ser avaliada nos estudos genéticos, bioquímicos, antropológicos, clínicos, epidemiológicos e entre diversas especialidades das ciências biológicas, que a cada dia avolumam a literatura científica. Vários pesquisadores brasileiros das áreas de genética e hematologia têm se interessado pelo estudo das hemoglobinopatias, dos quais se destacam FRIMM (1947), MARINHO (1979) e HUTZ (1981), por terem realizado estudos muito importantes no Brasil, levantando dados para o conhecimento do gene β^S em nossa população.

O Brasil tem uma população antropológicamente muito diversificada, e que, na sua composição básica, cerca de 40% é de origem africana. A Organização Mundial da Saúde (WHO, 1984) estimou que 2,7% da população brasileira são portadores do traço falcêmico e que, anualmente, nascem cerca de 1500 crianças com anemia falciforme (HbSS) e, aproximadamente, 1000 com as formas interativas (HbSC e HbS/Talassemia β).

O presente trabalho trata do mapeamento da distribuição do gene β^S no Brasil, abrangendo a sua prevalência regional e suas relações com os grupos raciais, faixas etárias, malária e, inclusive, com a história da nossa colonização.



PROCEDENCIA DAS AMOSTRAS

Foram obtidas amostras de 67.667 indivíduos provenientes de 48 cidades, distribuídas em 15 Estados da Federação e Distrito Federal, procedentes de bancos de sangue (16.609), ambulatórios (20.794), escolas (19.092), creches (523), tiro de guerra (132) e postos de saúde (10.517). Da amostra total, 12.736 indivíduos foram analisados pelo autor deste trabalho no período de 1985 a 1988 (tabela 2), e 54.931 foram dados levantados nos arquivos do Centro de Referência de Hemoglobinas - IBILCE/UNESP, de São José do Rio Preto (SP), de exames realizados no período de 1978 a 1988 (tabela 3). Das amostras de sangue procedentes de ambulatórios, foram excluídos os casos de doentes hematológicos.

COLETA DAS AMOSTRAS

As amostras de sangue de ambulatórios, bancos de sangue e parte dos postos de saúde foram coletadas por punção venosa e colocadas em frascos contendo EDTA (1 mg/dl) e as amostras das escolas, creches, tiro de guerra e parte dos postos de saúde foram coletadas por punção digital, utilizando-se lancetas descartáveis e tubos heparinizados de microematócrito.



Tabela 2. Relação do número de indivíduos analisados pelo autor em 20 localidades, pertencentes a 13 estados da federação (UF).

		Número de	
Localidades	UF	indivíduos	Procedência
1 Barretos	SP	2.427	c, d, e, f
2 Belém	PA	1.157	a
3 Belo Horizonte	MG	1.936	a
4 Caldeirão Grande	BA	100	f
5 Colina	SP	395	c
6 Cuiabá	MT	131	a
7 Fortaleza	CE	499	a
8 Goiânia	GO	747	a
9 João Pessoa	PB	640	a
10 Jundiá	AL	100	f
11 Londrina	PR	649	c, f
12 Maceió	AL	301	a
13 Natal	RN	466	a
14 Novo Lino	AL	100	f
15 Petrópolis	RJ	252	a
16 Pindobaçu	BA	105	f
17 Salvador	BA	824	a
18 São Luiz	MA	555	a
19 São Paulo	SP	1.060	c
20 Valença	BA	292	f
TOTAL		12.736	

- a) banco de sangue
 c) escola
 d) creche
 e) tiro de guerra
 f) posto de saúde

Tabela 3. Relação do número de indivíduos analisados, constantes dos arquivos do Centro de Referência de Hemoglobinas, referentes a 29 cidades pertencentes a 7 estados da federação (UF) e Distrito Federal (DF).

		Número de	
Localidades	UF	indivíduos	Procedência
1 Antonio Gonçalves	BA	101	f
2 Araçatuba	SP	782	b
3 Araraquara	SP	2.276	b, c
4 Barretos	SP	465	b
5 Bauru	SP	1.040	b
6 Botucatu	SP	1.178	b
7 Brasília	DF	3.694	a
8 Campinas	SP	696	b
9 Catanduva	SP	636	b
10 Cubatão	SP	452	f
11 Curitiba	PR	310	a
12 Guaratinguetá	SP	895	b
13 Jacuípe	AL	100	f
14 Jaú	SP	1.260	b
15 Jundiaí	SP	500	b
16 Lins	SP	1.007	b
17 Marília	SP	1.115	b
18 Paranavaí	PR	1.074	b
19 Parnaíba	PI	646	f
20 Presidente Prudente	SP	6.069	b, f
21 Recife	PE	461	a
22 Ribeirão Preto	SP	714	b
23 Rio de Janeiro	RJ	4.393	a
24 Santos	SP	3.237	b
25 São José dos Campos	SP	897	b
26 São José do Rio Preto	SP	18.271	b, c, d, f
27 Sorocaba	SP	870	b
28 Taubaté	SP	793	b
29 Teresina	PI	1.009	f
TOTAL		54.931	

- a) banco de sangue
b) ambulatório
c) escola
d) creche
f) posto de saúde

ACONDIIONAMENTO E CONSERVAÇÃO DO MATERIAL

Após a coleta, as amostras foram acondicionadas em caixas de isopor e conservadas com gelo reciclável.

REMESSA DO MATERIAL

As amostras foram enviadas ao Centro de Referência de Hemoglobinas, no prazo máximo de 5 dias após a coleta, por meio de linhas de ônibus, Correios e Telégrafos (SEDEX) e pela própria equipe de coleta.

IDENTIFICAÇÃO

Os frascos foram numerados e os dados pessoais, como nome completo, idade, cor e sexo, seguiram em folha anexa. Os tubos de microematócrito foram colocados em uma proteção plástica, numerada de 1 a 25, e os dados pessoais, lançados em uma folha suplementar. A cor da pele foi diferenciada em dois grupos: caucasóide (c) e negróide (n). Foram considerados negróides os mulatos claros e escuros, e aqueles com características típicas, como: forma dos lábios e nariz e tipo de cabelo. A distribuição de caucasóides e negróides nas amostras das diversas regiões geográficas do Brasil está representada na figura 2.

3.3 CONSIDERAÇÕES GERAIS:

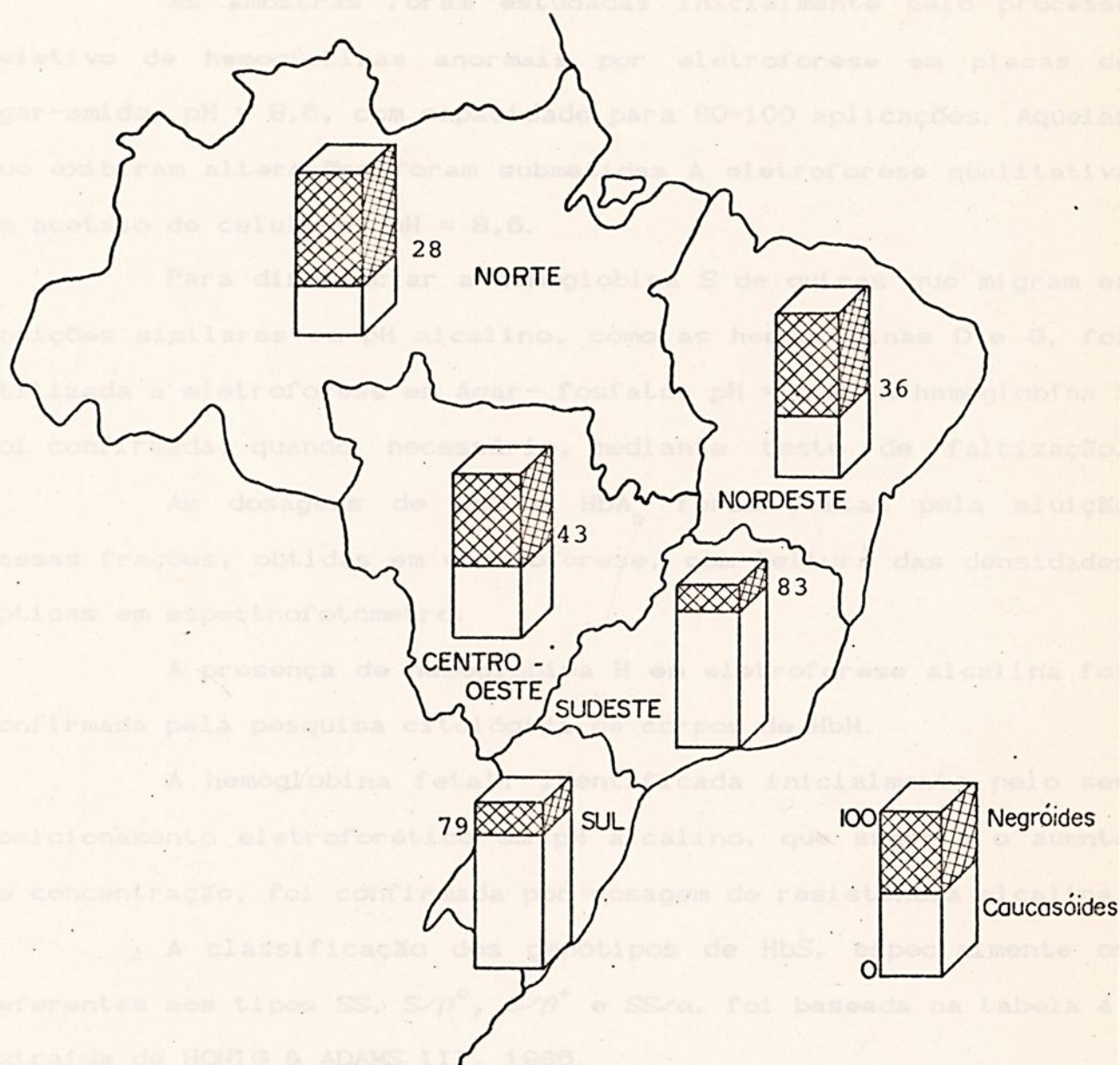


FIGURA 2 - Distribuição de caucasóides e negróides nas regiões geográficas do Brasil, na amostra analisada.

AD CONSIDERAÇÕES GERAIS:

As amostras foram estudadas inicialmente pelo processo seletivo de hemoglobinas anormais por eletroforese em placas de ágar-amido, pH = 8,6, com capacidade para 80-100 aplicações. Aquelas que exibiram alterações foram submetidas à eletroforese qualitativa em acetato de celulose, pH = 8,6.

Para diferenciar a hemoglobina S de outras que migram em posições similares em pH alcalino, como as hemoglobinas D e G, foi utilizada a eletroforese em ágar-fosfato, pH = 6,2. A hemoglobina S foi confirmada, quando necessário, mediante teste de falcização.

As dosagens de HbS e HbA₂ foram feitas pela eluição dessas frações, obtidas em eletroforese, com leitura das densidades ópticas em espectrofotômetro.

A presença de hemoglobina H em eletroforese alcalina foi confirmada pela pesquisa citológica de corpos de HbH.

A hemoglobina fetal, identificada inicialmente pelo seu posicionamento eletroforético em pH alcalino, que sugeria o aumento de concentração, foi confirmada por dosagem de resistência alcalina.

A classificação dos genótipos de HbS, especialmente os referentes aos tipos SS, S/β⁰, S/β⁺ e SS/α, foi baseada na tabela 4, extraída de HONIG & ADAMS III, 1986.

Tabela 4. Alterações laboratoriais da HbS.

Genótipo	concentração de hemoglobina	HbA ₂	VCM	gravidade clínica	
SS	S (80-95%) F (2-20%)	Normal	Normal	++	a
				++++	
S/β°	S (75-90%) F (2-25%)	Aumentada	Diminuído	++	a
				++++	
S/β ⁺ tipo negro	S=65%; A=25% F= 5%; A ₂ =5%	Aumentada	Diminuído	+	
S/β ⁺ tipo mediter- râneo	S=80%; A=10% F= 5%; A ₂ =5%	Aumentada	Diminuído	++	a
				+++	
S/δβ	S (60-80%) F (15-40%)	Normal	Diminuído	+	a
				++	
SS/α (α-/α-)	S (80-90%) F (10-20%)	Normal	Diminuído	++	a
				+++	
S/C	S (45-50%) C (45-50%)	Normal	Normal	+	a
				+++	
S/D Los Angeles	S (45-50%) D (30-40%)	Normal	Normal	++	a
				++++	
S/PHHF	S (65-80%) F (15-30%)	Normal	Normal	0	a
				+	
AS	S (32-45%) A (52-65%)	Normal	Normal	0	a
				+	

0 ausente

+ discreta

++ e +++ moderada

++++ grave

1) ELETROFORESE EM ÁGAR-AMIDO, pH = 8,6 (NAOUM e col.,

1980).

a) **PRINCÍPIO** - Permite a análise de 80-100 amostras de sangue por vez. Separam-se as frações mais lentas e mais rápidas que a HbA em pH alcalino. Detecta as alterações quantitativas de HbA₂ e de Hb Fetal e revela a presença de metemoglobina pela mudança de cor da hemoglobina, durante o processo eletroforético.

b) **REAGENTES**

b₁) Tampão Borato, pH = 8,6 (utilizado nos compartimentos eletrolíticos)

Solução estoque

ácido bórico	18,6 g
hidróxido de sódio	3,4 g
água destilada q.s.p.	1.000 ml

Solução trabalho

solução estoque	125 ml
água destilada	500 ml

b₂) Tampão Tris-EDTA-Borato (T.E.B.), pH = 8,8 (utilizado na composição do gel de ágar-amido).

Solução estoque

Tris-hidroximetil-aminometano	10,1 g
ácido etileno di-amino tetracético (potássico)	1,0 g
ácido bórico	0,76 g
água destilada q.s.p.	100 ml

Solução trabalho

solução estoque 4 ml

água destilada q.s.p. 40 ml

b₃) Gel de Ágar-Amido

bacto-ágar 300 mg

arrozina 600 mg

maisena 600 mg

tampão T.E.B. (sol. trabalho) 40 ml

b₄) Corante de Piramido

Solução estoque (piramido 5%)

piramido 5 g

álcool etílico 100 ml

Solução trabalho

solução estoque 5 ml

ácido acético (30%) 5 ml

peróxido de hidrogênio (10 vol.) 2 ml

c) PROCEDIMENTO - Colocar os componentes do gel de ágar-amido em um erlenmeyer de 250 ml e aquecê-los em bico de Bunsen até que haja dissolução de todo o material, requerendo, para isso, ebulições suaves por três a quatro períodos de dez segundos. Distribuir todo o conteúdo na placa de gel (30x6,2x0,1 cm), previamente fixada com garras, em um suporte. Esperar o resfriamento, para adquirir consistência, durante cerca de 15 minutos.

Aplicar as amostras, iniciando a 1,5 cm do cátodo e 1,0 cm da extremidade esquerda da placa, transferidas diretamente do

tubo de microematócrito para a lâmina de aplicação. A quantidade por amostra introduzida no gel é de aproximadamente 0,2 μ l. Após cada aplicação, limpar o aplicador por meio de papel absorvente e utilizá-lo para a amostra seguinte.

Transferir a placa para a cuba de eletroforese e conectá-la aos compartimentos eletrolíticos, contendo tampão, com perfex triplo.

Passar 300 volts (50 mA) por 45 minutos, à temperatura ambiente.

Remover a placa e, antes da coloração analisar as posições das frações de hemoglobinas.

Corar com o piramido (solução trabalho) e verificar se há frações alteradas.

Identificar os tubos cujos sangues apresentarem frações com alterações qualitativas ou quantitativas.

d) INTERPRETAÇÃO - Consultar o mapa de disposição de hemoglobinas em eletroforese alcalina (figura 3).

RELATIVE MOBILITIES OF HEMOGLOBINS ON CELLULOSE ACETATE (T.E.B. pH 8.6)

+

ORIGIN

1 GOWER 2 - CONSTANT SPRING 3 - A2 INDONESIA

2 CONSTANT SPRING 2 - B2

3 A2 SPHAKIA - A2 NYU

4 GOWER 1

5 F TEXAS 1 & 2

6 C-C HARLEM - S/G - GUN HILL - BRYN MAWR - CONSTANT SPRING 1

7 A2-E - ESASKATOON - PORTO ALEGRE

8 A2 BABINGA - FALEXANDRA

9 O ARAB - O INDONESIA - UBE 1 - ST.MARY - KENYA - KOLN - SYDNEY - SABINE - A2 ROOSEVELT - CHAD

10 KARTOUM - OCHO RIOS - OSU CHRISTIANSBORG - OKALOOSA S - D PUNJAB - DIRAN - D IBADAN - D BUSHMAN - KORLE BU - LEIDEN - LEPORE - MENPHIS

11 NEWCASTLE L FERRARA - L PERSIAN GULF - BORAS - STANLEYVILLE 1 - A2 FLATBUSH

12 VANCOUVER - TUBINGEN - A2 COBURG - KOKURA G - G SASKATOON - G TEXAS - G COPENHAGEN - G BRISTOL - PORT ROYAL

13 Q - PORTO ALEGRE - SHIMONOSEKI - HIROSE

14 FETAL - YAKIMA - FREIBURG - KANSAS

15 MALMO - OLYMPIA - PERTH - PHILLY - RUSH - CASPER - SAVANNAH - SAN DIEGO - POTOMAC A1 - M - LOUISVILLE - GENOVA - TORINO - VIENA - BETHESDA -

16 SINGAPORE - PORTO ALEGRE - NEW YORK K CAMEROON - K WOOLWICH - K IBADAN -

17 SHEPHERD BUSH FESSAS - HOPKINS 2 - LIBERIA 2

18 HIKARI - RIYAD

19 J ROVIGO - J TORONTO - J PARIS - J OXFORD - J CAMBRIDGE HIROSHIMA J - SEATTLE - HOFU

20 NORFOLK

21 N BALTIMORE - N JENKINS - N SEATTLE BARTS - FROMA

22 I-I TEXAS - I SARDEGNA - I TORONTO - HOPKINS 1

23 H

BY P.C. NAOUM

CENTRO DE REFERENCIA DE HEMOGLOBINAS

SBHH

FIGURA 3 - Mobilidades relativas de 118 tipos de hemoglobinas humanas em eletroforese alcalina (T.E.B., pH = 8,6) em ágar - amido e acetato de celulose (NAOUM, 1979).

2) ELETROFORESE QUALITATIVA DE HEMOGLOBINAS EM ACETATO DE CELULOSE, pH = 8,6 (MARENGO-ROWE, 1965).

a) PRINCÍPIO - Este método qualifica e quantifica hemoglobinas normais e grande parte das anormais. As diferentes mobilidades encontradas em hemoglobinas anormais são originadas por alterações de cargas elétricas, causadas por substituições de aminoácidos de diferentes pontos isoelétricos (pI). Existem, entretanto, hemoglobinas anormais oriundas de mutações que não envolvem mudanças de cargas elétricas, portando-se em eletroforese com mobilidade idêntica à hemoglobina A. A ocorrência de hemoglobinas anormais que apresentam semelhantes mobilidades eletroforéticas em pH 8,6 a 9,0, pode ser geralmente detectada por outros processos eletroforéticos.

b) REAGENTES

b₁) Tampões (soluções estoque)

tampão borato, pH = 8,6

Ácido bórico 18,6 g

hidróxido de sódio 3,4 g

água destilada q.s.p. 1.000 ml

tampão Tris-EDTA-Borato, pH = 8,5

Tris-Hidroximetil aminometano 10,2 g

ácido etileno diamino tetracético 0,6 g

(potássico)

ácido bórico 3,2 g

água destilada q.s.p. 1.000 ml



b₂) Tampão-solução trabalho (compartimentos eletrolíticos e embeбimento do gel)

tampão borato pH = 8,6	100 ml
tampão T.E.B. pH = 8,5	400 ml
água destilada q.s.p.	500 ml

b₃) Corante negro-de-amido

negro-de-amido 10B	0,6 g
álcool metílico	45,0 ml
ácido acético glacial	5,0 ml
água destilada q.s.p.	45,0 ml

b₄) Descorante

solução de ácido acético a 10%

c). PROCEDIMENTO - Embeber as fitas de acetato de celulose, no mínimo por 15 minutos e no máximo por 6 horas.

Secar as fitas entre duas folhas de papel absorvente, e colocá-las na cuba, conectando-as com os compartimentos eletrolíticos, usando tiras de papel de filtro ou perfex.

Aplicar as amostras de hemoglobina a 1,0 cm da extremidade da fita que está em contato com o pólo negativo.

Passar 200 a 300 volts, durante cerca de 60 minutos.

Analisar as frações, inicialmente sem corar e posteriormente corar com negro-de-amido, embebendo as fitas no mesmo, durante 3 minutos. Para descorar, embebê-las na solução descorante, agitando a vasilha em intervalos de 10 minutos.

d) INTERPRETAÇÃO - Consultar o mapa de disposição de hemoglobinas em eletroforese alcalina (figura 3).



3) ELETROFORESE QUANTITATIVA DE HEMOGLOBINAS EM ACETATO DE CELULOSE, pH = 8,6 (MARENGO-ROWE, 1965, modificado por ALPERIN e col., 1977).

a) PRINCIPIO - A porcentagem das diversas frações de hemoglobina é medida por eluição das frações após eletroforese em acetato de celulose.

b) REAGENTES

b₁) Tampão (solução estoque)

tampão Tris-EDTA-Borato, pH = 8,6

Tris-Hidroximetil aminometano 55 g

Acido etileno diamino tetracético 7 g
(potássico)

Acido Bórico 9 g

Água destilada q.s.p. 1.000 ml

b₂) Tampão-solução trabalho (compartimentos eletrolíticos e embebedimento do gel).

Tampão Tris-EDTA-Borato (solução
estoque), pH = 8,6

300 ml

Água destilada q.s.p.

600 ml

c) PROCEDIMENTO

Aplicar em fitas de acetato de celulose 4-8 µl de hemolisado (10%).

Passar 300 volts por 60-90 minutos. Após separação das frações de hemoglobina, recortá-las com tesoura e eluí-las em tubos de ensaio contendo água destilada: 6 ml (HbA), 2 ml (HbA₂) e 4 ml (HbS).



Deixar eluindo durante 30 minutos a 25°C, agitando ocasionalmente para que a hemoglobina consiga eluir totalmente. Os tubos podem permanecer com as frações de hemoglobina até 12 horas a 4°C, devendo-se tomar o cuidado de tampá-los adequadamente.

Ler o eluído a 420 nm, usando como branco a água destilada.

Calcular as concentrações de hemoglobina utilizando as seguintes fórmulas:

$$\% \text{HbA}_2 = \frac{\text{D.O. HbA}_2}{\text{D.O. HbA} \times 3 + \text{D.O. HbA}_2} \times 100 =$$

$$\% \text{HbS} = \frac{\text{D.O. HbS} \times \frac{\text{Vol HbS}}{\text{Vol HbA}_2}}{(\text{D.O. HbA} \times \frac{\text{Vol HbA}}{\text{Vol HbA}_2}) + (\text{D.O. HbS} \times \frac{\text{Vol HbS}}{\text{Vol HbA}_2}) + \text{D.O. HbA}_2} \times 100 =$$

4) ELETROFORESE DE DIFERENCIAÇÃO EM ÁGAR-FOSFATO, pH = 6,2 (VELLA, 1968).

a) PRINCÍPIO - O emprego de eletroforese em gel de ágar-fosfato, pH = 6,2, é específico para diferenciar alguns tipos de hemoglobinas mais lentas que a hemoglobina A, como por exemplo: HbS e HbD; HbC e HbE, que migram em posições semelhantes em eletroforeses alcalinas. Por esse método, as HbS e HbC se separam da hemoglobina A, enquanto que as HbD e HbE migram na mesma posição da hemoglobina A.

b) REAGENTES

b₁) Tampão fosfato, pH = 6,2 (compartimentos eletrolíticos e gel de ágar-fosfato)

ortofosfato di-sódico 2,02 g

ortofosfato mono-sódico mono-hidratado 7,66 g

água destilada q.s.p. 1000 ml

b₂) Gel de ágar-fosfato

ágar (DIFCO) 200 mg

tampão fosfato, pH = 6,2 20 ml

c) PROCEDIMENTO - Levar ao fogo os componentes do gel de ágar-fosfato, em um erlenmeyer de 250 ml até a dissolução, sendo para isso necessárias duas ou três ebulições suaves.

Colocar por meio de pipeta 3,5 ml do gel em cada lâmina de microscópio. Deixar geleificar à temperatura ambiente.

Aplicar as amostras na porção mediana da lâmina. Utilizar folha dupla de papel de filtro para fazer as conexões entre o gel e os compartimentos eletrolíticos.

Passar 100 a 200 volts por 15 minutos.

Analisar, inicialmente sem corar. Para melhor interpretação das frações, utilizar o corante negro-de-amido.

d) INTERPRETAÇÃO - Consultar o mapa de diferenciação das disposições de hemoglobinas em eletroforese ácida (figura 4).

5) TESTE DE FALCIZAÇÃO (DALAND & CASTLE, 1948).

a) PRINCÍPIO - Esse método provoca a desoxigenação da hemoglobina por meio de substâncias redutoras. É utilizado como método auxiliar para detectar a presença de hemoglobina S.

b) REAGENTES -

Solução Aquosa de metabissulfito de sódio 2%.

c) PROCEDIMENTO - Misturar em lâmina de microscópio uma gota de sangue e uma de solução de metabissulfito de sódio a 2%.

Cobrir a preparação com lamínula e vedar as suas bordas com esmalte. Conservá-la em câmara úmida.

Examinar em microscópio com 400x de aumento após 1, 2, 6, 12 e 24 horas de incubação.

d) INTERPRETAÇÃO - Os eritrócitos contendo a hemoglobina S alteram a forma discóide, tornando-se afoiçados ou alongados.

6) PESQUISA CITOLÓGICA DE CORPOS DE HEMOGLOBINA H (DACIE e col., 1964).

a) PRINCÍPIO - O sangue de portadores de hemoglobinas instáveis, quando incubado com um corante redox, como o azul-de-cresil-brilhante, apresenta precipitação das mesmas, sob a forma de um difuso pontilhado nas hemácias.

b) REAGENTES.

Solução de azul-de-cresil-brilhante a 1%

azul-de-cresil-brilhante 1,0 g

citrato de sódio mono-hidratado 0,4 g

cloreto de sódio 0,85 g

água destilada q.s.p. 100 ml

c) PROCEDIMENTO - Misturar uma gota de sangue total em uma gota de solução de azul-de-cresil-brilhante e incubar

rigorosamente a 37°C. em banho maria, durante 10, 20 e 30 minutos. Fazer o esfregão e examinar ao microscópio, sob a objetiva de imersão.

d) INTERPRETAÇÃO - A lâmina de 10 minutos é um controle do número de reticulócitos existentes. O aumento da reação corante nas lâminas de 20 e 30 minutos provavelmente deverá ser causado pelas hemoglobinas instáveis que precipitaram. A hemoglobina H mostra-se distribuída uniformemente de maneira difusa, cor azul-pálida, assemelhando-se a uma bola de golfe.

Geralmente se considera positivo o caso que mostra pelo menos três ou mais células bem características por campo microscópico analisado.

7) DOSAGEM BIOQUÍMICA DE HEMOGLOBINA FETAL (BETKE e col.,

1959).

a) PRINCÍPIO - A hemoglobina fetal é resistente a soluções alcalinas, enquanto que as hemoglobinas A, A₂ e os tipos anormais são facilmente desnaturáveis por álcalis.

Esse método é muito sensível para detectar pequenas variações de hemoglobina fetal. Geralmente, quantidades acima de 1% refletem um aumento de hemoglobina fetal. Em sangue de cordão umbilical a quantidade de hemoglobina fetal é aproximadamente 70 a 90%. Em indivíduos com talassemia maior (anemias de Cooley e Ferrara) a hemoglobina fetal oscila entre 70 a 98%; em interação talassemia/anemia falciforme, o valor é variável entre 0,5 a 21,2% (média 5%). Em talassemia menor a hemoglobina fetal pode estar normal ou discretamente acima de 1%.

b) REAGENTES

b₁) Solução de ferricianeto de potássio

ferricianeto de potássio	0,20 g
cianeto de potássio	0,20 g
água destilada q.s.p.	1000 ml

b₂) Solução de hidróxido de sódio 1,2 N

hidróxido de sódio	48,0 g
água destilada q.s.p.	1000 ml

b₃) Solução saturada de sulfato de amônio

sulfato de amônio	1000 g
água destilada q.s.p.	1000 ml

c) PROCEDIMENTO - Colocar 0,4 ml da solução de hemoglobina (hemolisado) em um tubo (tubo A) contendo 8 ml de solução de ferricianeto. Agitar por inversão. Transferir 2,8 ml da solução do tubo A para outro tubo (tubo B).

Ao tubo A adicionar 0,4 ml da solução de hidróxido de sódio 1,2 N. Agitar levemente. Exatamente dois minutos após ter colocado a solução de hidróxido de sódio, acrescentar 4 ml de solução saturada de sulfato de amônio. Agitar por inversão e deixar em repouso por cinco minutos. Filtrar o conteúdo do tubo A em papel Toyo ou similar (duplo Whatman n° 1 ou MM). Nesse tubo será medida a hemoglobina álcali-resistente. Ao tubo B acrescentar 0,2 ml de água destilada e 2 ml de solução saturada de sulfato de amônio. Ler as densidades ópticas dos tubos A e B em 540 nm, tomando a solução de ferricianeto de potássio como branco.

Calcular a concentração de Hb Fetal utilizando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ Hb Fetal} = \frac{\text{D.O. Tubo A}}{\text{D.O. Tubo B} \times 10} \times 100$$

d) INTERPRETAÇÃO - Os valores entre 0 e 1% são considerados normais.

RELATIVE MOBILITIES OF SOME HEMOGLOBINS ON PHOSPHATE AGAR

pH 8.2



FIGURA 4 - Mobilidades relativas dos tipos de hemoglobinas humanas que são diferenciáveis por eletroforese ácido, em ágar-fosfato, pH 8,2 (NAQUM, 1979)

RELATIVE MOBILITIES OF SOME HEMOGLOBINS ON PHOSPHATE AGAR

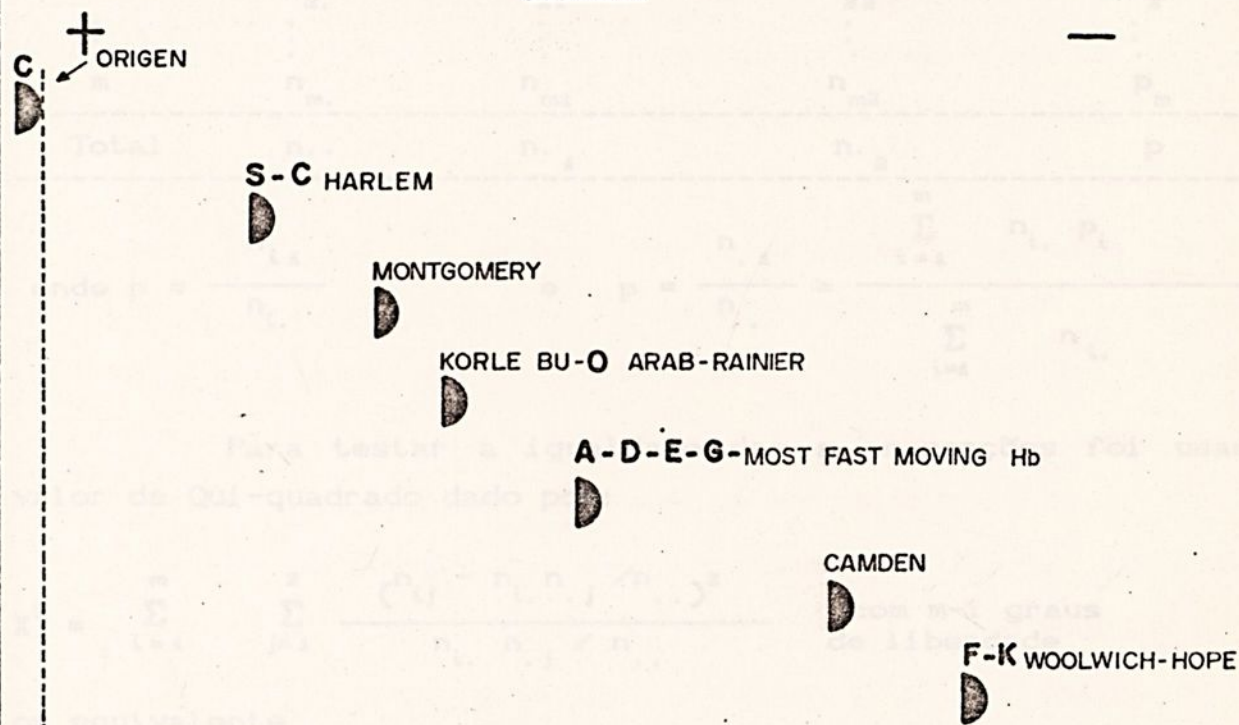
pH 6.2

FIGURA 4 - Mobilidades relativas dos tipos de hemoglobinas humanas que são diferenciáveis por eletroforese ácida, em ágar - fosfato, pH = 6,2 (NAOUM, 1979)

Para analisar os dados foram usados recursos gráficos, e também teste para comparação de m proporções (FLEISS, 1981) caracterizado pelos dados do tipo da tabela abaixo:

amostra	total na amostra	número com a característica	número sem a característica	proporção com a característica
1	$n_{1.}$	n_{11}	n_{12}	p_1
2	$n_{2.}$	n_{21}	n_{22}	p_2
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
m	$n_{m.}$	n_{m1}	n_{m2}	p_m
Total	$n_{..}$	$n_{.1}$	$n_{.2}$	p

$$\text{onde } p = \frac{n_{i1}}{n_{i.}} \quad \text{e} \quad p = \frac{n_{.1}}{n_{..}} = \frac{\sum_{i=1}^m n_{i.} p_i}{\sum_{i=1}^m n_{i.}}$$

Para testar a igualdade das m proporções foi usado o valor de Qui-quadrado dado por:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^2 \frac{(n_{ij} - n_{i.} n_{.j} / n_{..})^2}{n_{i.} n_{.j} / n_{..}} \quad \text{com } m-1 \text{ graus de liberdade}$$

ou equivalente

$$\chi^2 = \frac{1}{\bar{p} \bar{q}} \sum_{i=1}^m n_{i.} (p_i - \bar{p})^2 \quad \text{onde } \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

IV. RESULTADOS

As análises de amostras de sangue de 67.667 indivíduos foram feitas de acordo com o protocolo metodológico estabelecido pelo Centro de Referência de Hemoglobinas. Elas foram submetidas, inicialmente, à eletroforese alcalina em suporte de ágar-amido e, posteriormente, à eletroforese em acetato de celulose para a identificação de hemoglobinas anormais. As técnicas de eletroforese em suporte de ágar-fosfato, pH ácido, e de falcização serviram para confirmar a presença de HbS. A pesquisa citológica de HbH e as dosagens de HbS e Hb Fetal auxiliaram na determinação de alguns genótipos.

Foram detectados cinco genótipos diferentes entre os 1.492 portadores de HbS, representando 2,2% do total analisado. A tabela 5 mostra a distribuição desses genótipos encontrados na amostra geral de 48 cidades brasileiras, enquanto as tabelas 6 e 7 apresentam a sua distribuição entre os caucasóides e negróides.

As amostras de sangue provieram de 16 unidades da federação (15 estados e distrito federal) e as prevalências do total analisado estão discriminadas na tabela 8; as tabelas 9 e 10 apresentam a distribuição dos genótipos de HbS nos grupos caucasóide e negróide. A estimativa de distribuição de portadores de HbS, por unidade da federação, é mostrada na figura 5.

A tabela 11 mostra a distribuição de portadores de HbS, por região geográfica do Brasil, discriminando os grupos caucasóide e negróide. Observa-se que nas regiões norte, nordeste e centro-oeste, os negróides representam a maior parcela da amostra estudada.

A aplicação do teste de igualdade de prevalência de HbS,



de portadores encontrados nas regiões geográficas e grupos estudados, mostrou que as diferenças obtidas são estatisticamente significativas, conforme dados da tabela 12. Os contrastes entre as prevalências observadas nas regiões, em cada grupo estudado, estão detalhados na tabela 13. Os contrastes entre as prevalências observadas nos grupos caucasóide e negróide, em cada região geográfica, são mostrados na tabela 14.

As diferenças entre as prevalências de portadores de HbS, nas cinco regiões, estão representadas graficamente nas figuras 6 (amostra geral) e 7 (caucasóide e negróide).



Tabela 5. Distribuição dos genótipos de HbS na amostra geral analisada, em 48 cidades do Brasil.

Localidades	UF	Amostra	Total		SS		AS		outros	
			No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
A. Gonçalves	BA	101	5	4,95			5	4,95		
Aragatuba	SP	782	11	1,41			9	1,15	2	0,26
Araraquara	SP	2276	40	1,76			40	1,76		
Barretos	SP	2892	57	1,97			57	1,97		
Bauru	SP	1040	4	0,38	1	0,09	3	0,29		
Belém	PA	1157	52	4,49	1	0,09	51	4,40		
Belo Horizonte	MG	1936	77	3,98	2	0,10	72	3,72	3	0,16
Botucatu	SP	1178	28	2,38	5	0,43	21	1,78	2	0,17
Brasília	DF	3694	111	3,00	2	0,05	108	2,92	1	0,03
Caldeirão Grande	BA	100	3	3,00			3	3,00		
Campinas	SP	696	2	0,29			2	0,29		
Catanduva	SP	636	6	0,94			6	0,94		
Colina	SP	395	12	3,04			12	3,04		
Cubatão	SP	452	8	1,80			8	1,80		
Cuiabá	MT	131	4	3,05			4	3,05		
Curitiba	PR	310	8	2,58	1	0,32	7	2,26		
Fortaleza	CE	499	14	2,81			14	2,81		
Goiânia	GO	747	27	3,61			27	3,61		
Guaratingueta	SP	895	10	1,12			10	1,12		
Jacuipe	AL	100	2	2,00			2	2,00		
Jadú	SP	1260	18	1,43	1	0,08	17	1,35		
João Pessoa	PB	640	14	2,19			14	2,19		
Jundiá	AL	100	10	10,00			10	10,00		
Jundiá	SP	500	20	4,00	1	0,20	19	3,80		

Tabela 5. Continuação:

Localidades	UF	Amostra	Total		SS		AS		outros	
			No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Lins	SP	1007	16	1,59	1	0,10	15	1,49		
Londrina	PR	649	7	1,08			7	1,08		
Maceió	AL	301	14	4,65			14	4,65		
Marília	SP	1115	30	2,69	4	0,36	25	2,24	1	0,09
Natal	RN	466	16	3,43			16	3,43		
Novo Lino	AL	100	3	3,00			3	3,00		
Paranavaí	PR	1074	23	2,14			23	2,14		
Parnaíba	PI	646	27	4,17	1	0,15	26	4,02		
Petrópolis	RJ	252	6	2,38			6	2,38		
Pindobaçu	BA	105	5	4,76			5	4,76		
P. Prudente	SP	6069	119	1,96	1	0,02	112	1,84	6	0,10
Recife	PE	451	6	1,33			6	1,33		
Ribeirão Preto	SP	714	14	1,96			14	1,96		
Rio de Janeiro	RJ	4393	150	3,41	8	0,18	139	3,16	3	0,07
Salvador	BA	824	42	5,10			42	5,10		
Santos	SP	3237	92	2,84	6	0,18	86	2,66		
S.J. dos Campos	SP	897	20	2,23			20	2,23		
S.J.do R.Preto	SP	18271	221	1,21	3	0,016	207	1,134	11	0,06
São Luiz	MA	555	17	3,06			17	3,06		
São Paulo	SP	1060	21	1,98			21	1,98		
Sorocaba	SP	870	14	1,61			14	1,61		
Taubaté	SP	793	9	1,14			8	1,01	1	0,13
Teresina	PI	1009	53	5,25			53	5,25		
Valença	BA	292	24	8,22	1	0,34	23	7,88		
TOTAL		67667	1492	2,20	39	0,058	1423	2,10	30	0,044

Tabela 6. Distribuição dos genótipos de HbS, na amostra caucasóide, em 48 cidades do Brasil.

Localidades	UF	Amostra	Total		SS		AS		outros	
			No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
A. Gonçalves	BA	12	1	8,33			1	8,33		
Aragatuba	SP	623	4	0,64			4	0,64		
Araraquara	SP	1764	18	1,02			18	1,02		
Barretos	SP	2215	21	0,95			21	0,95		
Bauru	SP	871	2	0,23			2	0,23		
Belém	PA	321	9	2,80			9	2,80		
Belo Horizonte	MG	1268	33	2,60			31	2,44	2	0,16
Botucatu	SP	965	3	0,31			2	0,21	1	0,10
Brasília	DF	1528	128	1,83			28	1,83		
Caldeirão Grande	BA	12	-	-						
Campinas	SP	639	1	0,16			1	0,16		
Catanduva	SP	560	5	0,89			5	0,89		
Colina	SP	325	5	1,54			5	1,54		
Cubatão	SP	212	3	1,42			3	1,42		
Cuiabá	MT	53	1	1,89			1	1,89		
Curitiba	PR	186	3	1,61			3	1,61		
Fortaleza	CE	290	4	1,38			4	1,38		
Goiânia	GO	367	7	1,91			7	1,91		
Guaratingueta	SP	751	5	0,67			5	0,67		
Jacuipe	AL	37	1	2,70			1	2,70		
Jad	SP	1175	15	1,28	1	0,09	14	1,19		
João Pessoa	PB	336	4	1,19			4	1,19		
Jundiá	AL	37	-	-						
Jundiaí	SP	405	10	2,47			10	2,47		



Tabela 6. Continuação:

Localidades	UF	Amostra	Total		SS		AS		outros	
			No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Lins	SP	661	6	0,91			6	0,91		
Londrina	PR	572	3	0,52			3	0,52		
Maceió	AL	151	3	1,99			3	1,99		
Marília	SP	812	7	0,86			7	0,86		
Natal	RN	192	2	1,04			2	1,04		
Novo Lino	AL	15	-	-						
Paranavaí	PR	856	13	1,52			13	1,52		
Parnaíba	PI	60	2	3,33			2	3,33		
Petrópolis	RJ	187	1	0,54			1	0,54		
Pindobaçu	BA	40	1	2,50			1	2,50		
P. Prudente	SP	5617	103	1,83			99	1,76	4	0,07
Recife	PE	228	2	0,88			2	0,88		
Ribeirão Preto	SP	632	6	0,95			6	0,95		
Rio de Janeiro	RJ	2941	69	2,35	2	0,07	64	2,18	3	0,10
Salvador	BA	303	12	3,96			12	3,96		
Santos	SP	1880	11	0,58			11	0,58		
S.J. dos Campos	SP	858	15	1,75			15	1,75		
S.J.do R.Preto	SP	16754	134	0,80			129	0,77	5	0,03
São Luiz	MA	242	6	2,48			6	2,48		
São Paulo	SP	842	10	1,19			10	1,19		
Sorocaba	SP	806	7	0,87			7	0,87		
Taubaté	SP	768	8	1,04			7	0,91	1	0,13
Teresina	PI	298	11	3,69			11	3,69		
Valença	BA	41	1	2,44			1	2,44		
TOTAL		50708	616	1,22	3	0,006	597	1,18	16	0,03

Tabela 7. Distribuição dos genótipos de HbS, na amostra negróide, em 48 cidades do Brasil.

Localidades	UF	Amostra	Total		SS		AS		outros	
			No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
A. Gonçalves	BA	89	4	4,50			4	4,50		
Aragatuba	SP	159	7	4,40			5	3,14	2	1,26
Araraquara	SP	512	22	4,30			22	4,30		
Barretos	SP	677	36	5,32			36	5,32		
Bauru	SP	169	2	1,18	1	0,59	1	0,59		
Belém	PA	836	43	5,14	1	0,12	42	5,02		
Belo Horizonte	MG	668	44	6,59	2	0,30	41	6,14	1	0,15
Botucatu	SP	213	25	11,74	5	2,35	19	8,92	1	0,47
Brasília	DF	2166	83	3,83	2	0,09	80	3,69	1	0,05
Caldeirão Grande	BA	88	3	3,41			3	3,41		
Campinas	SP	57	1	1,75			1	1,75		
Catanduva	SP	76	1	1,32			1	1,32		
Colina	SP	70	7	10,00			7	10,00		
Cubatão	SP	240	5	2,08			5	2,08		
Cuiabá	MT	78	3	3,85			3	3,85		
Curitiba	PR	124	5	4,03	1	0,81	4	3,22		
Fortaleza	CE	209	10	4,78			10	4,78		
Goiânia	GO	380	20	5,26			20	5,26		
Guaratingueta	SP	144	5	3,47			5	3,47		
Jacuipe	AL	63	1	1,59			1	1,59		
Jad	SP	85	3	3,53			3	3,53		
João Pessoa	PB	304	10	3,29			10	3,29		
Jundiá	AL	63	10	15,87			10	15,87		
Jundiaí	SP	95	10	10,52	1	1,05	9	9,47		



Tabela 7. Continuação:

Localidades	UF	Amostra	Total		SS		AS		outros	
			No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Lins	SP	346	10	2,89	1	0,29	9	2,60		
Londrina	PR	77	4	5,20			4	5,20		
Maceió	AL	150	11	7,33			11	7,33		
Marília	SP	303	23	7,59	4	1,32	18	5,94	1	0,33
Natal	RN	274	14	5,11			14	5,11		
Novo Lino	AL	85	3	3,53			3	3,53		
Paranaíba	PR	218	10	4,59			10	4,59		
Parnaíba	PI	586	25	4,27	1	0,17	24	4,10		
Petrópolis	RJ	65	5	7,70			5	7,70		
Pindobaçu	BA	65	4	6,15			4	6,15		
P. Prudente	SP	452	16	3,54	1	0,22	13	2,88	2	0,44
Recife	PE	223	4	1,80			4	1,80		
Ribeirão Preto	SP	82	8	9,76			8	9,76		
Rio de Janeiro	RJ	1452	81	5,58	6	0,41	75	5,17		
Salvador	BA	521	30	5,76			30	5,76		
Santos	SP	1357	81	5,97	6	0,44	75	5,53		
S.J. dos Campos	SP	39	5	12,82			5	12,82		
S.J.do R.Preto	SP	1517	87	5,74	3	0,20	178	5,14	6	0,39
São Luiz	MA	313	11	3,51			11	3,51		
São Paulo	SP	218	11	5,05			11	5,05		
Sorocaba	SP	64	7	10,94			7	10,94		
Taubaté	SP	25	1	4,00			1	4,00		
Teresina	PI	711	42	5,91			42	5,91		
Valença	BA	251	23	9,16	1	0,40	22	8,76		
TOTAL		16959	876	5,16	36	0,21	826	4,87	14	0,08



Tabela 8. Distribuição dos genótipos de HbS, na amostra geral analisada, em 15 estados da federação e Distrito Federal.

Unidades da Federação	Amostra	Total		SS		AS		outros	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Alagoas	601	29	4,83			29	4,83		
Bahia	1422	79	5,55	1	0,07	78	5,48		
Ceará	499	14	2,80			14	2,80		
Distrito Federal	3694	111	3,01	2	0,06	108	2,92	1	0,03
Goiás	747	27	3,61			27	3,61		
Maranhão	555	17	3,06			17	3,06		
Mato Grosso	131	4	3,05			4	3,05		
Minas Gerais	1936	77	3,97	2	0,10	72	3,72	3	0,15
Pará	1157	52	4,49	1	0,09	51	4,40		
Paraíba	640	14	2,19			14	2,19		
Paraná	2033	38	1,87	1	0,05	37	1,82		
Pernambuco	451	6	1,33			6	1,33		
Piauí	1655	80	4,83	1	0,06	79	4,77		
Rio de Janeiro	4645	156	3,36	8	0,17	145	3,12	3	0,07
R.Grande do Norte	466	16	3,43			16	3,43		
São Paulo	47035	772	1,64	23	0,05	726	1,54	23	0,048
TOTAL	67667	1492	2,20	39	0,058	1423	2,10	30	0,045



Tabela 9. Distribuição dos genótipos de HbS, em caucásios de 15 estados da federação e Distrito Federal.

Unidades da Federação	Amostra	Total		SS		AS		outros	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Alagoas	240	4	1,67			4	1,67		
Bahia	408	15	3,68			15	3,68		
Ceará	290	4	1,38			4	1,38		
Distrito Federal	1528	28	1,83			28	1,83		
Goiás	367	7	1,91			7	1,91		
Maranhão	242	6	2,48			6	2,48		
Mato Grosso	53	1	1,89			1	1,89		
Minas Gerais	1268	33	2,60			31	2,44	2	0,16
Pará	321	9	2,80			9	2,80		
Paraíba	336	4	1,19			4	1,19		
Paraná	1614	19	1,18			19	1,18		
Pernambuco	228	2	0,88			2	0,88		
Piauí	358	13	3,63			13	3,63		
Rio de Janeiro	3128	70	2,23	2	0,06	65	2,08	3	0,09
R. Grande do Norte	192	2	1,04			2	1,04		
São Paulo	40135	399	0,99	1	0,002	387	0,96	11	0,027
TOTAL	50708	616	1,22	3	0,006	597	1,18	16	0,032



Tabela 10. Distribuição dos genótipos de HbS, em negrídes de 15 estados da federação e Distrito Federal.

Unidades da Federação	Amostra	Total		SS		AS		outros	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Alagoas	361	25	6,93			25	6,93		
Bahia	1014	64	6,31	1	0,10	63	6,21		
Ceará	209	10	4,78			10	4,78		
Distrito Federal	2166	83	3,83	2	0,09	80	3,70	1	0,05
Goiás	380	20	5,26			20	5,26		
Maranhão	313	11	3,51			11	3,51		
Mato Grosso	78	3	3,85			3	3,85		
Minas Gerais	668	44	6,59	2	0,30	41	6,14	1	0,15
Pará	836	43	5,14	1	0,12	42	5,02		
Paraíba	304	10	3,29			10	3,29		
Paraná	419	19	4,53	1	0,24	18	4,19		
Pernambuco	223	4	1,80			4	1,80		
Piauí	1297	67	5,17	1	0,07	66	5,10		
Rio de Janeiro	1517	186	5,67	6	0,40	80	5,27		
R.Grande do Norte	274	14	5,11			14	5,11		
São Paulo	6900	373	5,41	22	0,32	339	4,92	12	0,17
TOTAL	16959	876	5,16	36	0,21	826	4,87	14	0,082

FIGURA 5 - Prevalência de portadores de hemoglobina S na amostra total dos Estados analisados

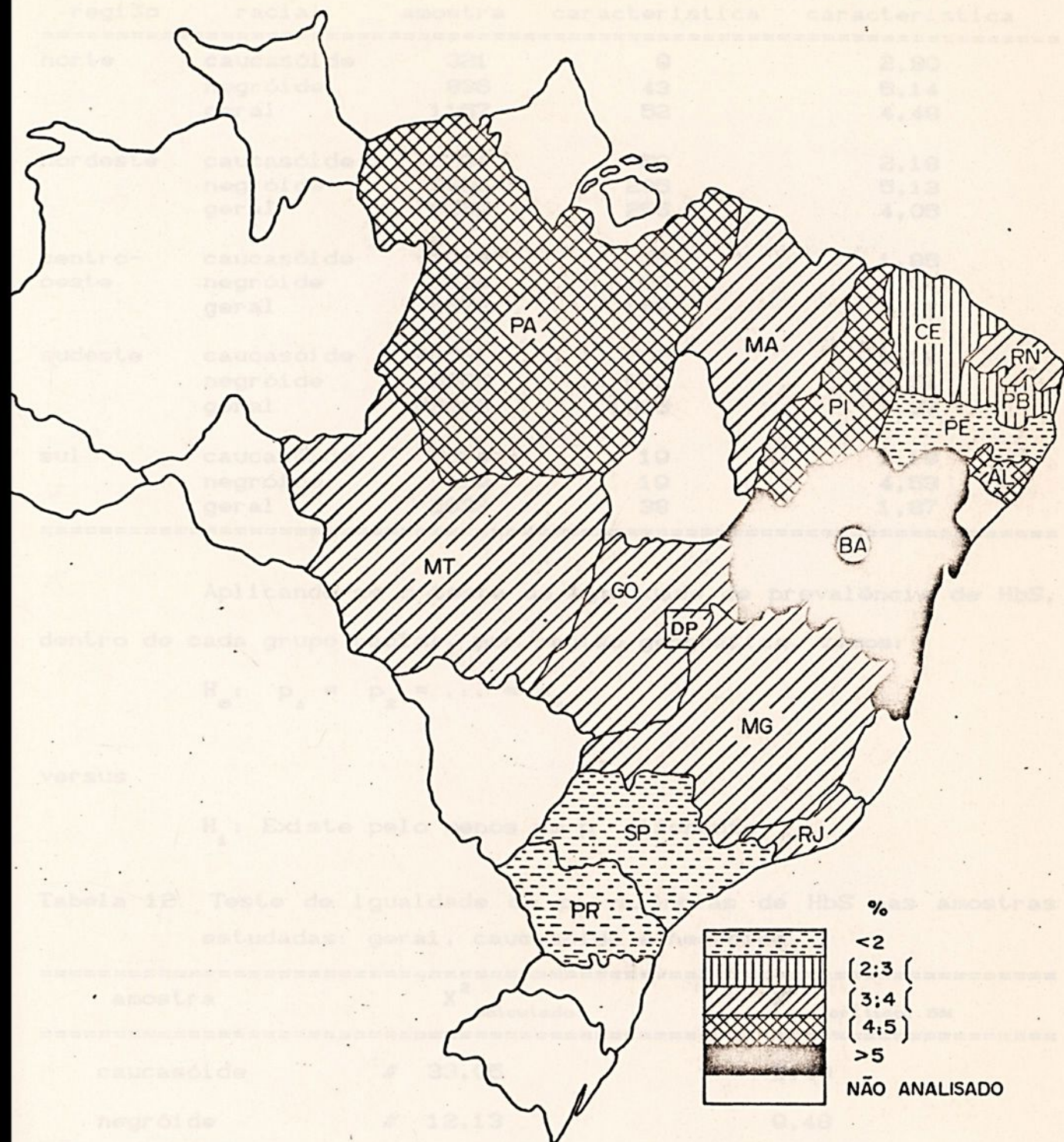


FIGURA 5 - Prevalência de portadores de hemoglobina S na amostra total dos Estados analisados

Tabela 11. Portadores de HbS nas regiões geográficas do Brasil.

região	grupo racial	tamanho da amostra	número com a característica	porcentagem com a característica
norte	caucasóide	321	9	2,80
	negróide	836	43	5,14
	geral	1157	52	4,49
nordeste	caucasóide	2294	50	2,18
	negróide	3995	205	5,13
	geral	6289	255	4,05
centro-oeste	caucasóide	1948	36	1,85
	negróide	2624	106	4,04
	geral	4572	142	3,11
sudeste	caucasóide	44531	502	1,12
	negróide	9085	503	5,54
	geral	53616	1005	1,87
sul	caucasóide	1614	19	1,18
	negróide	419	19	4,53
	geral	2033	38	1,87

Aplicando-se o teste de igualdade de prevalência de HbS, dentro de cada grupo racial, por região geográfica, temos:

$$H_0: p_1 = p_2 = \dots = p_m$$

versus

H_1 : Existe pelo menos um p_i diferente

Tabela 12. Teste de igualdade de prevalências de HbS nas amostras estudadas: geral, caucasóide e negróide.

amostra	χ^2 calculado	χ^2 crítico, 5%
caucasóide	# 33,05	9,48
negróide	# 12,13	9,48
geral	# 175,68	9,48

diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 13. Estimativas pontuais e o intervalo de 95% de confiança para os contrastes C_j , entre as prevalências de HbS, por região geográfica, nos grupos caucasóide, negróide e amostra geral.

comparações	caucasóide			negróide		
	C_j	IC[C_j ; 95%]		C_j	IC[C_j ; 95%]	
N - NO	0,0062	[-0,0155 ; 0,0279]		0,0001	[-0,0222 ; -0,0224]	
N - CO	0,0095	[-0,0125 ; 0,0315]		0,0110	[-0,0123 ; 0,0343]	
N - SU	0,0168	[-0,0036 ; 0,0372]		-0,0040	[-0,0252 ; 0,0172]	
N - S	0,0162	[-0,0061 ; 0,0380]		0,0061	[-0,0290 ; 0,0412]	
NO - CO	0,0033	[-0,0079 ; 0,0145]		0,0109	[-0,0038 ; 0,0256]	
NO - SU #	0,0106	[0,0028 ; 0,0184]		-0,0041	[-0,0152 ; 0,0070]	
NO - S #	0,0100	[0,0018 ; 0,0218]		0,0060	[-0,0241 ; 0,0361]	
CO - SU	0,0073	[-0,0011 ; 0,0157]		# -0,0150	[-0,0459 ; -0,0159]	
CO - S	0,0063	[-0,0055 ; 0,0189]		-0,0049	[-0,0358 ; 0,0260]	
SU - S	-0,0006	[-0,0009 ; 0,0086]		0,0101	[-0,0192 ; 0,0394]	

amostra geral		
comparações	C_j	IC[C_j ; 95%]
N - NO	0,0040	[-0,0110 ; 0,0190]
N - CO	0,0138	[-0,0016 ; 0,0292]
N - SU #	0,0262	[0,0123 ; 0,0401]
N - S #	0,0262	[0,0089 ; 0,0435]
NO - CO #	0,0094	[0,0003 ; 0,0185]
NO - SU #	0,0218	[0,0156 ; 0,0280]
NO - S #	0,0218	[0,0099 ; 0,0337]
CO - SU #	0,0124	[0,0052 ; 0,0196]
CO - S	0,0124	[-0,0001 ; 0,0249]
SU - S	0	[-0,0106 ; 0,0106]

diferenças estatisticamente significativas.



Tabela 14. Contrastes C_j entre grupos raciais, por região geográfica, com o intervalo de confiança de 95%.

região		C_j	IC(C_j ; 95%)
N	#	0,0234	[0,0001 ; 0,0468]
NO	#	0,0205	[0,0205 ; 0,0223]
CO	#	0,0219	[0,0123 ; 0,0315]
SU	#	0,0442	[0,0394 ; 0,0490]
S	#	0,0335	[0,0135 ; 0,0535]

diferenças estatisticamente significativas.

N (Norte)

NO (Nordeste)

CO (Centro-Oeste)

SU (Sudeste)

S (Sul)

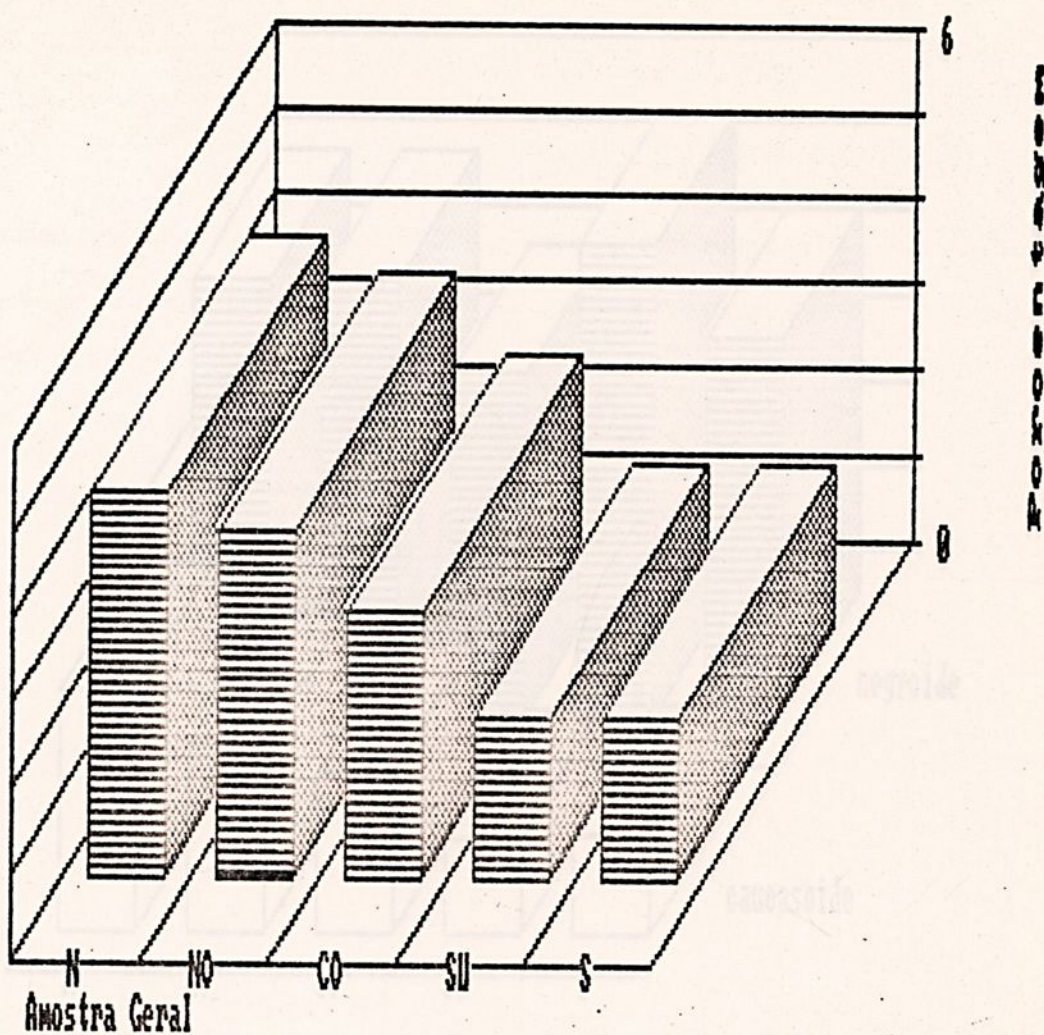


Figura 6. Prevalências de HbS na amostra geral, por região geográfica.

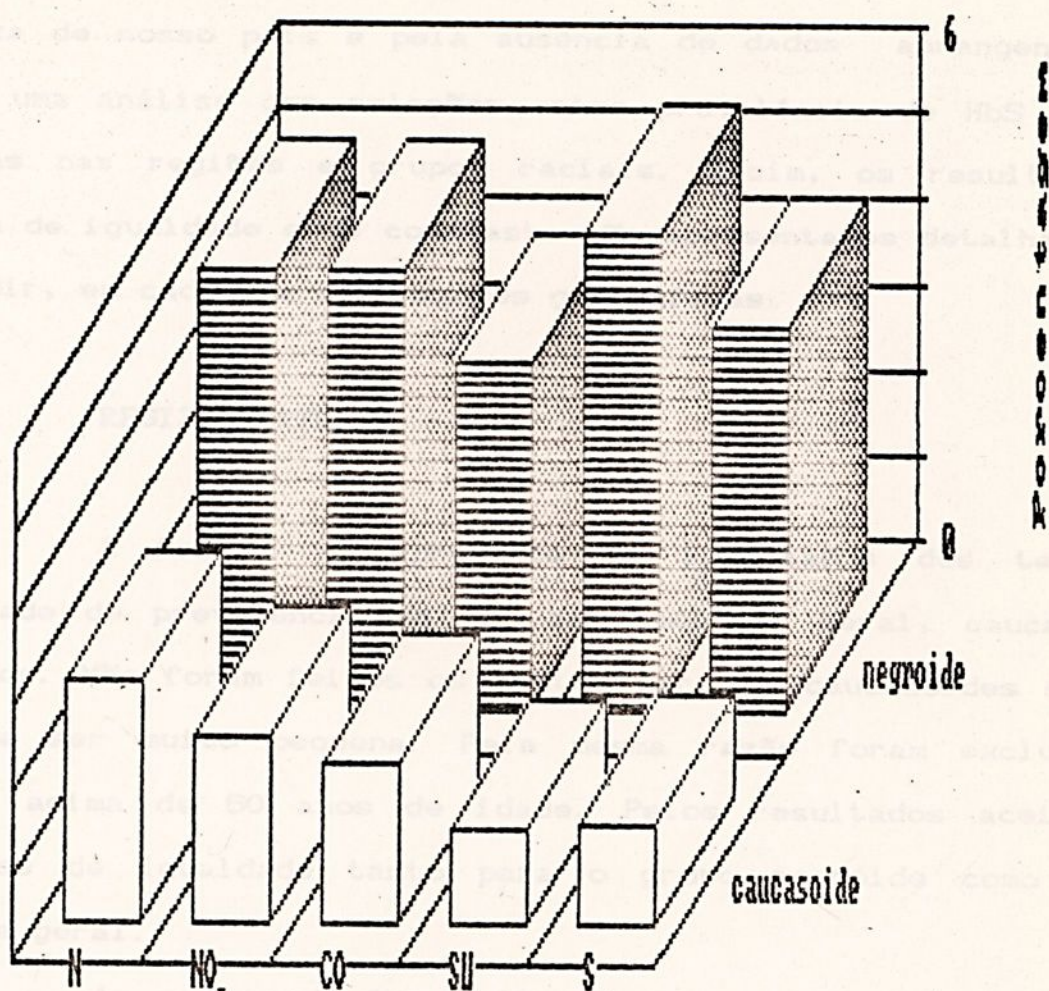


Figura 7. Prevalências de HbS, por grupo racial e região geográfica.

As análises por faixas etárias foram efetuadas em todas as regiões de onde provieram as amostras de sangue. A tabela 15 mostra a prevalência de HbS, por faixas etárias, em cada região analisada. Pela importância que a HbS representa para a saúde pública de nosso país e pela ausência de dados abrangentes, foi feita uma análise das relações entre prevalência de HbS e faixas etárias nas regiões e grupos raciais. Assim, os resultados dos testes de igualdade e de contraste são apresentados detalhadamente, a seguir, em cada uma das regiões geográficas.

REGIÃO NORTE

A tabela 16 apresenta os resultados dos testes de igualdade de prevalência de HbS nas amostras geral, caucasóide e negróide. Não foram feitos os testes para os caucasóides devido a amostra ser muito pequena. Pela mesma razão foram excluídas as faixas acima de 50 anos de idade. Pelos resultados aceita-se a hipótese de igualdade tanto para o grupo negróide como para a amostra geral.

As representações gráficas das prevalências de HbS, por faixa etária, são mostradas pelas figuras 8 (amostra geral) e 9 (caucasóide e negróide).



Tabela 15. Distribuição percentual dos portadores de HbS, por região, faixa etária e grupo racial.

		grupo racial								
		caucasóide			negróide			geral		
região	faixa et.	t.a.	n.c.	%	t.a.	n.c.	%	t.a.	n.c.	%
norte	(00-10)	33	-	-	85	7	8,23	118	7	5,93
	(11-20)	40	2	5,00	121	10	8,26	161	12	7,45
	(21-30)	125	3	2,40	352	14	3,98	477	17	3,56
	(31-40)	63	4	6,35	162	8	4,94	225	12	5,33
	(41-50)	29	-	-	90	4	4,44	119	4	3,36
	(51 +)	31	-	-	26	-	-	57	-	-
nor- deste	(00-10)	59	-	-	153	13	8,49	212	13	6,13
	(11-20)	352	11	3,13	601	39	6,49	953	50	5,25
	(21-30)	707	16	2,26	1309	63	4,81	2016	79	3,92
	(31-40)	490	14	2,86	890	55	6,19	1380	69	5,00
	(41-50)	374	8	2,14	586	19	3,24	960	27	2,81
	(51 +)	312	1	0,32	456	16	3,51	768	17	2,21
centro- oeste	(00-10)	36	1	2,77	23	2	8,70	59	3	5,08
	(11-20)	681	19	2,79	1189	42	3,53	1870	61	3,26
	(21-30)	599	7	1,17	751	34	4,53	1350	41	3,04
	(31-40)	325	6	1,85	256	13	5,08	581	19	3,27
	(41-50)	189	-	-	278	13	4,68	467	13	2,78
	(51 +)	118	3	2,54	127	2	1,57	245	5	2,04
sude- ste	(00-10)	7746	75	0,97	2399	140	5,84	10145	215	2,12
	(11-20)	18516	191	1,03	2337	155	6,63	20853	346	1,66
	(21-30)	7300	95	1,30	1859	91	4,89	9159	186	2,03
	(31-40)	3574	68	1,90	1059	41	3,87	4633	109	2,35
	(41-50)	2943	43	1,46	718	37	5,15	3661	80	2,18
	(51 +)	4452	30	0,67	713	39	5,47	5165	69	1,34
sul	(00-10)	176	5	2,84	45	1	2,22	221	6	2,71
	(11-20)	404	4	0,99	75	5	6,66	479	9	1,88
	(21-30)	545	4	0,73	167	7	4,19	712	11	1,54
	(31-40)	277	3	1,08	86	3	3,49	363	6	1,65
	(41-50)	115	3	2,61	29	2	6,90	144	5	3,47
	(51 +)	97	-	-	17	1	5,88	114	1	0,88

t.a. = tamanho da amostra

n.c. = número de portadores de HbS.



Tabela 16. Teste de igualdade de prevalência de HbS, nas amostras geral e negróide, na região Norte.

amostra	χ^2 calculado	χ^2 crítico, 5%
caucasóide	--	--
negróide	4,96	9,48
geral	5,58	9,48

Figura 8. Prevalências de HbS, por faixa etária, na amostra geral da região Norte.

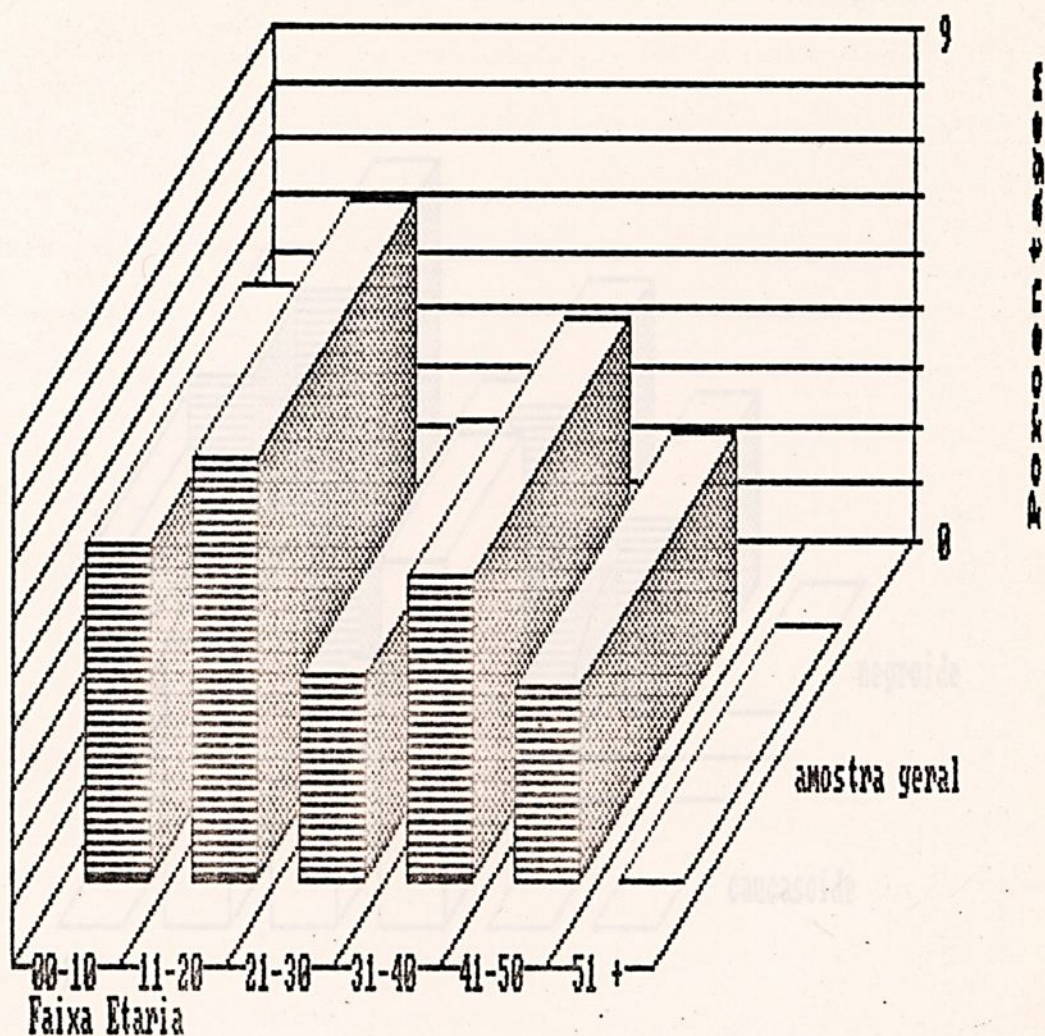


Figura 8. Prevalências de HbS, por faixa etária, na amostra geral da região Norte.

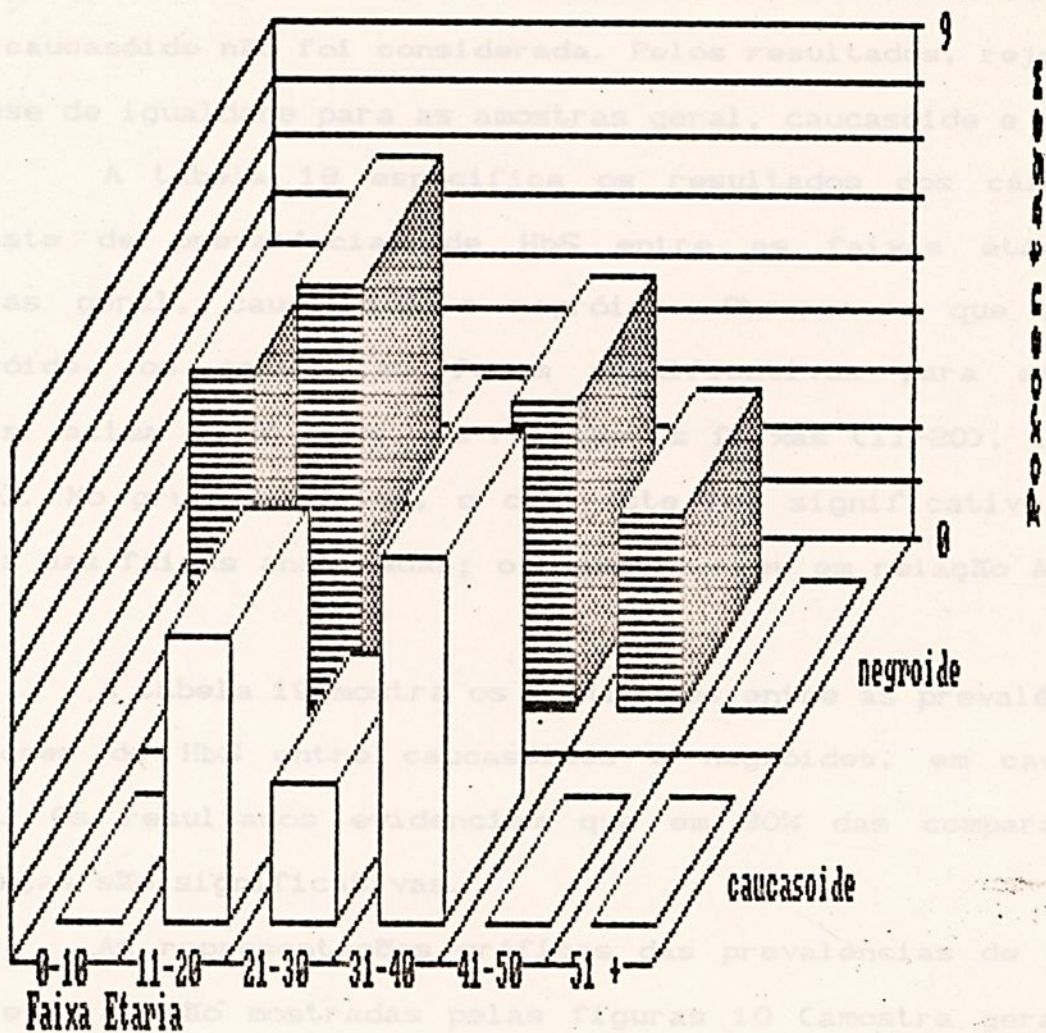


Figura 9. Prevalências de HbS, por faixa etária, nos grupos raciais da região Norte.

A tabela 17 apresenta os resultados dos testes de igualdade de prevalências de HbS nas amostras geral, caucasóide e negróide. Devido ao tamanho da amostra, a faixa de 0-10 anos do grupo caucasóide não foi considerada. Pelos resultados, rejeita-se a hipótese de igualdade para as amostras geral, caucasóide e negróide.

A tabela 18 especifica os resultados dos cálculos de contraste de prevalências de HbS entre as faixas etárias das amostras geral, caucasóide e negróide. Observa-se que no grupo caucasóide, os contrastes foram significativos para as faixas etárias: acima de 51 anos, em relação às faixas (11-20), (21-30) e (31-40). No grupo negróide, o contraste foi significativo entre a maioria das faixas analisadas; o mesmo ocorreu em relação à amostra geral.

A tabela 19 mostra os contrastes entre as prevalências de portadores de HbS entre caucasóides e negróides, em cada faixa etária. Os resultados evidenciam que em 80% das comparações as diferenças são significativas.

As representações gráficas das prevalências de HbS, por faixa etária, são mostradas pelas figuras 10 (amostra geral) e 11 (caucasóide e negróide).

Tabela 17. Teste de igualdade de prevalências de HbS, nas amostras geral, caucasóide e negróide, na região Nordeste.

amostra	χ^2 calculado	χ^2 crítico, 5%
caucasóide	# 10,31	9,48
negróide	# 17,76	11,47
geral	# 27,08	11,07

o teste estatístico mostrou diferença significativa



Tabela 18. Contraste de prevalências de HbS, por faixa etária, nas amostras geral, caucasóide e negróide da região Nordeste.

comparações faixa etária	caucasóide			negróide		
	Cj	IC[Cj ; 95%]		Cj	IC[Cj ; 95%]	
(00-10)-(11-20)	-	-		0,0200	[-0,0055 ; 0,0457]	
(00-10)-(21-30)	-	-		# 0,0369	[0,0127 ; 0,0611]	
(00-10)-(31-40)	-	-		0,0231	[-0,0170 ; 0,0479]	
(00-10)-(41-50)	-	-		# 0,0526	[0,0269 ; 0,0783]	
(00-10)-(51 +)	-	-		# 0,0499	[0,0190 ; 0,0808]	
(11-20)-(21-30)	0,0087	[-0,0097 ; 0,0270]		# 0,0168	[0,0290 ; 0,0307]	
(11-20)-(31-40)	0,0027	[-0,0170 ; 0,0225]		0,0030	[-0,0119 ; 0,0179]	
(11-20)-(41-50)	0,0099	[-0,0111 ; 0,0309]		# 0,0325	[0,0161 ; 0,0489]	
(11-20)-(51 +)	# 0,0281	[0,0061 ; 0,0501]		# 0,0298	[0,0122 ; 0,0474]	
(21-30)-(31-40)	-0,0060	[-0,0226 ; 0,0106]		# -0,0138	[-0,0261 ; -0,0015]	
(21-30)-(41-50)	0,0012	[-0,0169 ; 0,0193]		# 0,0157	[0,0017 ; 0,0297]	
(21-30)-(51 +)	# 0,0194	[0,0002 ; 0,0386]		0,0130	[-0,0357 ; 0,0617]	
(31-40)-(41-50)	0,0072	[-0,0120 ; 0,0266]		# 0,0295	[0,0145 ; 0,0445]	
(31-40)-(51 +)	# 0,0254	[0,0049 ; 0,0459]		0,0268	[-0,0247 ; 0,0783]	
(41-50)-(51 +)	0,0182	[-0,0035 ; 0,0399]		-0,0027	[-0,0203 ; 0,0149]	

comparações faixa etária	amostra geral		
	Cj	IC[Cj ; 95%]	
(00-10)-(11-20)		0,0088	[-0,0127 ; 0,0303]
(00-10)-(21-30)	#	0,0221	[0,0017 ; 0,0425]
(00-10)-(31-40)		0,0113	[-0,0096 ; 0,0322]
(00-10)-(41-50)	#	0,0332	[0,0117 ; 0,0547]
(00-10)-(51 +)	#	0,0392	[0,0173 ; 0,0611]
(11-20)-(21-30)	#	0,0133	[0,0022 ; 0,0244]
(11-20)-(31-40)		0,0025	[-0,0094 ; 0,0144]
(11-20)-(41-50)		0,0244	[-0,0165 ; 0,0653]
(11-20)-(51 +)		0,0304	[-0,0130 ; 0,0738]
(21-30)-(31-40)	#	-0,0108	[-0,0207 ; -0,0009]
(21-30)-(41-50)	#	0,0111	[0 ; 0,0222]
(21-30)-(51 +)	#	0,0171	[0,0051 ; 0,0291]
(31-40)-(41-50)	#	0,0219	[0,0100 ; 0,0338]
(31-40)-(51 +)	#	0,0279	[0,0152 ; 0,0406]
(41-50)-(51 +)		0,0600	[-0,0077 ; 0,0197]

diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 19. Contraste de prevalências de HbS, entre caucasóides e negróides, pertencentes as diferentes faixas etárias, na região Nordeste.

faixa etária	C _j	IC[C _j ; 95%]
(00;10)	-	-
(11;20)	# 0,0338	[0,0068 ; 0,0604]
(21;30)	# 0,0255	[0,0085 ; 0,0425]
(31;40)	# 0,0333	[0,0117 ; 0,0549]
(41;50)	# 0,0110	[-0,0095 ; 0,0315]
(51 +)	# 0,0319	[0,0139 ; 0,0499]

diferenças estatisticamente significativas.

Figura 10. Prevalências de HbS, por faixa etária, na amostra geral da região Nordeste.

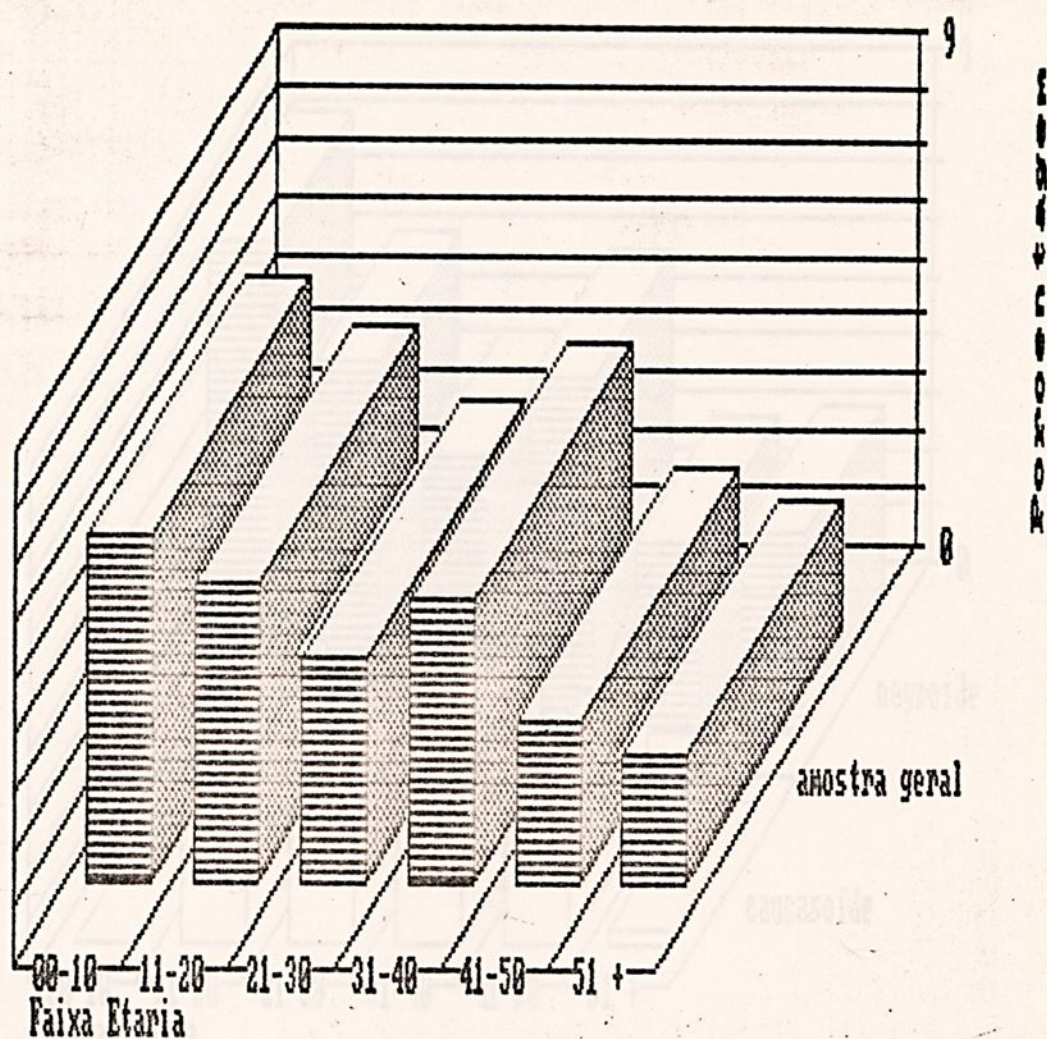


Figura 10. Prevalências de HbS, por faixa etária, na amostra geral da região Nordeste.

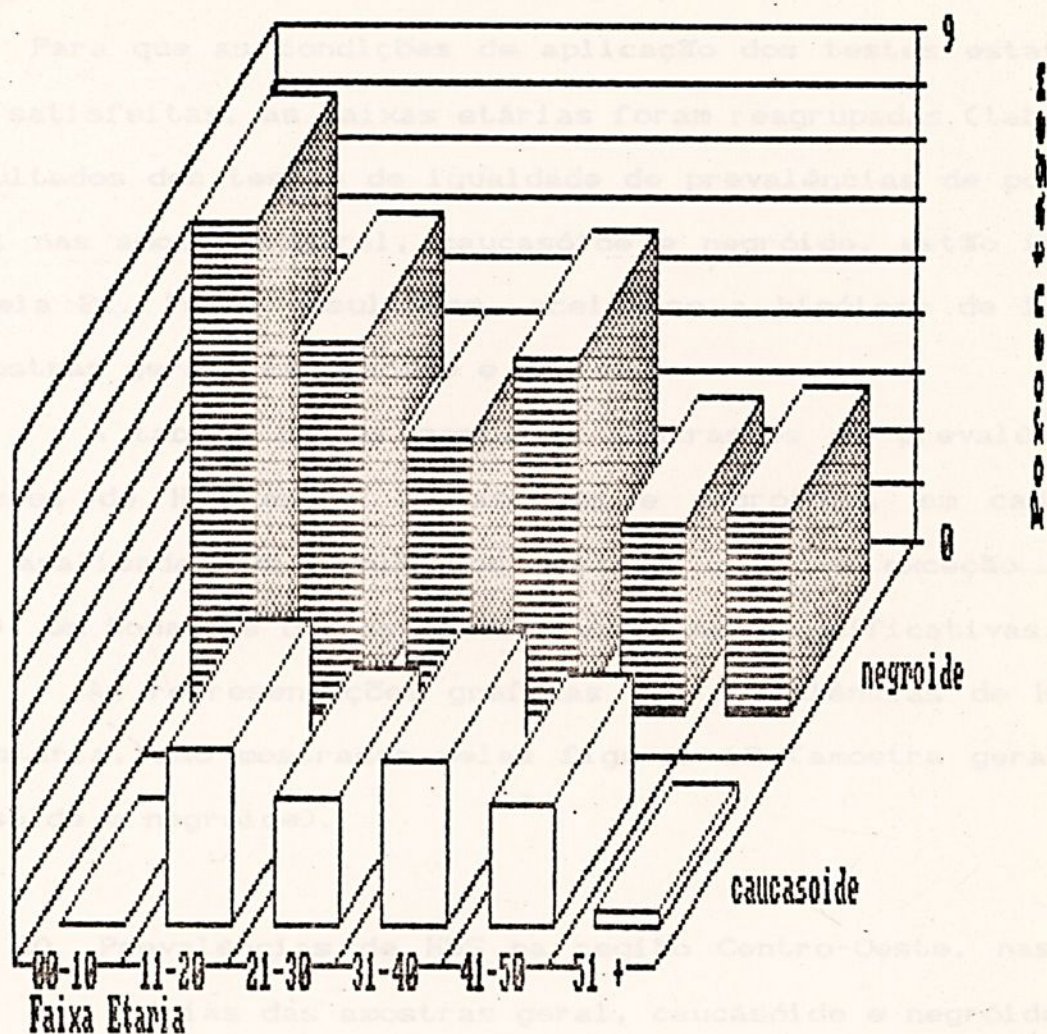


Figura 11. Prevalências de HbS, por faixa etária, nos grupos raciais da região Nordeste.

A tabela 20 apresenta a distribuição das prevalências de HbS, nas faixas etárias da região Centro-Oeste, conforme o grupo racial. Para que as condições de aplicação dos testes estatísticos fossem satisfeitas, as faixas etárias foram reagrupadas (tabela 20). Os resultados dos testes de igualdade de prevalências de portadores de HbS, nas amostras geral, caucasóide e negróide, estão indicados na tabela 21. Pelos resultados, aceita-se a hipótese de igualdade nas amostras geral, caucasóide e negróide.

A tabela 22 apresenta os contrastes de prevalências de portadores de HbS entre caucasóides e negróides, em cada faixa etária analisada. Os resultados mostram que com exceção à faixa (00-20), em todas as outras as diferenças são significativas.

As representações gráficas das prevalências de HbS, por faixa etária, são mostradas pelas figuras 12 (amostra geral) e 13 (caucasóide e negróide).

Tabela 20. Prevalências de HbS na região Centro-Oeste, nas faixas etárias das amostras geral, caucasóide e negróide.

faixa etária	caucasóide		negróide		geral	
	n	%	n	%	n	%
(00-20)	717	2,79	1212	3,63	1929	3,31
(21-30)	599	1,17	761	4,53	1350	3,04
(31-40)	325	1,85	256	5,08	581	3,27
(41 +)	307	1,00	405	3,70	712	2,53

Tabela 21. Teste de igualdade de prevalências de HbS, nas amostras geral, caucasóide e negróide, na região Centro-Oeste.

amostra	χ^2 calculado	χ^2 crítico, 5%
caucasóide	6,35	7,81
negróide	4,03	7,81
geral	1,49	7,81

Tabela 22. Contraste de prevalências de HbS, entre caucasóides e negróides, nas faixas etárias analisadas, na região Centro-Oeste.

faixa etária	C_j	ICI C_j ; 95%
(00-20)	0,0084	[-0,0076 ; 0,0244]
(21-30)	# 0,0336	[0,0166 ; 0,0506]
(31-40)	# 0,0323	[0,0023 ; 0,0623]
(41 +)	# 0,0270	[0,0060 ; 0,0480]

diferenças estatisticamente significativas.



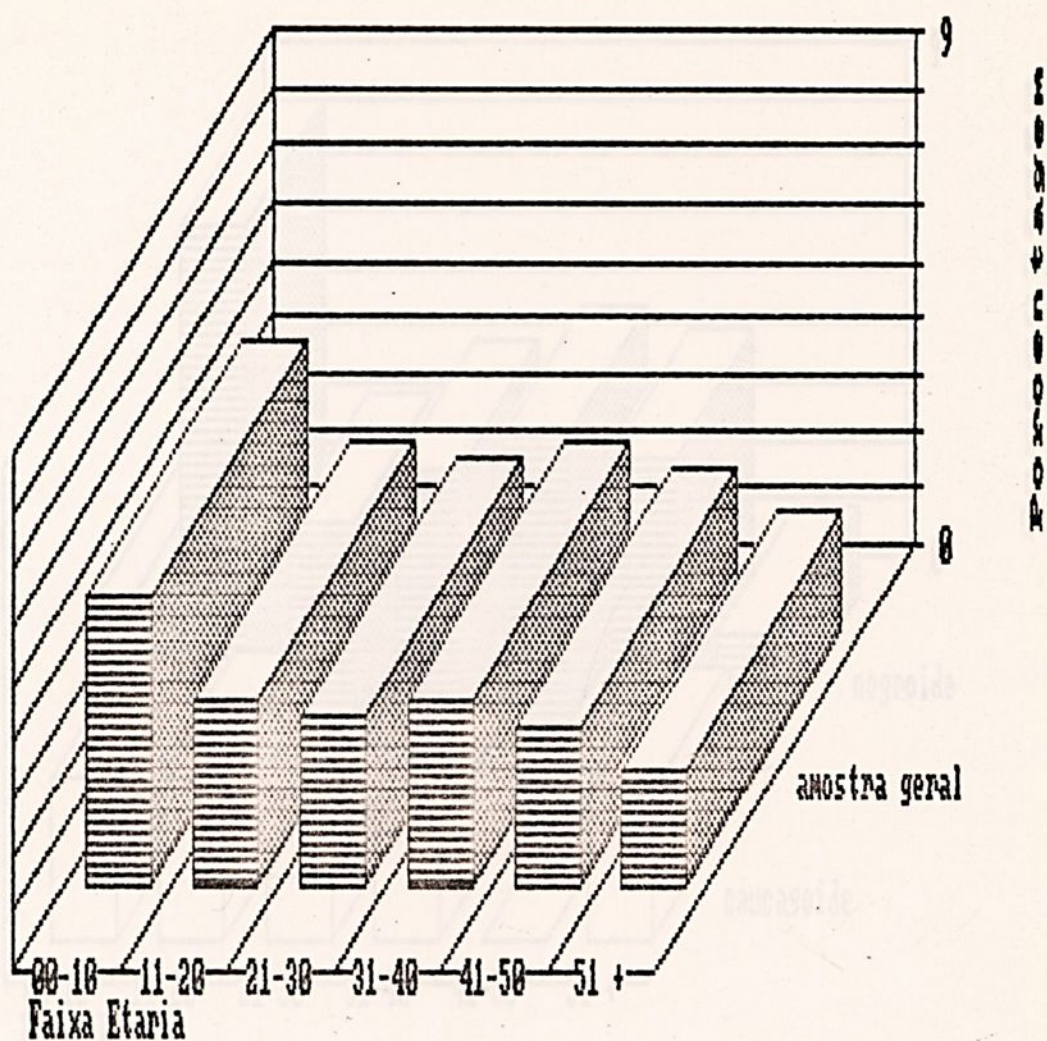


Figura 12. Prevalências de HbS, por faixa etária, na amostra geral da região Centro-Oeste.

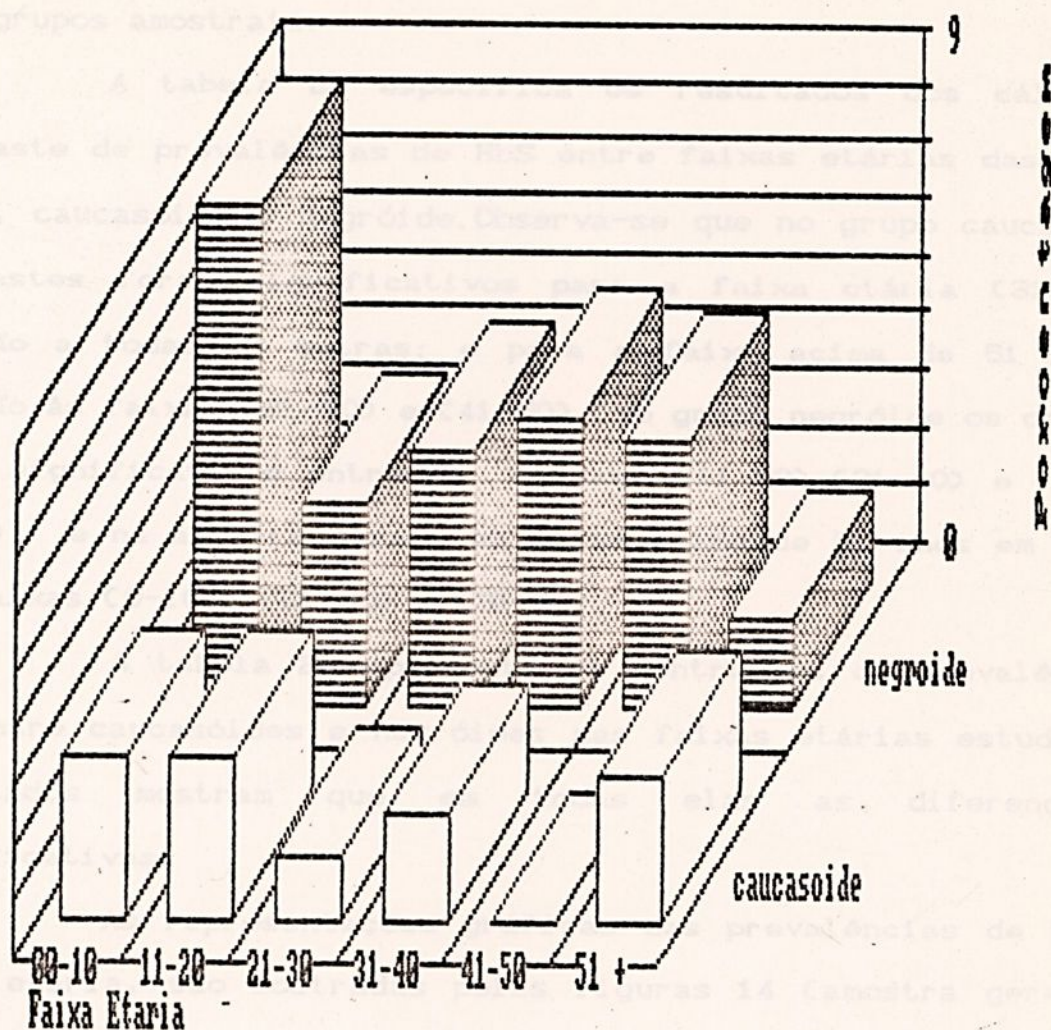


Figura 13. Prevalências de HbS, por faixa etária, nos grupos raciais da região Centro-Oeste.

REGIÃO SUDESTE

A tabela 23 mostra os resultados dos testes de igualdade de prevalências de HbS nas amostras geral, caucasóide e negróide. Pelos resultados conclui-se que as diferenças são significativas nos três grupos amostrais.

A tabela 24 especifica os resultados dos cálculos de contraste de prevalências de HbS entre faixas etárias das amostras geral, caucasóide e negróide. Observa-se que no grupo caucasóide os contrastes foram significativos para a faixa etária (31-40), em relação a todas as outras; e para a faixa acima de 51 anos, em relação às faixas (21-30) e (41-50). No grupo negróide os contrastes foram significativos entre as faixas (11-20)-(31-40) e (41-50)-(51 +); e na amostra geral, na faixa acima de 51 anos em relação às faixas (0-10), (21-30) e (31-40).

A tabela 25 apresenta os contrastes de prevalências de HbS entre caucasóides e negróides nas faixas etárias estudadas; os resultados mostram que em todas elas as diferenças são significativas.

As representações gráficas das prevalências de HbS, por faixa etária, são mostradas pelas figuras 14 (amostra geral) e 15 (caucasóide e negróide).

Tabela 23. Teste de igualdade de prevalências de HbS, nas amostras geral, caucasóide e negróide, na região Sudeste.

amostra	χ^2 calculado	χ^2 crítico, 5%
caucasóide	# 32,06	11,07
negróide	# 14,18	11,07
geral	# 30,36	11,07

diferenças estatisticamente significativas.



Tabela 24. Contraste de prevalências de HbS, por faixa etária, nas amostras geral, caucasóide e negróide na região Sudeste.

faixa etária	caucasóide			negróide		
	Cj	IC[Cj ; 95%]		Cj	IC[Cj ; 95%]	
(00-10)-(11-20)	-0,0006	[-0,0045 ; 0,0033]		-0,0079	[-0,0264 ; 0,0106]	
(00-10)-(21-30)	-0,0033	[-0,0081 ; 0,0015]		0,0095	[-0,0101 ; 0,0291]	
(00-10)-(31-40) #	-0,0093	[-0,0152 ; -0,0034]		0,0197	[-0,0038 ; 0,0432]	
(00-10)-(41-50)	-0,0049	[-0,0112 ; 0,0014]		0,0069	[-0,0202 ; 0,0340]	
(00-10)-(51 +)	0,0030	[-0,0025 ; 0,0085]		0,0037	[-0,0235 ; 0,0309]	
(11-20)-(21-30)	-0,0027	[-0,0067 ; 0,0013]		0,0174	[-0,0024 ; 0,0372]	
(11-20)-(31-40) #	-0,0087	[-0,0140 ; -0,0034]	#	0,0276	[0,0040 ; 0,0512]	
(11-20)-(41-50)	-0,0043	[-0,0101 ; 0,0015]		0,0148	[-0,0124 ; 0,0420]	
(11-20)-(51 +)	0,0036	[-0,0013 ; 0,0085]		0,0116	[-0,0156 ; 0,0388]	
(21-30)-(31-40) #	-0,0060	[-0,0120 ; 0]		0,0102	[-0,0143 ; 0,0347]	
(21-30)-(41-50)	-0,0016	[-0,0080 ; 0,0048]		-0,0026	[-0,0306 ; 0,0254]	
(21-30)-(50 +) #	0,0063	[0,0007 ; 0,0119]		-0,0058	[-0,0338 ; 0,0222]	
(31-40)-(41-50)	0,0044	[-0,0029 ; 0,0117]		-0,0128	[-0,0436 ; 0,0180]	
(31-40)-(51 +) #	0,0123	[0,0057 ; 0,0783]		-0,0160	[-0,0469 ; 0,0149]	
(41-50)-(51 +) #	0,0079	[0,0010 ; 0,0148]	#	-0,0032	[-0,0036 ; -0,0028]	

amostra geral		
faixa etária	Cj	IC[Cj ; 95%]
(00-10)-(11-20)	0,0046	[-0,0001 ; 0,0093]
(00-10)-(21-30)	0,0009	[-0,0047 ; 0,0065]
(00-10)-(31-40)	-0,0023	[-0,0092 ; 0,0046]
(00-10)-(41-50)	-0,0006	[-0,0082 ; 0,0070]
(00-10)-(51 +) #	0,0078	[0,0011 ; 0,0145]
(11-20)-(21-30)	-0,0037	[-0,0086 ; 0,0012]
(11-20)-(31-40)	-0,0069	[-0,0133 ; 0,0005]
(11-20)-(41-50)	-0,0052	[-0,0122 ; 0,0018]
(11-20)-(51 +)	0,0032	[-0,0029 ; 0,0093]
(21-30)-(31-40)	-0,0032	[-0,0102 ; 0,0038]
(21-30)-(41-50)	-0,0015	[-0,0092 ; 0,0062]
(21-30)-(50 +) #	0,0069	[0,0001 ; 0,0137]
(31-40)-(41-50)	0,0017	[-0,0070 ; 0,0104]
(31-40)-(51 +) #	0,0101	[0,0022 ; 0,0180]
(41-50)-(51 +)	0,0084	[-0,0001 ; 0,0169]

diferenças estatisticamente significativas.



Tabela 25. Contraste de prevalências de HbS, entre caucasóides e negróides, por faixa etária, na região Sudeste.

faixa etária	Cj	IC[Cj ; 95%]
(00-10)	# 0,0487	[0,0391 ; 0,0583]
(11-20)	# 0,0560	[0,0458 ; 0,0662]
(21-30)	# 0,0359	[0,0258 ; 0,0460]
(31-40)	# 0,0197	[0,0073 ; 0,0321]
(41-50)	# 0,0369	[0,0202 ; 0,0536]
(51 +)	# 0,0480	[0,0312 ; 0,0648]

diferenças estatisticamente significativas.

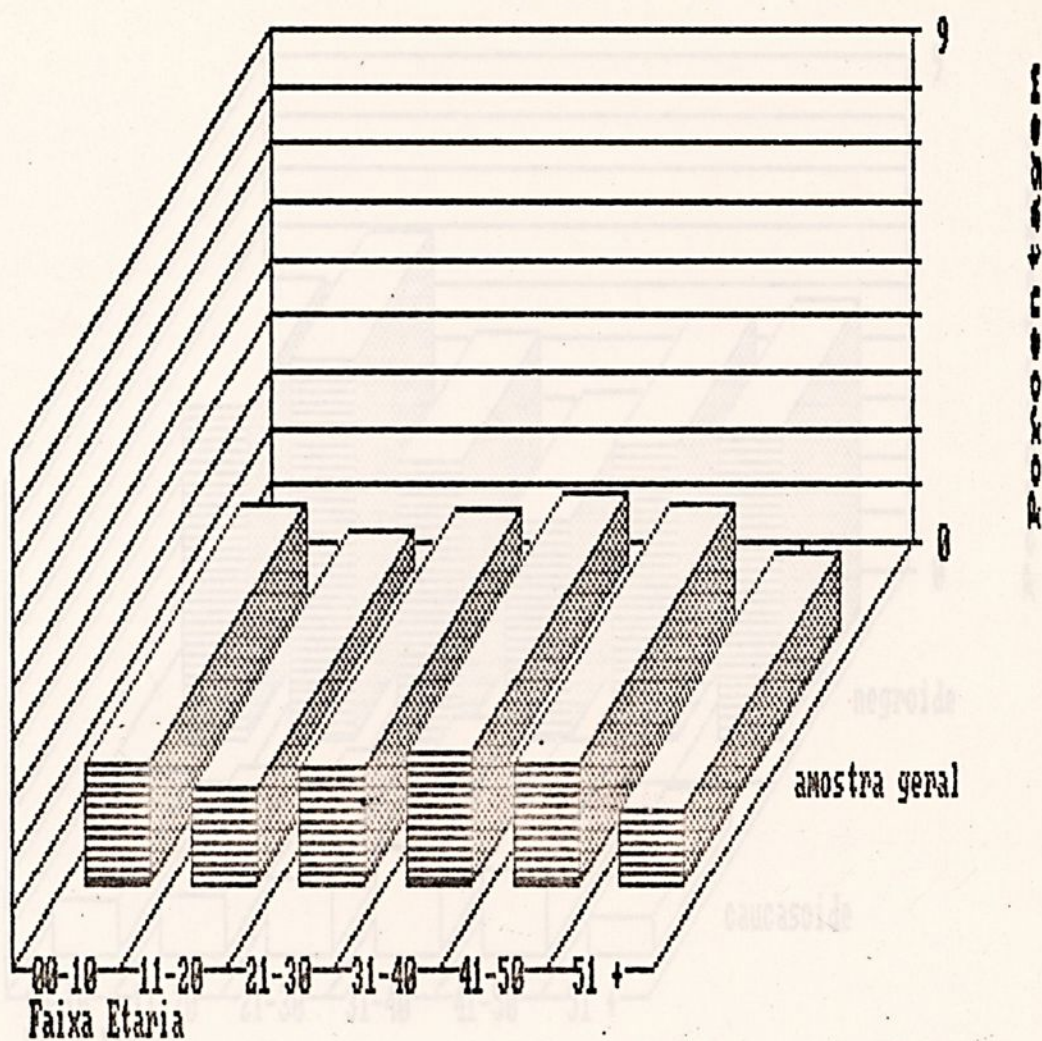


Figura 14. Prevalências de HbS, por faixa etária, na amostra geral da região Sudeste.

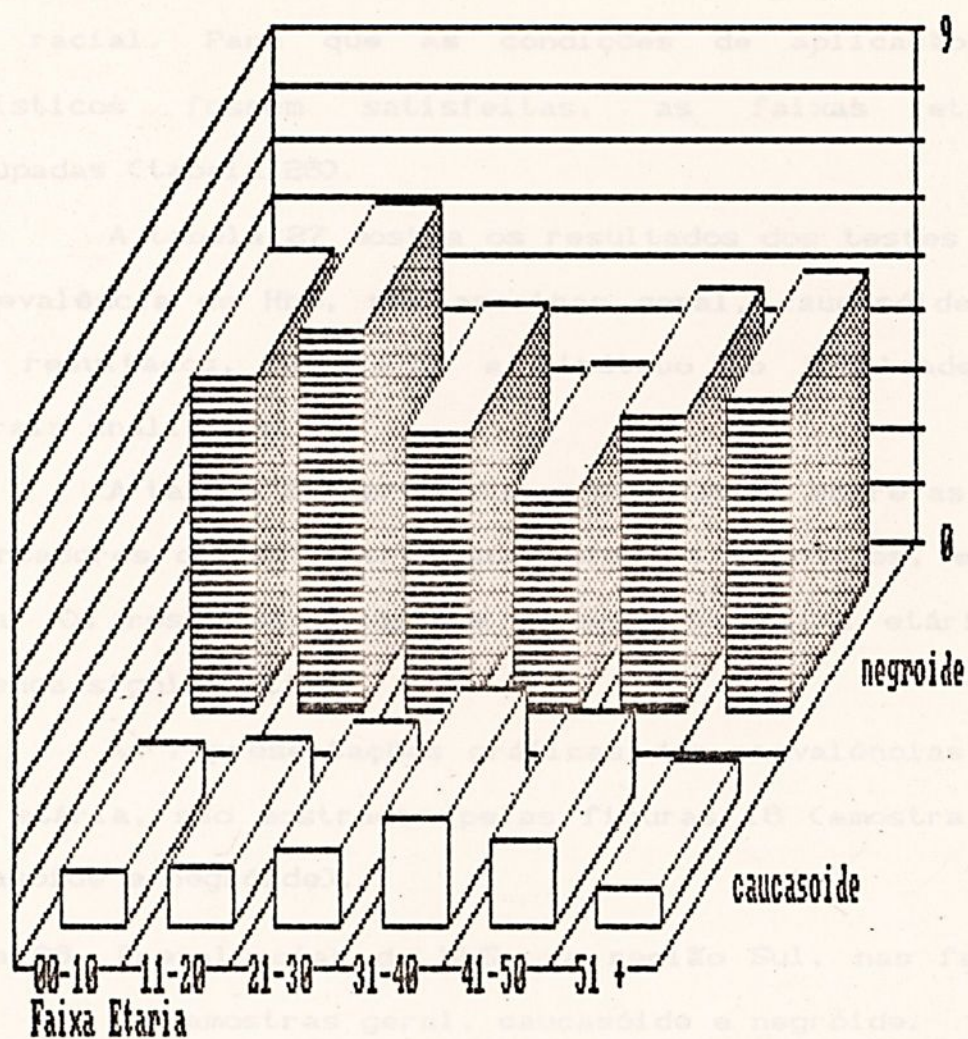


Figura 15. Prevalências de HbS, por faixa etária, nos grupos raciais da região Sudeste.

A tabela 26 apresenta a distribuição das prevalências de portadores de HbS, nas faixas etárias da região Sul, conforme o grupo racial. Para que as condições de aplicação dos testes estatísticos fossem satisfeitas, as faixas etárias foram reagrupadas (tabela 26).

A tabela 27 mostra os resultados dos testes de igualdade de prevalência de HbS, nas amostras geral, caucasóide e negróide. Pelos resultados, aceita-se a hipótese de igualdade nos grupos amostrais analisados.

A tabela 28 apresenta os contrastes entre as prevalências de portadores de HbS entre caucasóides e negróides, em cada faixa etária. Os resultados mostram somente na faixa etária (21-30) a diferença significativa.

As representações gráficas das prevalências de HbS, por faixa etária, são mostradas pelas figuras 16 (amostra geral) e 17 (caucasóide e negróide).

Tabela 26. Prevalências de HbS, na região Sul, nas faixas etárias das amostras geral, caucasóide e negróide.

faixa etária	caucasóide		negróide		geral	
	total	%	total	%	total	%
(00-20)	500	1,55	120	5,00	700	2,14
(21-30)	545	0,73	167	4,19	712	1,54
(31-40)	277	1,08	86	3,49	363	1,65
(41 +)	212	1,41	46	6,52	258	2,32



Tabela 27. Teste de igualdade de prevalências de HbS, nas amostras geral, caucasóide e negróide, na região Sul.

grupo racial	$\chi^2_{\text{calculado}}$	$\chi^2_{\text{crítico}}$
caucasóide	1,40	7,81
negróide	0,74	7,81
geral	0,92	7,81

Tabela 28. Contrastes de prevalências de HbS, entre caucasóides e negróides, na região Sul.

faixa etária	C_j	$IC[C_j ; 95\%]$
(00-20)	0,0345	[-0,0057 ; 0,0717]
(21-30) #	0,0346	[0,0034 ; 0,0658]
(31-40)	0,0241	[-0,0165 ; 0,0647]
(41 +)	0,0511	[-0,0219 ; 0,1241]

diferença estatisticamente significativa.

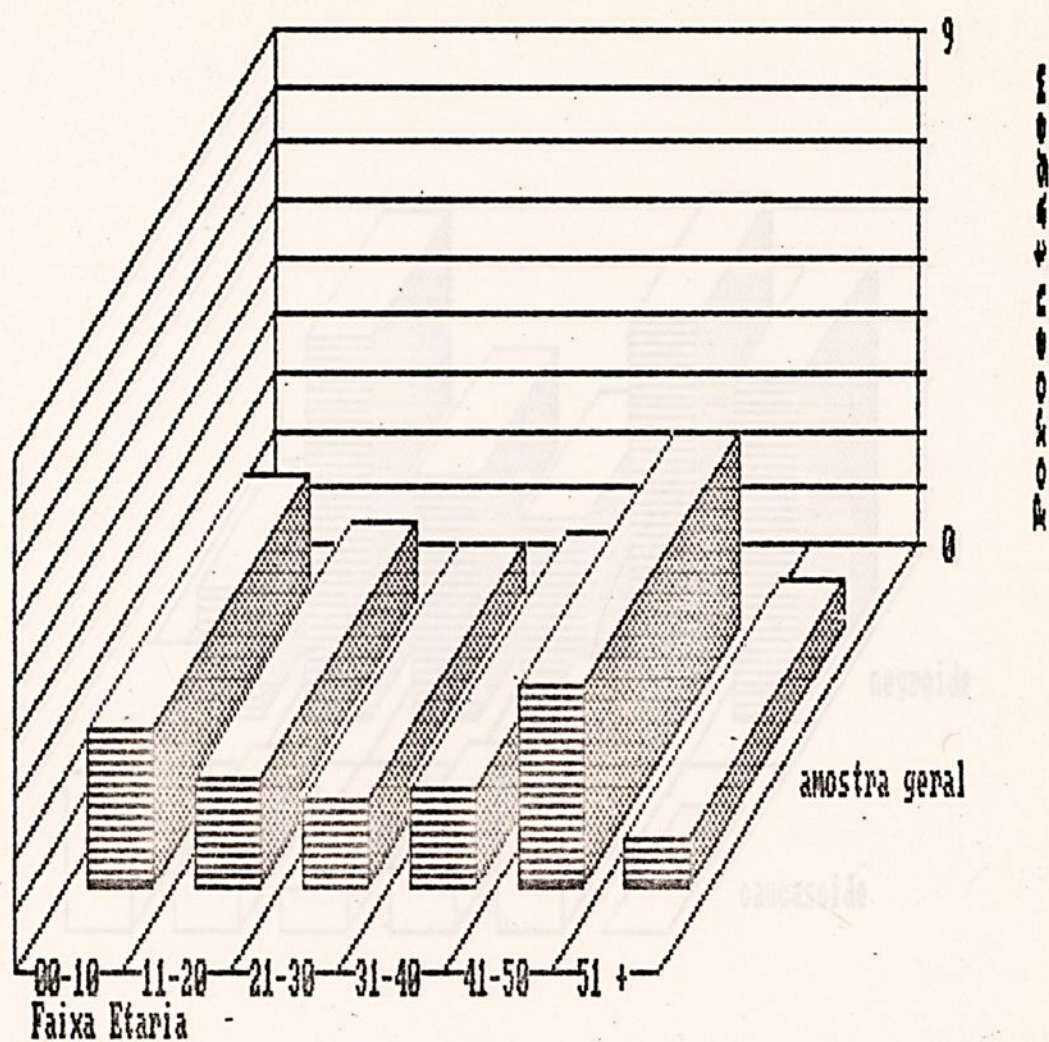


Figura 16. Prevalências de HbS, por faixa etária, na amostra geral da região Sul.

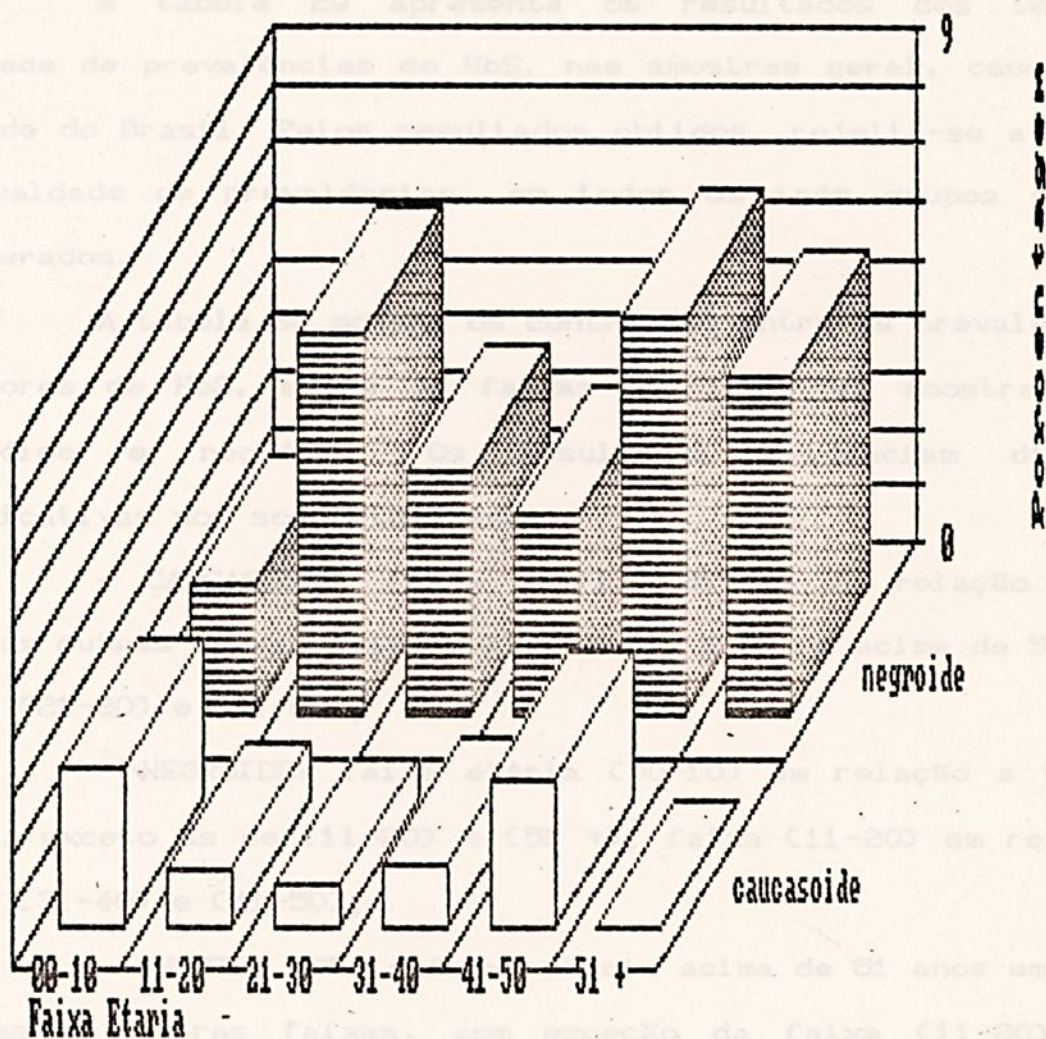


Figura 17. Prevalências de HbS, por faixa etária, nos grupos raciais da região Sul.

A tabela 29 apresenta os resultados dos testes de igualdade de prevalências de HbS, nas amostras geral, caucasóide e negróide do Brasil. Pelos resultados obtidos, rejeita-se a hipótese de igualdade de prevalências, em todos os três grupos amostrais considerados.

A tabela 30 mostra os contrastes entre as prevalências de portadores de HbS, entre as faixas etárias, nas amostras geral, caucasóide e negróide. Os resultados evidenciam diferenças significativas nos seguintes casos:

- CAUCASÓIDE: faixa etária (31-40) em relação a quase todas as outras faixas estudadas, e entre a faixa acima de 51 com as faixas (21-30) e (41-50);

- NEGRÓIDE: faixa etária (00-10) em relação a todas as outras, exceto as de (11-20) e (51 +); faixa (11-20) em relação às faixas (31-40) e (41-50);

- AMOSTRA GERAL: faixa etária acima de 51 anos em relação a todas as outras faixas, com exceção da faixa (11-20); faixa (21-30) com as faixas (11-20) e (31-40); faixa (11-20) com (31-40).

As figuras 18 e 19 permitem visualizar a distribuição das prevalências de portadores de HbS, por faixa etária, nas amostras geral, caucasóide e negróide. A figura 19 mostra, graficamente, os contrastes significativos, em cada faixa etária, entre os grupos caucasóide e negróide.



Tabela 29. Teste de igualdade de prevalências de HbS, nas amostras geral, caucasóide e negróide, no Brasil.

grupo racial		X^2 calculado	X^2 crítico
caucasóide	#	45,26	11,07
negróide	#	14,72	11,07
geral	#	50,84	11,07

diferenças estatisticamente significativas.



Tabela 30. Contraste de prevalências de HbS, por faixa etária, nas amostras geral, caucasóide e negróide, no Brasil.

faixa etária	caucasóide		negróide	
	Cj	IC[Cj ; 95%]	Cj	IC[Cj ; 95%]
(00-10)-(11-20)	-0,0013	[-0,0055 ; 0,0029]	0,0022	[-0,0092 ; 0,0136]
(00-10)-(21-30)	-0,0034	[-0,0082 ; 0,0014]	# 0,0131	[0,0023 ; 0,0240]
(00-10)-(31-40)	# -0,0101	[-0,0159 ; -0,0043]	# 0,0113	[0,0038 ; 0,0284]
(00-10)-(41-50)	-0,0048	[-0,0110 ; 0,0015]	# 0,0161	[-0,0037 ; 0,0301]
(00-10)-(51 +)	0,0032	[-0,0025 ; 0,0089]	0,0169	[-0,0032 ; 0,0250]
(11-20)-(21-30)	-0,0021	[-0,0061 ; 0,0019]	0,0109	[-0,0002 ; 0,0184]
(11-20)-(31-40)	# -0,0088	[-0,0139 ; -0,0037]	# 0,0091	[0,0029 ; 0,0249]
(11-20)-(41-50)	-0,0035	[-0,0092 ; 0,0022]	# 0,0139	[0,0028 ; 0,0266]
(11-20)-(51 +)	0,0045	[-0,0005 ; 0,0095]	0,0147	[-0,0147 ; 0,0111]
(21-30)-(31-40)	# -0,0067	[-0,0124 ; -0,0010]	-0,0018	[-0,0102 ; 0,0108]
(21-30)-(41-50)	-0,0014	[-0,0076 ; 0,0048]	0,0003	[-0,0077 ; 0,0153]
(21-30)-(51 +)	# 0,0066	[0,0010 ; 0,0122]	0,0038	[-0,0087 ; 0,0163]
(31-40)-(41-50)	0,0053	[-0,0017 ; 0,0123]	0,0048	[-0,0081 ; 0,0177]
(31-40)-(51 +)	# 0,0133	[0,0069 ; 0,0197]	0,0056	[-0,0082 ; 0,0194]
(41-50)-(51 +)	# 0,0080	[0,0011 ; 0,0149]	0,0008	[-0,0138 ; 0,0154]

amostra geral		
faixa etária	Cj	IC[Cj ; 95%]
(00-10)-(11-20)	0,0031	[-0,0018 ; 0,0080]
(00-10)-(21-30)	-0,0016	[-0,0070 ; 0,0038]
(00-10)-(31-40)	-0,0072	[-0,0136 ; 0,0008]
(00-10)-(41-50)	-0,0014	[-0,0084 ; 0,0056]
(00-10)-(51 +)	# 0,0082	[0,0015 ; 0,0149]
(11-20)-(21-30)	# -0,0047	[-0,0092 ; -0,0002]
(11-20)-(31-40)	# -0,0103	[-0,0159 ; -0,0047]
(11-20)-(41-50)	-0,0045	[-0,0109 ; 0,0019]
(11-20)-(51 +)	0,0051	[-0,0008 ; 0,0110]
(21-30)-(31-40)	# -0,0056	[-0,0002 ; -0,0010]
(21-30)-(41-50)	0,0002	[-0,0066 ; 0,0070]
(21-30)-(51 +)	# 0,0098	[0,0034 ; 0,0162]
(31-40)-(41-50)	0,0058	[-0,0018 ; 0,0134]
(31-40)-(51 +)	# 0,0154	[0,0081 ; 0,0227]
(41-50)-(51 +)	# 0,0096	[0,0018 ; 0,0174]

diferenças estatisticamente significativas.



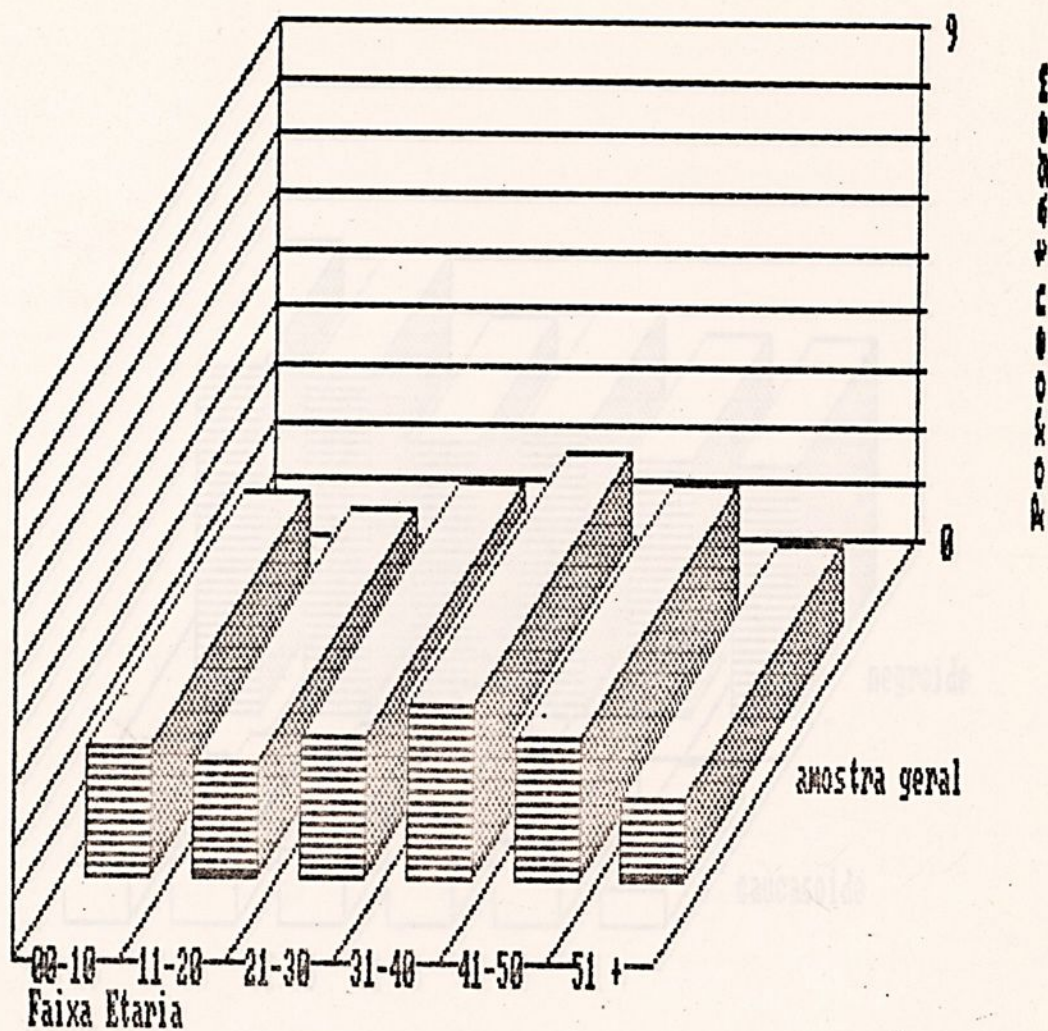


Figura 18. Prevalências de HbS, por faixa etária, na amostra geral do Brasil.

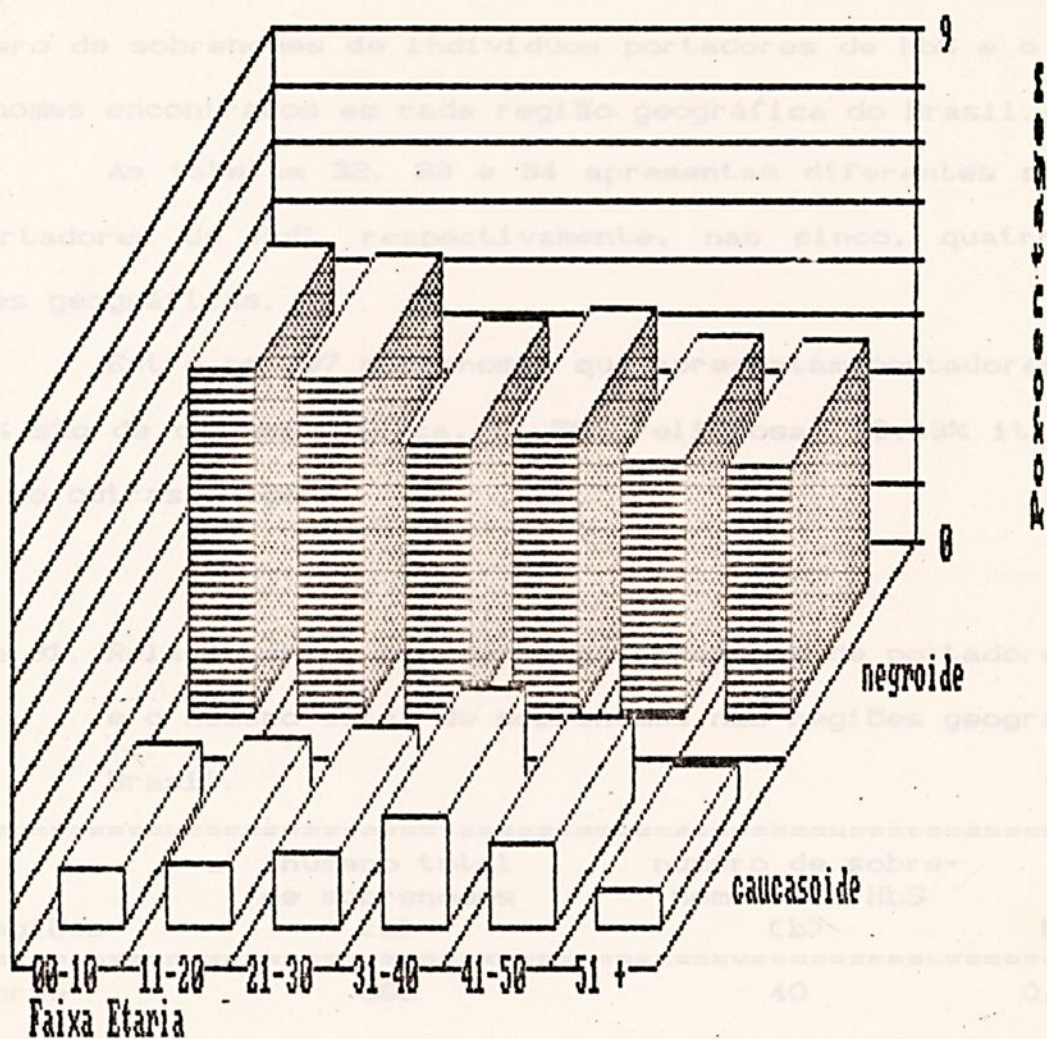


Figura 19. Prevalências de HbS, por faixa etária, nos grupos raciais do Brasil.

Dos 67.667 indivíduos analisados, 56.611 tinham a identidade nominal completa. A tabela 31 apresenta uma relação entre o número de sobrenomes de indivíduos portadores de HbS e o total de sobrenomes encontrados em cada região geográfica do Brasil.

As tabelas 32, 33 e 34 apresentam diferentes sobrenomes de portadores de HbS, respectivamente, nas cinco, quatro e três regiões geográficas.

Entre os 297 sobrenomes que apresentam portadores de HbS, 69,36% são de origem ibérica, 11,78% religiosa, 10,43% itálica, e 8,42% de outras origens.

Tabela 31. Relação entre o número de sobrenomes de portadores de HbS e o número total de sobrenomes nas regiões geográficas do Brasil.

Regiões	número total de sobrenomes (a)	número de sobre- nomes com HbS (b)	b/a
Norte	386	40	0,103
Nordeste	476	117	0,254
Centro-Oeste	638	80	0,125
Sudeste	4824	217	0,044
Sul	389	30	0,077
Total	5346	297	0,055



Tabela 32. Relação dos sobrenomes que apresentam portadores de HbS em todas as cinco regiões geográficas do Brasil.

sobrenomes	freqüência de portadores
Almeida	2,96
Andrade	4,42
Braga	5,46
Carvalho	1,02
Cunha	3,18
Ferreira	2,55
Oliveira	3,16
Reis	4,06
Santos	3,07
Silva	2,54
Souza	3,89

Tabela 33. Sobrenomes que apresentam portadores de HbS em quatro regiões geográficas analisadas.

sobrenomes	freqüência de portadores	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul
Araujo	3,24	+	+	+	+	
Bezerra	2,57	+	+	+	+	
Costa	3,14	+	+	+	+	
Cruz	5,41		+	+	+	+
Dias	3,48	+		+	+	+
Gonçalves	1,43		+	+	+	+
Lima	2,49	+	+	+	+	
Matos	1,90	+	+	+	+	
Nascimento	2,11	+	+	+	+	
Pereira	1,38	+	+		+	+
Pinto	3,16		+	+	+	+
Rodrigues	1,44	+	+	+	+	

+ apresentam portadores de Hemoglobina S.



Tabela 34. Sobrenomes que apresentam portadores de HbS em três regiões geográficas analisadas.

sobrenomes	freqüência de portadores	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul
Alves	1,87		+	+	+	
Anjos	7,81		+	+	+	
Barbosa	1,58		+	+	+	
Batista	1,86	+			+	+
Bonfim	4,38		+		+	+
Brito	1,29	+	+		+	
Chagas	3,19		+	+		+
Correia	1,79		+	+	+	
Galvão	7,40		+		+	+
Gomes	3,11		+	+	+	
Gouveia	4,28	+			+	+
Jesus	3,90		+	+	+	
Leite	2,51		+	+		+
Lopes	1,58	+		+	+	
Machado	3,11		+	+	+	
Marques	1,90		+	+	+	
Miranda	3,35	+		+	+	
Morais	1,76		+	+	+	
Moura	1,43		+		+	+
Passos	6,15	+	+	+		
Pires	2,18	+	+	+		
Ramos	1,86		+	+	+	
Rocha	1,78		+	+	+	
Santana	2,33		+	+	+	
Soares	1,99	+	+		+	
Torres	3,75		+	+		+

+ apresentam portadores de Hemoglobina S.



V. DISCUSSÃO

A HbS é a mais importante das variantes anormais da HbA e muitas das investigações pioneiras realizadas em genética e bioquímica foram feitas por meio de estudos desta hemoglobina mutante.

Sob o ponto de vista de saúde pública, as doenças falcizantes, que incluem os genótipos SS, SC, SD, S/talassemia β e SS/talassemia α , apresentam grande importância nos países africanos, Jamaica, Estados Unidos e nas comunidades negras distribuídas por países europeus. Esta importância pode ser avaliada pelos resultados obtidos por SCOTT (1970), nos Estados Unidos, que compara a prevalência da anemia falciforme (HbSS) com outras patologias consideradas de importância na saúde pública daquele país. Seus estudos mostraram que 1 entre 500 pessoas negras tem HbSS, enquanto que a relação para Diabetes Mellitus é de 1:2.500, Fibrose Cística 1:2.940, Distrofia Muscular 1:5.000 e Fenilcetonúria 1:10.000.

No Brasil, vários trabalhos com levantamentos clínicos e epidemiológicos sobre doenças falcizantes, realizados regionalmente, demonstram a importância destas patologias em nosso país (RAMALHO, 1976; RAMALHO & BEIGUELMAN, 1977; MARINHO, 1979; HUTZ & SALZANO, 1983 a e b; HUTZ e col., 1983; ZAGO e col., 1983; RUIZ e col., 1986). A Organização Mundial de Saúde, estima que o nascimento anual de homozigotos com HbSS, no Brasil, é de 1.503 crianças, e outras 966 nascem com outras doenças falcizantes, principalmente HbSC e S/talassemia β (WHO, 1984).

Pelos resultados obtidos no presente trabalho, observa-se que 2,1% da nossa população são portadores de HbAS, ou seja, 1 para



cada 47 pessoas analisadas, enquanto que para a HbSS, a proporção é de 1:1.724 (nos negróides é de 1:476). A relação de portadores de HbSS observada está acima da expectativa dos dados obtidos pelo teorema de HARDY-WEINBERG, que fornece uma estimativa de 1:10.000. A relação verificada nesse trabalho pode ser justificada pelo fato de parte das amostras ter sido obtida de ambulatorios. Porém, a população humana não obedece rigidamente as condições para a aplicação de tal teorema: indivíduos racialmente distintos podem habitar um mesmo território, permanecendo contudo relativamente isolados em decorrência de processos culturais sócio-econômicos (SALZANO, 1986).

Em relação à diversidade de genótipos de HbS, foram identificados cinco tipos, classificados a seguir, conforme a sua frequência na amostra analisada: AS, SS, S/talassemia β , e SS/talassemia α . Os primeiros casos de associação da HbS com talassemia β , no Brasil, foram descritos por BOTURÃO & SIMÕES (1954) e uma ampla combinação de genótipos de HbS, tem sido encontrada em trabalhos realizados regionalmente (MARTINS e col., 1965; SALZANO e col., 1968 a e b; RAMOS & PEDREIRA, 1970; ARAUJO, 1971; SILVA, 1981; SALZANO & TONDO, 1982; CULPI & SALZANO, 1984; NAOUM e col., 1984; RUIZ e col., 1986; TAVARES-NETO e col., 1986; SAMPAIO, 1987; NAOUM, 1989). A ocorrência das formas interativas de HbS mostra a intensa miscigenação racial experimentada pela população brasileira e são encontradas com maior frequência em algumas regiões, como o estado de São Paulo, que apresentam grande diversidade de imigrantes na composição de sua população (NAOUM, 1984).

Analisando a distribuição do gene β^0 , nas cidades e unidades da federação, observa-se que a sua distribuição é bastante heterogênea nas amostras geral e caucasóide. A amostra negróide é



bem mais homogênea, especialmente do estado de São Paulo à Bahia, projetando-se para o Piauí e Alagoas. Isoladamente, os estados do Pará e Rio Grande do Norte também apresentam altas frequências de portadores de HbS. Comparando as figuras 1 e 5, observamos que há uma estreita concordância entre os estados com as mais altas prevalências de HbS e as regiões que mantêm focos de malária, de intensidade média, conforme estimativa para o ano de 1980 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1977). Tais regiões apresentaram a malária endêmica até 1950, fato que deve ter contribuído para a melhor adaptação dos portadores do gene β^s , especialmente os indivíduos HbAS, ao longo de sua introdução nos 300 anos de escravidão no Brasil. A primeira evidência de vantagem de portadores de HbS, em relação à malária endêmica, foi verificada no trabalho de BEET (1946), realizado na África do Sul. A correlação entre a frequência de HbS e a presença de malária na África levou ALLISON (1954) a formular a hipótese de que os indivíduos heterozigotos HbAS pudessem ter um mais alto valor adaptativo em regiões em que a malária, principalmente causada pelo *Plasmodium falciparum*, fosse endêmica. Vários trabalhos mostram a concordância entre a distribuição da malária endêmica e a alta frequência de hemoglobinas variantes, especialmente a HbS, talassemias e outras alterações relacionadas aos eritrócitos e representam dados muito importantes para a sustentação da hipótese malária (LIVINGSTONE, 1957-71; ALLISON, 1961-64; RUCKNAGEL & NEEL, 1961; MOTULSKY, 1964; LUZZATTO, 1974-79-81; LUZZATTO & BIENZLE, 1979). A presença da malária endêmica deve ter colaborado para a fixação e dispersão do gene β^s , através dos heterozigotos HbAS, em nosso país, especialmente nas regiões tropicais. Mesmo em regiões onde a malária não ocorre, algumas combinações gênicas ou mesmo outros fatores ambientais podem



determinar o valor adaptativo de portadores do gene β^s , favorecendo a manutenção desse polimorfismo na nossa população.

Devido à contribuição do negro na composição da nossa população, aos movimentos migratórios e à intensa miscigenação racial, o gene β^s se difundiu entre os indivíduos das diversas regiões do nosso país e pode ser encontrado nos mais diferentes componentes populacionais do Brasil. A presença do gene β^s em indivíduos brancos da nossa população, já citada nos trabalhos de COSTA (1949), SILVA (1953) e MELLO e col. (1954), pode ser interpretada pelo processo de sua introdução no Brasil, predominantemente por negros africanos. Porém, outros imigrantes como os italianos da Sicília e árabes (CARAUJO, 1971; NAOUM, 1984; RAMALHO, 1986) além da mistura de genes entre brancos e negros que se intensificou após a abolição, e que não ocorreu da mesma forma em outros locais, como nos Estados Unidos: o negro brasileiro é, no mínimo, duas vezes mais caucasóide que o norte-americano (SALDANHA, 1989).

A análise da distribuição de HbS nas regiões geográficas do Brasil mostra um decréscimo do Norte ao Sul, nas amostras geral e caucasóide (figuras 6 e 7): as regiões Norte e Nordeste apresentam as maiores prevalências, com o dobro da média no Brasil. Os resultados obtidos na amostra geral da região Norte podem ser explicados pela proporção de negróides na amostra estudada (73%) e, nos caucasóides pelo processo de miscigenação, com a contribuição de 25% de genes de origem negróide no estado do Pará (SALZANO, 1986). Embora nessa região predomina o indígena "puro" ou pouco miscigenado (SALDANHA, 1989), com contingente negro muito pequeno, SCHNEIDER & SCHNEIDER (1979) encontraram uma frequência de 12,3% de portadores de HbAS em uma comunidade negróide, relativamente isolada, de



Curiau, a aproximadamente 20 km de Macapá (Amapá). Em relação à região Nordeste, a amostra geral analisada apresenta 64% de indivíduos negróides e a alta prevalência encontrada entre os caucasóides é devida ao intenso processo de mestiçagem, com 80% de casamentos entre os grupos raciais branco e negro (KRIEGER e col., 1965). O estado da Bahia, que apresenta 74% de contribuição de genes negróides na sua população (SALZANO, 1986), mostra as maiores prevalências de portadores de HbS, tanto na amostra geral como nos caucasóides. Outros trabalhos também mostram altas prevalências no estado da Bahia: 3,75% (AZEVEDO e col., 1981); 4,6% (MACHADO, 1958) e 7,41% (RAMOS & PEDREIRA, 1979; AZEVEDO e col., 1980). Em uma amostra negróide, de pescadores de Itaparica (BA), foi encontrada uma prevalência de 18,6% de portadores de HbS (KALMUS, 1957). Em Sibaúma (RN), LIMA e col. (1984), encontramos uma frequência de 10% de portadores de HbS em caucasóides, mas em uma amostra muito pequena. A baixa prevalência de portadores de HbS, observada em Pernambuco, nas amostras geral e caucasóide, deve-se à relativamente pequena contribuição de genes de origem negróide (18%) na população desse estado (SALZANO, 1986) bem como, à baixa prevalência encontrada mesmo entre os negróides pernambucanos analisados. No recenseamento de 1980, o estado de Pernambuco apresentava 4,82% de negros na população (IBGE, 1983).

As regiões Sudeste e Sul apresentam as menores prevalências de portadores de HbS nas amostras geral e caucasóide. Tal fato pode ser explicado pelo tipo de colonização dessas regiões, especialmente da Sul, que apresenta uma menor contribuição do componente negróide na formação de suas populações. Em Santa Catarina e Rio Grande do Sul, a mestiçagem passa para um segundo plano, e a maioria da população formadora é constituída de brancos



"puros" - imigração de açorianos em grupos familiares bem constituídos que asseguraram uma menor miscigenação racial (PRADO JUNIOR, 1973) e a contribuição de genes de origem negróide pode atingir apenas de 3 a 4% (SALZANO, 1986). Porém, na região Sudeste, especialmente nos estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro, o componente negróide é relevante: SILVA (1945a) encontrou uma prevalência de 9,71% de portadores de HbS na amostra geral e 10,37% em negróides do Rio de Janeiro, e em negróides de Minas Gerais, NUMAN-FILHO (1949) encontrou 9,13% e CAMPOS (1968), 11,5%. Como as regiões Sul e Sudeste são as mais desenvolvidas do país, muitos indivíduos caucasóides, porém portadores de genes típicos do grupo negróide, migraram para essas duas regiões e devido ao intenso processo de mestiçagem, difundiram diversos genes, inclusive o gene β^0 . A região Centro-Oeste apresenta prevalências intermediárias em relação às verificadas nas outras regiões. Movimentos migratórios levaram grande contingente de sulistas e de nordestinos para as atividades de agricultura e pecuária dessa região e em especial para Brasília (DF), após 1960.

O grupo negróide apresenta prevalências de portadores de HbS sempre mais altas do que no caucasóide e a sua distribuição é relativamente homogênea em todas as regiões geográficas do Brasil, variando de 4,04 a 5,54%. Embora a mistura de genes entre os diversos grupos raciais ocorra de maneira bastante intensa no nosso país, tais resultados podem indicar um certo isolamento dos negróides, dificultando uma maior troca de genes com os outros grupos componentes da nossa população. Os fatores responsáveis por esse isolamento podem ser culturais, sócio-econômicos e preconceito racial. O crescimento populacional e a miscigenação dos descendentes negros africanos ocorreu a despeito da discriminação que sofreram e



sofrem aqui. Por mais que se tente não há como negar a presença de preconceito racial no país: prova maior é a existência de uma norma para coibi-lo - Lei 1.390 de 03/07/1961, conhecida como " Lei Afonso Arinos " (SALZANO, 1986).

A composição racial das populações atuais, das regiões brasileiras, depende da história da nossa colonização e desenvolvimento e pode ser resumida no seguinte quadro geral: o caucasóide, distribui-se predominantemente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Nestas duas últimas ocorre também um forte componente negro que cresce nos sentidos Oeste-Leste e Sul- Norte. Em territórios de colonização inicialmente portuguesa, de parte da região Sudeste e Bahia, os negróides representam parcelas das mais expressivas das populações. Na região Norte, predomina o indígena "puro" ou pouco miscigenado, o que determinou a formação em áreas limítrofes, especialmente na região Centro-Oeste, de populações mestiças díbridas de mamelucos (índios e brancos). No Nordeste aparece uma população de constituição triíbrida (índio-branco-negro). Em regiões litorâneas do Nordeste e do estado do Pará são encontrados aleatoriamente alguns grupos díbridos entre negros e índios, os cafuzos (SALZANO & FREIRE-MAIA, 1970; SALZANO, 1986; SALDANHA, 1989).

A HbSS é a forma mais grave das doenças falcizantes. O estado heterozigoto (HbAS) foi o mais prevalente neste trabalho e alguns estudos mostram que os indivíduos AS não diferem dos normais (AA) quanto à mortalidade, desenvolvimento somático e sexual, presença de hematúria e potencial reprodutivo (SALZANO e col., 1973; ASHCROFT & DESAI, 1976; KRAMER e col., 1978; BRITO e col., 1985). Outros trabalhos mostram que o indivíduo AS pode ser considerado como um enfermo em potencial (MARINHO, 1979) e apresentam maior



incidência de hematúria, embolia pulmonar (BEUTLER, 1983), infarto esplênico em altitudes (LANE & GITHENS, 1985) e necrose papilar renal (SCHLITT & KEITEL, 1960; HARROW e col., 1963). Frequências mais altas de portadores de HbAS em negróides, com tuberculose pulmonar, indicam uma possível associação entre o traço falciforme e a tuberculose pulmonar (CRAMALHO & BEIGUELMAN, 1977).

Poucos são os estudos realizados no Brasil que relacionam a prevalência de portadores de HbS e a faixa etária. TONDO & SALZANO (1982) não encontraram associação entre a prevalência de indivíduos HbAS e a idade, em uma amostra negróide de Porto Alegre (RS) e SAMPAIO, (1987) encontrou maior prevalência em menores de 10 anos e menor prevalência em indivíduos mais idosos (mais de 50 anos).

Na amostra analisada no presente trabalho, foram encontrados portadores de HbSS apenas em indivíduos mais jovens (0-10 anos), mostrando que esse genótipo tem efeito deletério e pode causar a morte precoce de seus portadores. Os indivíduos com as formas interativas S/α talassemia β que apresentam manifestações hematológicas semelhantes às dos portadores de talassemia β homozigota, foram encontrados em praticamente todas as faixas etárias consideradas. As amostras pequenas, de indivíduos de algumas faixas etárias, especialmente nas dos mais jovens (0-10 anos) e dos mais idosos (mais de 50 anos), não permitem uma melhor análise dos dados obtidos. Verifica-se, porém, um decréscimo de portadores de HbS com o aumento da idade, nas amostras geral e negróide das regiões Nordeste e Centro-Oeste e na amostra negróide da região Norte, enquanto que nas amostras geral, caucasóide e negróide da região Sudeste, a distribuição é relativamente homogênea em todas as idades. Tais observações podem sugerir que os indivíduos HbAS, podem sofrer os efeitos deletérios da HbS em condições menos



eficientes de alimentação e saúde, o que não ocorre em condições mais satisfatórias, provavelmente encontradas na região Sudeste. As informações obtidas ainda são insuficientes para aceitar qualquer tipo de desvantagem nos indivíduos portadores de HbAS e sugerem a realização de estudos adicionais, relacionados às faixas etárias nas regiões do Brasil.

A história de adoção do nome familiar pelos escravos da Bahia mostra que entre os séculos XVIII e XIX, aproximadamente 90% dos negros livres não tinham sobrenomes; entre a minoria com sobrenome, 44% no século XVIII e 60% no século XIX adotaram sobrenomes religiosos (TAVARES-NETO & AZEVEDO, 1977).

O produto de cruzamentos raciais através de diversas gerações mostra que o indivíduo negro, do sexo masculino, pode acumular vários genes característicos de branco, para ser fenotipicamente classificado como branco, mas não há nenhum meio comumente utilizado para mudar sobrenomes. Doadores de sangue, de cor branca, que apresentam sobrenome religioso, na Bahia, têm frequências de genes do grupo sanguíneo ABO que são mais próximos dos negróides do que aqueles de brancos com sobrenomes convencionais. O sobrenome religioso entre indivíduos de cor branca e do sexo masculino, na Bahia, é um forte indicador de ancestral negro, que é o fenótipo racial (TAVARES-NETO & AZEVEDO, 1978).

A tabela 31 mostra a relação entre o número de sobrenomes de portadores de HbS e o total de sobrenomes da amostra de cada região. A relação encontrada na região Nordeste evidencia o intenso processo de mestiçagem verificado nessa região; os dados das regiões Sudeste e Sul refletem a menor proporção de casamentos entre os grupos raciais formadores. A maior frequência de portadores do gene β^S em indivíduos com sobrenomes de origem ibérica (69,36%) mostra



que a miscigenação entre os portugueses e descendentes com os negros africanos foi bastante intensa, além do que muitos negros, após a abolição da escravidão, adotaram o sobrenome do "senhor", como forma de gratidão.

Os sobrenomes Silva, Santos, Souza e Oliveira são muito frequentes em várias populações portuguesas, enquanto que os sobrenomes Jesus, Santana, Nascimento e Conceição ocorrem com alta frequência somente no Brasil. Em um estudo realizado na Bahia, TAVARES-NETO & AZEVEDO, (1977), encontraram 38% de sobrenomes religiosos e deles, cinco (Santos, Jesus, Santana, Nascimento e Conceição) ocorrem em 31% da amostra que apresenta 50 sobrenomes religiosos. Comparando os dados obtidos por TAVARES-NETO & AZEVEDO (1977), com os desse trabalho observa-se que o sobrenome Santos apresenta portadores de HbS em todas as cinco regiões geográficas estudadas; Cruz e Nascimento em quatro regiões; Anjos, Batista, Bonfim, Chagas, Jesus, Passos, Ramos e Santana em três; Amor Divino, Anunciação, Assis, Assunção, Bispo, Carmo, Conceição, Evangelista, Paixão, Ressurreição, Rosário, Sacramento, Socorro, Trindade e Xavier, em pelo menos uma.

Esse é o primeiro estudo que visa mapear a distribuição do gene β^s no Brasil, de uma maneira global, relacionando a sua prevalência regional, grupos raciais, malária e a história da colonização do nosso país. Outros trabalhos poderão adicionar dados valiosos para a melhor compreensão da natureza e da história do gene β^s na nossa população, incluindo o mapeamento de DNA. Com a utilização da tecnologia molecular poderemos estabelecer a relação da origem africana do gene β^s e a sua distribuição nas diferentes regiões do Brasil.



VI. RESUMO E CONCLUSÕES

Foram estudadas amostras de sangue de 67.667 indivíduos, procedentes de 48 cidades brasileiras, distribuídas em 15 estados e Distrito Federal, para verificar a distribuição do gene β^s entre os habitantes do Brasil. As amostras eram provenientes de bancos de sangue, ambulatórios, escolas, creches, tiro de guerra e postos de saúde. Para fins de análise, os indivíduos foram divididos em grupos, de acordo com a idade e características raciais, sendo 50.708 classificados como caucasóides e 16.959 como negróides, incluindo na última categoria os mulatos claros e escuros.

As amostras de sangue foram estudadas de acordo com o protocolo metodológico do Centro de Referência de Hemoglobinas, sendo submetidas, inicialmente, ao teste seletivo de eletroforese em gel de ágar-amido, pH alcalino. Os processos seletivos favoreceram a triagem dos casos positivos para os exames complementares de caracterização dos diversos genótipos de portadores de HbS, como: eletroforeses qualitativa e quantitativa em acetato de celulose e pH alcalino, eletroforese em ágar-fosfato e pH ácido, dosagens das frações de HbA₂, Hb Fetal e HbS, teste de falcização e pesquisa citológica de corpos de HbH.

Foram detectados 1.492 portadores do gene β^s (2,2%), distribuídos em cinco genótipos diferentes: AS, SS, SC, S/talassemia β e SS/talassemia α . De uma maneira geral, o gene β^s é mais freqüente entre os negróides (5,16%) do que entre os caucasóides (1,22%) e essa relação é observada em 46 das 48 cidades estudadas.

A análise da distribuição geográfica do gene β^s na amostra geral analisada revelou que a sua freqüência é maior nas



regiões Norte (4,49%) e Nordeste (4,05%), intermediária na Centro-Oeste (3,11%) e menor nas regiões Sul e Sudeste (ambas com 1,87%). Essas diferenças são estatisticamente significativas quando se compara as regiões Norte com Sudeste e Sul; Nordeste com Centro-Oeste, Sudeste e Sul; Centro-Oeste com Sudeste. Considerando o grupo negroíde, observa-se que a distribuição de portadores de HbS é relativamente homogênea em todas as regiões analisadas: Norte (5,14%), Nordeste (5,13%), Centro-Oeste (4,04%), Sudeste (5,54%) e Sul (4,53%). A presença do gene β^s no grupo caucasóide é mais freqüente nas populações das regiões Norte (2,80%) e Nordeste (2,18%), intermediária na Centro-Oeste (1,85%) e menos freqüente na Sul (1,18%) e Sudeste (1,12%), seguindo o mesmo padrão de distribuição verificada na amostra geral.

A distribuição regional heterogênea do gene β^s em nossa população se deve a dois fatores básicos, como a sua introdução predominantemente por negros africanos em regiões específicas, durante a nossa colonização, e os processos de miscigenação racial que ocorreram com intensidades variáveis nas diversas regiões do país. A malária pode ter contribuído para a fixação de indivíduos portadores de HbAS em certas regiões, havendo uma estreita concordância entre as mais altas prevalências de portadores do gene β^s e as regiões que apresentaram a malária endêmica até 1950. Tal fato deve ter contribuído para a melhor adaptação dos indivíduos heterozigotos HbAS. Outros fatores genéticos e ambientais podem ter colaborado para determinar o valor adaptativo de portadores do gene β^s , favorecendo a manutenção desse polimorfismo na nossa população.

Todos os casos de HbSS foram encontrados em indivíduos na faixa de 0 a 10 anos de idade. Na região Sudeste, a distribuição de portadores de HbS é relativamente homogênea nas diversas faixas



etárias dos grupos estudados. Nas amostras geral e negróide das regiões Nordeste e Centro-Oeste e na amostra negróide da região Norte, verifica-se uma diminuição de prevalência do gene β^s , com o aumento da idade. Esse decréscimo encontrado entre os indivíduos mais idosos das regiões menos desenvolvidas do Brasil sugere que outros fatores, como a miséria social e econômica, podem contribuir para a morbidade e mortalidade dos indivíduos com a HbAS, determinando os efeitos deletérios do gene β^s , nos heterozigotos. Porém, os dados ainda são insuficientes para qualquer conclusão neste sentido.

A relação entre a origem de sobrenomes e os portadores de HbS, mostra que o gene β^s é muito comum entre os indivíduos de origem ibérica (69,36%), seguindo os de origem religiosa (11,78%), itálica (10,43%) e outras origens (8,42%). Tais dados mostram que a miscigenação entre os portugueses e seus descendentes com os negros africanos foi muito intensa. Outro resultado importante é que os portadores do gene β^s com sobrenomes de origem religiosa são mais frequentes na região Nordeste do que nas outras regiões. A ocorrência de sobrenomes de origem itálica em portadores do gene β^s , por um lado se deve ao processo de miscigenação racial e, por outro, pela sua introdução em nosso país por negros africanos e imigrantes provenientes do sul da Itália.

Finalmente, sugerimos a realização de outros trabalhos com estes tipos de comparações, incluindo o mapeamento de DNA, para o estabelecimento da relação entre o gene β^s nas diversas regiões do Brasil com a sua origem africana.



VII. SUMMARY AND CONCLUSIONS

This is a study of blood samples of 67,667 individuals from 48 Brazilian towns located in the 15 States and the Federal District to verify the β^s gene distribution among the inhabitants of Brazil. The samples came from blood banks, clinics, schools, day nurseries, military training schools and ambulatories. For analytical purposes, the individuals were grouped according to age and racial characteristics. 50,708 persons were classified as Caucasoid and 16,959 as Negroids, the latter category including the light and dark mulattoes.

The blood samples were studied according to the methodological protocol of the Hemoglobin Reference Center, being firstly submitted to the electrophoresis in gel of agar-starch, alkaline pH. The selective processes favored the choice of the positive cases for the complementary characterization exams of the several genotypes of HbS carriers such as: qualitative and quantitative electrophoresis in cellulose acetate, alkaline pH, agar-phosphate electrophoresis, acid pH, dosages of HbA₂ fractions, Hb Fetal and HbS, sickling and citological research of HbH bodies.

1,492 carriers of β^s gene distributed among five different genotypes were detected: AS, SS, SC, S/ β -thalassemia and SS/ α -thalassemia. In general, the β^s gene is more frequent among Negroids (5.16%) than among Caucasoids (1.22%) and this relationship is observed in 46 of the 48 towns studied.

The analysis of the geographic distribution of the β^s gene in the general sample analyzed showed that its frequency is higher in the northern (4.49%) and northeastern (4.05%) regions,



intermediate in the midwest (3.11%) and lower in the south and southeast (both with 1.87%). These differences are statistically significant when the north is compared with the southeast and south; northeast with midwest, southeast and south; midwest with southeast. Taking the Negroid group into consideration, it is observed that the distribution of HbS carriers is relatively homogeneous in all regions analyzed: north (5.14%), northeast (5.13%), midwest (4.04%), southeast (5.54%) and south (4.53%). The presence of the β^s gene in the Caucasoid group is more frequent in the populations of the north (2.80%) and northeast (2.18%), intermediate in the midwest (1.85%) and less frequent in the south (1.18%) and southeast (1.12%), following the same distribution pattern verified in the general sample.

The heterogeneous regional distribution of the β^s gene in our population is due to two basic factors: its introduction, mainly by African Negroes, in specific regions, during our colonization, and to the processes of racial miscigenation, which occurred with variable intensities in the several regions of the country. Malaria may have contributed to the fixation of individuals, carriers of HbAS in some regions, there being a narrow coincidence among the highest prevalences of carriers of the β^s gene and the regions which presented endemic malaria up to 1950. This fact should have contributed for the better adaptation of individuals, carriers of HbS, specially the heterozygotes HbAS. Other genetic and environmental factors may have contributed to determine the adaptative value of carriers of β^s gene, favoring the maintenance of this polymorphism in our population.

All cases of HbSS were found in individuals 0 to 10 years old. In the southeastern region the distribution of carriers of HbS



is relatively homogeneous in the several age groups studied. In general, in the Negroid samples of the northeast and midwest regions and in the Negroid sample of the north region a decrease in the prevalence of the β^s gene is verified with the age increase. This decrease found among older individuals in the less developed regions of Brazil suggests that other factors, such as social and economical poverty can contribute to the morbidity and mortality of the individuals with HbAS, determining the negative effects of the β^s gene in the heterozygotes. However, the data are still insufficient for any conclusion in this sense.

The relationship between the surnames and HbS carriers shows that the gene β^s is very common among individuals of Iberian origin (69.36%), followed by those of religious origin (11.78%), Italic (10.43%) and other origins (8.42%). These data show that miscigenation between the Portuguese and their descendents with the African Negroes was very intense. Another important result is that the HbS carriers with surnames of religious origin are more frequent in the northeast than in the other regions. The occurrence of surnames of Italic origin in HbS carriers, on one hand, is due to the process of racial miscigenation and, on the other hand, to its introduction in our country by African Negroes and immigrants coming from the south of Italy.

Finally, it is further suggested the development of other works with these kinds of comparisons, including the mapping of DNA, for the establishment of the relationship between the β^s gene in the several Brazilian regions with African origin.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAS, M. Panorama geográfico do Brasil - Aspectos físicos, humanos e econômicos. São Paulo, Ed. Moderna, 1982. p.112-122.
- ALLISON, A.C. Protection afforded by sickle - cell trait against subtertian malarial infection. Br. Med. J., 1: 290-294, 1954.
- ALLISON, A.C. Genetic factors in resistance to malaria. Ann. N.Y. Acad. Sci., 91: 710-729, 1961.
- ALLISON, A.C. Polymorphism and natural selection in human populations. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 29: 137-149, 1964.
- ALPERIN, J.B.; DOW, P.A. & PETTEWAY, M.B. Hemoglobin A₂ levels in health and various hematologic disorders. Am. J. Clin. Pathol., 67: 219-227, 1977.
- ANDRADE, J.M. & AMATO, L. Considerações sobre a incidência da siklemia em São Paulo. Boletim do Departamento de Cultura Científica - SP, 5: 37-42, 1946.
- ANTONARAKIS, S.E.; BOEHM, C.D.; SERJEANT, G.R.; THEISEN, C.E; DOVER, G.J. & KAZAZIAN, H.H.Jr. Origin of the β^S globin gene in blacks: the contribution of recurrent mutation and/or gene conversion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 853-856, 1984.



ARAUJO, J.T. Hemoglobinas anormais em São Paulo. Métodos de estudo. Incidência. J. Bras. Med., 9: 1264-1283, 1965.

ARAUJO, J.T. Geographical distribution and incidence of hemoglobin variants in Brasil - In: INTER-AMERICANA SYMPOSIUM ON HEMOGLOBINS, 1°, Caracas, 1969. Genetic, Functional, and Physical Studies of Hemoglobins. Basel, Karger, 1971. p.26-31.

ARNONE, A. X-ray diffraction study of binding of 2-3 diphosphoglycerate to human deoxyhaemoglobin. Nature, 237: 146-149, 1972.

ASHCROFT, M.T. & DESAI, P. Mortality and morbidity in Jamaica adults with sickle-cell trait and with normal hemoglobin followed up for twelve years. Lancet, 9: 784-786, 1976.

AYRES, M.; SALZANO, F.M.; HELENA, M.; FRANCO, L.P. & BARROS, R.M.S. The association of blood groups, A.B.H. secretion, haptoglobins and hemoglobins with filariasis. Hum. Hered., 26: 105-109, 1976.

AZEVEDO, A.P. Anemia drepanocítica. O Hospital, 2: 1181-1191, 1935.

AZEVEDO, E.S.; ALVES, A.F.P.; SILVA, M.C.B.O.; SOUZA, M.G.F.; LIMA, M.V.M.D. & AZEVEDO, W.C. Distribution of abnormal hemoglobins and glucose-6-phosphate-dehydrogenase variants in 1200 school children of Bahia, Brazil. Am. J. Phys. Anthropol., 53: 509-512, 1960.



AZEVEDO, E.S.; SILVA, K.M.C.; SILVA, M.C.B.O.; LIMA, A.M.V.M.;
FORTUNA, C.M.M. & SANTOS, M.G. Estudos genéticos e
antropológicos na ilha de Itaparica, Bahia. Ci. e Cult., 33
(suppl.): 702, 1981.

BAGLIONI, C. The fusion of two peptide chains in hemoglobin Lepore
and its interpretation as genetic deletion. Proc. Natl. Acad.
Sci. USA, 48: 1880-1886, 1962.

BALLAS, S.K.; LEWIS, C.N.; NOONE, A.M.; KRASNOW, S.H.;
KAMARULZAMAN, E.J. & BURKA, E.R. Clinical hematological and
biochemical features of HbSC disease. Am. J. Hematol., 13:
37-51, 1982.

BANK, A. Genetic defects in the thalassemias. Curr. Top. Hematol.,
5: 1-23, 1985.

BANK, A.; MEARS, J.C. & RAMIREZ, F. Disorders of human hemoglobin.
Science, 207: 786-800, 1980.

BARELLE, F.E.; SHOULDERS, C.C. & PROUDFOOT, N.J. The primary
structure of human ϵ -globin gene. Cell, 21: 621-625, 1980.

BARG, R.; BARTON, P.; CAINE, A.; CLEMENTS, R.L.; FERGUSON-SMITH,
M.A.; MALCOLM, S.; MORRISON, N. & MURPHY, C.S. Regional
localization of the human α -globin gene to the short arm of
chromosome 16 (16 p12 pter) using both somatic cell hybrids
and "in situ" hybridization. Cytogenet. Cell Genet., 32:
252-253, 1982.



BARNHART, M.I.; HENRY, R.L. & LUSHER, S.M. Sickle cell. Michigan, USA, Scope, 1976. 98 p.

BARTON, P.; MALCOLM, S.; MURPHY, C. & FERGUSON-SMITH, M.A.
Localization of the human α -globin gene cluster to the short arm of chromosome 16 (p12 pter) by hibridization "in situ". J. Mol. Biol., 156: 269-278, 1982.

BEET, E.A. Sickle cell disease in the Balovale district of Northern Rhodesia. East. Afr. Med. J., 23: 75-86, 1946.

BENESCH, R.; BENESCH, R.E. & YU, C.I. Reciprocal binding of oxygen and diphosphoglycerate by human hemoglobin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 59: 526-532, 1968.

BERTLES, J.F. The occurrence and significance of fetal hemoglobins. In: GORDON, A.S. (ed). Regulation of hematopoiesis. Appleton, Century - Crofts, 1970. p. 315-338.

BETKE, K.; MARTI, H.R. & SCHLIGHT, I. Estimation of small percentages of foetal haemoglobin. Nature, 184: 1877-1878, 1959.

BLEUTER, E. The sickle cell diseases and related disorders. In: WILLIAMS, W.J.; BEUTLER, E.; ERSLEV, A.J. & LICHTMAN, M.A. (eds). Hematology. New York, Mc Graw Hill, 1983. p. 583-609.

BLAKE, C.C.F. Exons encode protein functional units. Nature, 277: 598, 1979.



BOOKCHIN, R.M.; NAGEL, R.L. & BALAZS, T. Role of hybrid tetramer formation in gelation of hemoglobin S. *Nature*, 256: 667-668, 1975.

BOTURÃO, E. Incidência da drepanocitose na Santa Casa de Santos. *Seara Med.*, 6: 447-449, 1951.

BOTURÃO, E. & SIMÕES, B.C. Doença microdrepanocítica ou doença de Silvestroni. *Med. Cir. Farm.*, 216: 155-164, 1954.

BOUSSIOS, T. & BERTLES, J.F. Simultaneous expression of globin gene for embryonic and adult hemoglobins during mammalian ontogeny. *Science*, 218: 1225-1227, 1982.

BRITO, M.M.S.; ALVES, A.F.R. & RABELO, M.M. Alterações do desenvolvimento somático e sexual na anemia falciforme (SS) e traço falcêmico (AS). *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 29: 111-114, 1985.

BUSCH, H.; RAMACHANDRA, R.; ROTHBLUM, L. & CHOI, Y.C. Sn RNA's, Sn RNP's and RNA processing. *Annu. Rev. Biochem.*, 51: 617-654, 1982.

CALMON, P. Storia della civiltà brasiliana. Rio de Janeiro, Instituto Italo-Brasiliiano di alta cultura, 1939. 317 p.

CAMPOS, J.O. Hemoglobinas anormais em 1000 pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, Faculdade de Medicina-UFMG, 1968. 57 p.
/Tese-Doutorado/



CASTRO, A.S. A anemia de hemátias falciformes. J. Ped., 1: 427-445,

1934. *Rev. Bras. Pediatr.*, 13: 70-80, 1949.

CHARACHE, S. Hemoglobins with altered oxygen affinity. Clin.

Haematol., 3: 357-381, 1974. *Rev. Med. Paraná*, 4: 165-168, 1970.

CHERNOFF, A.I.; FISCHER, B.; HARRIS, J.W.; ITANO, H.A.; KAPLAN, E.;

SINGER, K. & NEEL, J.V. A system of nomenclature for the varieties of human hemoglobin. Science, 118: 116-117, 1953. *Rev. Bras. Patol. Clin.*, 10: 23-28, 1974.

CLEGG, J.B. & WEATHERALL, D.J. Molecular basis of thalassemia. Br.

Med. Bull, 32: 262-269, 1976. *Rev. Bras. Patol. Clin.*, 10: 23-28, 1974.

CLEGG, J.B.; WEATHERALL, D.J. & MILNER, P.F. Haemoglobin Constant

Spring - A chain termination mutant? Nature, 243: 337-340, 1971. *Rev. Bras. Patol. Clin.*, 10: 23-28, 1974.

COLLETA, M.; HOFRICHTER, J.; FERRONE, F. & EATON, W.A. Kinetics in

single red cells. Nature, 300: 194-197, 1982. *Rev. Bras. Patol. Clin.*, 10: 23-28, 1974.

COLLINS, F.S. & WEISSMAN, S.M. The molecular genetics of human

hemoglobin. Prog. Nucleic. Acid Res. Mol. Biol., 31: 315-462, 1984. *Rev. Bras. Patol. Clin.*, 10: 23-28, 1974.

COOPER, M.R.; KRAUS, A.P.; FELTS, J.H.; RAMSEUR, W.L.; MEYERS, R. &

KRAUS, L.M. A third case of hemoglobin Memphis/sickle cell disease. Am. J. Med., 55: 535-541, 1973. *Rev. Bras. Patol. Clin.*, 10: 23-28, 1974.



COSTA, A. Anemia e hemátias falciformes em uma criança aparentemente branca. J. Pediatr., 15: 70-86, 1949.

COSTA, S.O.P.; PASQUINI, R.; FURTADO, V.P. & MOTA, C.C.S. Contribuição ao estudo do índice de drepanocitose. Rev. Med. Paraná, 4: 185-192, 1958.

COSTA JUNIOR, D. & BORBOREMA, R.D.P. Hemoglobinopatias. Estudos realizados em pacientes do Hospital dos Servidores do Estado do Pará. Rev. Bras. Patol. Clín., 10: 25-28, 1974.

CRAIK, C.S.; BUCHMAN, S.R. & BEYCHOK, S. Characterization of globin domains: heme binding to the central exon product. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 1384-1388, 1980.

CULPI, L. & SALZANO, F.M. Migration, genetic markers and race admixture in Curitiba, Brazil. J. Biosoc. Sci., 16: 127-135, 1984.

DACIE, J.V.; GRIMES, A.J.; MEISLER, A.; STEIGOLD, L.; HEMSTED, E.H.; BEAVEN, G.H. & WHITE, J.C. Hereditary Heinz body anaemia. A report of studies of five patients with mild anaemia. Br. J. Haemat., 10: 388-390, 1964.

DALAND, G.A. & CASTLE, W.B. A simple and rapid method for demonstrating sickling of the red blood cells: the use of reducing agents. J. Lab. Clin. Med., 33: 1082-1088, 1948.



DEAN, J. & SCHECHTER, A.N. Sickle-cell anemia: molecular and cellular basis of therapeutic approaches. N. Engl. J. Med, 299: 752-763, 804-811, 863-870, 1978.

DEISSEROTH, A.; NIENHUIS, A.; LAWRENCE, J.; GILES, R.; TURNER, P. & RUDDLE, F.H. Chromosomal localization of human β -globin gene on human chromosome 11 in somatic cell hybrids. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75: 1456-1460, 1978.

DEISSEROTH, A.; NIENHUIS, A.; TURNER, P.; VELEZ, R.; ANDERSON, W.F.; RUDDLE, F.; LAURENCE, J.; CREAGAN, R. & KUCHERLAPATI, R. Localization of the human alpha-globin structural gene to chromosome 16 in somatic cell hybrids by molecular hybridization assay. Cell, 12: 205-218, 1977.

DIEGUES JUNIOR, M. Imigração, urbanização e industrialização. Rio de Janeiro, Centro Brasileiro de Pesquisas Educacionais - Instituto Nacional de Estudos Pedagógicos (MEC), 1964. 385 p.

DIEGUES JUNIOR, M. Etnias & culturas no Brasil. Rio de Janeiro, Biblioteca do Exército Editora, 1980, 208 p.

DOTY, P. Proteins. Sci. Am., 197: 173-184, 1957.

EATON, W.A. The relationship between coding sequences and functions in haemoglobin. Nature, 284: 183-185, 1980.

EDELSTEIN, S.J. The sickled cell: from myths to molecules. London, England, Harvard University Press, 1986. p. 24-43.



EMBURY, S.H.; DOZY, A.M. & MILLER, J. Concurrent sickle-cell anemia and α -thalassemia: effect on severity of anemia. N. Eng. J. Med., 306: 270-274, 1982

FABRY, M.E. & NAGEL, R.L. Heterogeneity of red cells in the sickler: a characteristic with practical clinical and pathophysiological implications. Blood Cells, 8: 9-15, 1982.

FLEISS, J.L. Statistical methods for rates and proportions. New York, John Wiley & Sons, 1981. pg 138.

FLEURY, M.K. & LIMA, J.C.S. Resultados de um programa preventivo para hemoglobinopatias na cidade do Rio de Janeiro. Rev. Bras. Pat. Clin., 2: 42-46, 1989.

FORGET, B.G. Nucleotide sequence of human β -globin messenger RNA. Hemoglobin, 1: 879-881, 1977.

FRIEDMAN, M.J. Erythrocytic mechanism of sickle cell resistance to malaria. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75: 1994-1997, 1978.

FRIMM, C.E. A drepanocitose. Clínica e patologia drepanocítica e da drepanocitemia. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1974. 212 p. /Tese-Doutorado/

FRITSCH, E.F.; LAWN, R.M. & MANIATIS, T. Molecular cloning and characterization of human β -like globin gene cluster. Cell, 19: 959-972, 1980.



GELPI, A.P. Migrant populations and the diffusion of the sickle-cell gene. *Ann. Intern. Med.*, 79: 258-264, 1973.

GILMAN, J.G. & HUISMAN, T.H.J. Two independent factors in the β -globin gene cluster are associated with $\alpha\gamma$ levels in the HbF of SS patients. *Blood*, 64: 452-457, 1984.

GO, M. Correlation of DNA exonic regions with protein structural units in haemoglobin. *Nature*, 291: 90-92, 1981.

GOLDBERG, M.F. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 71: 649-665, 1971.

GOLDSTEIN, A.; ARONOW, L. & KALMAN, S.M. Principles of drug action - The basis of pharmacology. New York, Harper & Row Publishers, 1969. p. 429-475.

HADLEY, T.; SAUL, A.; LAMONT, G.; HUDSON, D.E.; MILLER, L.H. & KIDSON, C. Resistance of Melanesian elliptocytes (ovalocytes) to invasion by *Plasmodium knowlesi* and *Plasmodium falciparum* malaria parasites "in vitro". *J. Clin. Invest.*, 71: 780-782, 1983.

HARROW, B.R.; SLOANE, J.A. & LIEBMAN, N.C. Roentgenologic demonstration of renal papillary necrosis in sickle-cell trait. *N. Engl. J. Med.*, 268: 969-976, 1963.



- HECHT, F.; JONES, R.T. & KOLER, R.D. Newborns infants with Hb Portland 1 an indicator of alpha chain deficiency. *Ann. Hum. Genet.*, 31: 215-218, 1967.
- HELLER, P. Hemoglobinopathic dysfunction of the red cell. *Am. J. Med.*, 41: 799-802, 1968.
- HELLER, P. & HONIG, G.R. Sickle cell disorders and their clinical implications. *Surg. Am.*, 6: 41-59, 1974.
- HERMETO, A. & PENA SOBRINHO, O. A incidência da drepanocitemia (sickle-cell trait) em Belo Horizonte. *Arq. Inst. Quím. Biol. Est. Minas Gerais*, 1: 121-123, 1945.
- HONIG, G.R. & ADAMS III, J.G. Human hemoglobin genetics. Wien, Springer-Verlag, 1986. 452 p.
- HORTON, B.F.; THOMPSON, R.B.; DOZY, A.M.; NECHTMAN, C.M.; NICHOLS, E. & HUISMAN, T.H.J. Inhomogeneity of hemoglobin. VI. The minor hemoglobins of cord blood. *Blood*, 20: 302-313, 1962.
- HUEHNS, E.R.; HECHT, F.; KEIL, J.V. & MOTULSKY, A.G. Developmental hemoglobin anomalies in a chromosomal triplication: D₁ trisomy syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 51: 89-97, 1964.
- HUISMAN, T.H.J. The human fetal hemoglobins. *Tex. Rep. Biol. Med.*, 40: 29-42, 1981.



HUISMAN, T.H.J.; WRIGHTSTONE, R.N.; WILSON, J.B.; SCHROEDER, W.A. &

KENDALL, A.G. Hemoglobin Kenya, the product of fusion of γ and β polypeptide chains. Arch. Biochem. Biophys., 153: 850-853, 1972.

HUTZ, M.H. História natural da anemia falciforme em pacientes da região metropolitana do Rio de Janeiro. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1981. 280 p. /Tese-Doutorado/

HUTZ, M.H. & SALZANO, F.M. Fecundidade em uma amostra brasileira de mulheres com anemia falciforme. AMB, 29: 66-68, 1983a.

HUTZ, M.H. & SALZANO, F.M. Sick cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil: demographic, clinical and laboratory data. Braz. J. Med. Biol. Res., 16: 219-226, 1983b.

HUTZ, M.H.; SALZANO, F.M. & ADAMS, J. HbF levels, longevity of homozygotes and clinical course of sickle cell anemia in Brazil. Am. J. Med. Genet., 14: 669-676, 1983.

IBGE - IX Recenseamento geral do Brasil, 1980. Vol. 1, Tomo 4, N°1, Rio de Janeiro, 1983. p.34.

JEFFREYS, A.J. & FLAVELL, R.A. The rabbit β -globin gene contains a large insert in the coding sequence. Cell, 12: 1097-1108, 1977.



- JOISHY, S.K.; GRINER, P.F. & ROWLEY, P.T. Sickie β -thalassemia: identical twins differing in severity implicate nongenetic factors influencing course. *Am. J. Hematol.*, 1: 23-33, 1976.
- KALMUS, H. Defective colour vision, PTC tasting and drepanocytosis in samples from fifteen brazilian populations. *Ann. Hum. Genet.*, 21: 313-317, 1957.
- LAIN, R.H.; EFSTRATIADIS, A.; O'CONNELL, C. & HADJIAS, T. The
- KAN, Y.M. & DOZY, A.M. Polymorphism of DNA sequence adjacent to the human β -globin structural gene: relationship to sickle mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75: 5631-5635, 1978.
- LEBO, R.V.; CASANO, A.; BURKHART-SCHULTZ, K.; DOZY, A.M.; YU, L.C.
- KILMARTIN, J.V. Interaction of haemoglobin with protons, CO_2 and 2-3 diphosphoglycerate. *Br. Med. Bull.*, 32: 209-212, 1976.
- enzyme analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76: 5004-5006.
- KRAMER, M.S.; ROOKS, Y. & PEARSON, H.A. Growth and development in children with sickle-cell trait. *N. Eng. J. Med.*, 299: 686-689, 1978.
- LEIB, H. & CASEY, R. Human haemoglobin. In: LEIBMAN, H. & HARTMAN, R.G. (eds), *Man's haemoglobin*. Amsterdam, North
- KRIEGER, H.; MORTON, N.E.; MI, M.P.; AZEVEDO, E.; FREIRE-MAIA, A. & YASUDA, N. Racial admixture in North-eastern Brazil. *Ann. Hum. Genet.*, 29: 113-125, 1965.
- LEIBMAN, R.G. (ed), *Man's haemoglobin*. Amsterdam, North Holland Publ., 1974. 478 p.
- LABIE, D.; PAGNIER, J.; LAPOUMÉROULIE, C.; ROUABHI, F.; WAJCMAN, H. & NAGEL, R.L. Common haplotype dependency of high $\alpha\gamma$ and HbF expression in β -thalassemia and sickle cell anemia. *Blood*, 64 (suppl.): 1, 50a, 1984.



- LANE, P.A. & GITHENS, J.H. Sickle-cell syndrome at mountain altitudes in sickle-cell trait - its occurrence in nonblack persons. *JAMA*, 253: 2251-2254, 1985.
- LAUER, J.; SHEN, C.K.J. & MANIATIS, T. The chromosomal arrangement of human α -like globin genes. *Cell*, 18: 119-130, 1980.
- LAWN, R.M.; EFSTRATIADIS, A.; O'CONNELL, C. & MANIATIS, T. The nucleotide sequence of the human β -globin gene. *Cell*, 21: 647-651, 1980.
- LEBO, R.V.; CARRANO, A.; BURKHART-SCHULTZ, K.; DOZY, A.M.; YU, L.C. & KAN, Y.W. Assignment of human β , γ and δ globin genes to the short arm of 11 by chromosome sorting and DNA restriction enzyme analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76: 5804-5808, 1979.
- LEHMANN, H. & CASEY, R. Human haemoglobin. In: LEHMANN, H. & HUNTSMAN, R.G. (eds). *Man's haemoglobin*. Amsterdam, North Holland Publ., 1974. p. 347-417.
- LEHMANN, H. & HUNTSMAN, R.G. *Man's haemoglobin*. Amsterdam, North Holland Publ., 1974. 478 p.
- LEHNINGER, A.L. *Princípios de bioquímica*. São Paulo, Sarvier Ed., 1984, p. 127-152.



- LIEBHABER, S.A. & KAN, Y.M. Differentiation of the mRNA transcripts originating from the α_1 and α_2 globin loci in normals and α -thalassemics. J. Clin. Invest, 68: 439-446, 1981.
- LIEBHABER, S.A.; GOOSSENS, M.J. & KAN, Y.M. Cloning and complete nucleotide sequence of human 5'- α -globin gene. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 7054-7058, 1980.
- LIMA, A.A.B.; BEZERRA, T.M.M. & XAVIER, M.P. Frequência de hemoglobina S em uma população hospitalar do Rio Grande do Norte. Rev. Bras. Patol. Clín., 21: 43-45, 1985.
- LIMA, A.A.B.; ALBUQUERQUE, L.M.M.; LINS, M.R.S.; BEZERRA, T.M.M. & CAMARA, B.L.B. Identificação de hemoglobinopatias na população do Distrito de Sibaúma - Rio Grande do Norte, Brasil. Rev. Bras. Patol. Clín, 20: 131-133, 1984.
- LITTLE, P.F.R.; FLAVELL, R.A.; KOOTER, J.M.; ANNISON, G. & WILLIAMSON, R. Structural of the human fetal globin gene locus. Nature, 278: 227-231, 1979.
- LIVINGSTONE, F.B. Sickling and malaria. Br. Med. J., 1: 762-763, 1957.
- LIVINGSTONE, F.B. Malaria and human polymorphisms. Ann. Rev. Genet., 5: 33-64, 1971.



- LIVINGSTONE, F.B. Hemoglobin history in West Africa. *Hum. Biol.*, 48: 487-500, 1976.
- LUZZATTO, L. Genetic factors in malaria. *Bull. WHO*, 50: 195-202, 1974.
- LUZZATTO, L. Interactions between genetic red-cell defects and the environment. *Br. J. Haematol.*, 31: 21-28, 1975.
- LUZZATTO, L. Genetics of red cells and susceptibility to malaria. *Blood*, 54: 961-976, 1979.
- LUZZATTO, L. Sickle cell anaemia in Tropical Africa. *Clin. Haematol.*, 3: 757-784, 1981.
- LUZZATTO, L. & BIENZLE, U. The malaria/G-6-PD hypothesis. *Lancet*, 1: 1183-1184, 1979.
- MACHADO, L. Da incidência de drepanocitemia em grupos de indivíduos da cidade de Salvador. *Med. Cir. Far.*, 27: 471-475, 1958.
- MANIATIS, T.; FRITSCH, E.F.; LAUER, J. & LAWN, R.M. The molecular genetics of human hemoglobins. *Annu. Rev. Genet.*, 14: 145-178, 1980.
- MANIATIS, T.; FRITSCH, E.F.; LAUER, J.; LAWN, R.M.; PROUDFOOT, N.J.; SHANDER, M.H.M. & SHEN, C.K.J. The structure and chromosomal arrangement of human globin genes. In: STAMATOYANNOPOULOS, G. & NIENHUIS, A.W. (eds). *Organization and expression of globin genes*. New York, Alan R. Liss, 1981. p.15-31.



- MARENGO-ROWE, A.J. Rapid electrophoresis and quantitation of haemoglobin on cellulose acetate. *Am. J. Clin. Pathol.*, 18: 790-792, 1965.
- MARINHO, H.M. Anemia falciforme. *Rev. Med. Est. R.J.*, 2: 15-24, 1979.
- MARTINS, J.M.; PITOMBEIRA, M.S. & CUNHA, R.V. Hemoglobinopatias. Estudos feitos no estado do Ceará. *O Hospital*, 68: 219-227, 1965.
- MATSON, G.A.; SUTTON, H.E.; PESSOA, E.M.; SWANSON, J. & ROBINSON, A. Distribution of hereditary blood groups among indians in South America. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 28: 303-330, 1968.
- MC CURDY, P.R. ^{52}DFP and ^{51}Cr for measurement of red cell life span in abnormal hemoglobin syndromes. *Blood*, 33: 214-224, 1969.
- MC CURDY, P.R.; LORKIN, P.A.; CASEY, R.; LEHMANN, H.; UDDIN, D.E. & DICKSON, L.G. Hemoglobin S-G (S-D) syndrome. *Am. J. Med.*, 57: 665-670, 1974.
- MEARS, J.G.; BELDFORD, C.; BENADADJI, M.; BELGHITI, Y.A.; BADDOU, M.A. & LABIE, D. The sickle gene polymorphism in North Africa. *Blood*, 58: 599-601, 1981a.
- MEARS, J.G.; LACHMAN, H.M.; CABANNES, R.; AMEGNIZIN, K.P.E.; LABIE, D. & NAGEL, R.L. Sickle gene: Its origin and diffusion from West Africa. *J. Clin. Invest.*, 68: 606-610, 1981b.



- MEARS, J.G.; RAMIREZ, F.; LIEBOWITZ, D.; NAKAMURA, F.; BLOOM, A.; KONETEKY-AHULA, F. & BANK, A. Changes in restricted human cellular DNA fragments containing globin gene sequences in thalassemias and related disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75: 1222-1226, 1978.
- MELLO, A.; MELLO, N.R. & MELLO FILHO, A. Anemia drepanocítica. *Rev. Paul. Med.*, 44: 406-419, 1954.
- MENDONÇA, J.M. Meniscocitemia - Sua frequência no Brasil. *Brasil Med.*, 56: 382-384, 1942.
- MENDONÇA, J.M. Meniscocitemia. Sua frequência no Brasil. *Arq. Inst. Biol. Exército*, 5: 83-87, 1944.
- MICHELSON, A.M. & ORKIN, S.H. The 3' untranslated regions of duplicated human α -globin genes are unexpectedly divergent. *Cell*, 22: 371-377, 1980.
- MILLER, L.H.; MASON, S.J.; CLYDE, D.F. & MC GINNISS, M.H. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks: the Duffy-blood-group genotype $Fy^o Fy^o$. *N. Engl. J. Med.*, 295: 302-304, 1976.
- MINISTERIO DA SAÚDE. VI Conferência nacional de saúde. Rio de Janeiro, Seção de Artes Gráficas da FSESP, 1977. p. 32-44.
- MONTENEGRO, L. Índice siclêmico em uma comunidade do interior do Amazonas. *O Hospital*, 55: 141-148, 1959.



MOO-PENN, W.F.; BECHTEL, K.; JUE, D.; CHAN, M.S.; HOPKINS, G.; SCHNEIDER, N.J.; WRIGHT, J. & SCHMIDT, R.M. The presence of hemoglobin S and C Harlem in an individual in the United States. *Blood*, 46: 363-367, 1975.

MORTON, C.C.; KIRSCH, I.R.; TAUB, R.A.; ORKIN, S.H.; & BROWN, J.A. Localization of the beta-globin gene by chromosomal "in situ" hibridization in a normal male and a individual with erythroleukemia. *Cytogenet. Cell Genet.*, 37: 544-545, 1984.

MOTULSKY, A.G. Hereditary red cell traits and malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 13: 141-156, 1964.

NAGEL, R.L. The origin of the hemoglobin S gene: clinical, genetic and anthropological consequences. *Einstein Q*, 2: 53-61, 1984.

NAGEL, R.L. & BOOKCHIM, R.M. Areas of interaction in HbS polymer. In: CAUGHEY, W. (ed). *Biochemical and clinical aspects of hemoglobin abnormalities*. New York, Academic Press, 1978. p. 195-205.

NAGEL, R.L.; FABRY, M.E.; PAGNIER, J.; ZOHOUN, I.; WAJCMAN, H.; BAUDIN, V. & LABIE, D. Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa: The Senegal type and the Benin type. *N. Engl. J. Med.*, 312: 880-884, 1985.

NAOUM, P.C. Investigação laboratorial das hemoglobinopatias. *Rev. Bras. Pesq. Med. Biol.*, 12: 213-221, 1979.



NAOUM, P.C. Anemias imigrantes: origem das anemias Hereditárias no Brasil. Ci. Hoje, 3: 53-64, 1984.

NAOUM, P.C. Diagnóstico das hemoglobinopatias. São Paulo, Sarvier Ed., 1987. 242 p.

NAOUM, P.C. Management of beta-thalassemia and sickle cell disease in Brazil. In: MEETING OF THE WHO WORKING GROUP ON THE FEASIBILITY STUDY ON HEREDITARY DISEASE COMMUNITY CONTROL PROGRAMMES, VI, Cagliari, Sardinia, 1989. Hereditary anaemias. WHO, 1989. 10 p.

NAOUM, P.C.; MATTOS, L.C. & CURI, P.R. Prevalence and geographic distribution of abnormal hemoglobins in the state of São Paulo, Brazil. Bull. Pan. Am. Health Organ., 18: 127-138, 1984.

NAOUM, P.C.; MOURA CAMPOS, M.C.R.; PARENTI, M.F. & SYZMANSKI, A.M. An improved electrophoretic method for a screening program for haemoglobinopathies. Experientia, 36: 875-876, 1980.

NATTA, C. Failure of the α -thalassemia gene to decrease the severity of sickle cell anemia. Blood, 51: 1163-1168, 1978.

NEEL, J.V.; TANIS, R.J.; MIGLIAZZA, E.C.; SPIELMAN, R.S.; SALZANO, F.; OLIVER, W.J.; MORROW, M. & BACHOFER, S. Genetic studies of the Macushi and Wapishana Indians. I. Rare genetics variants and a "private polymorphism" of esterase A. Hum. Genet., 36: 81-107, 1977.



- NOBLE, R.W. Relation between allosteric effects and changes in the energy of bonding between molecular subunits. *J. Mol. Biol.*, 39: 479-491, 1969.
- NOGUCHI, C.T. & SCHECHTER, A.N. Sickle hemoglobin polymerization in solution and in cells. *Ann. Biophys. Chem.*, 14: 239-263, 1985.
- NUMAN FILHO, B. Aspectos clínicos da drepanocitose na infância. Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais, 1949. 199 p. /Tese-Cátedra/
- ORKIN, S.H. & GOFF, S.C. The duplicated human α -globin genes. Their relative expression as measured by RNA analysis. *Cell*, 24: 345-351, 1981.
- PAGNIER, J.; MEARS, J.G.; DUNDA-BELKHODJA, O.; SCHAEFER-REGO, K.E.; BELDJORD, C.; NAGEL, R.L. & LABIE, D. Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 1771-1773, 1984.
- PAGNIER, J.; LABIE, D.; LACHMAN, H.M.; DUNDA-BELKHODJA, O.; KAPTUE-NOCHE, L.; ZOHUN, I.; NAGEL, R.L. & MEARS, J.G. Human globin gene polymorphisms in west and equatorial Africa. In: BOWMAN, J.E. (ed). *Distribution and evolution of hemoglobin and globin loci*. New York, Elsevier, 1983. p. 145-154.
- PASVOL, G.; WAINSCOT, J.S. & WEATHERALL, D.J. Erythrocytes deficient in glycophorin resist invasion by the malarial parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature*, 297: 64-66, 1982.



- PATARYAS, H. & STAMATOYANNOPOULOS, G. Hemoglobins in human fetuses: evidences for adult hemoglobin production after 11 th gestation week. Blood, 39: 688-696, 1972.
- PAULING, L. & COREY, R.B. Atomic coordinates and structure factors for two helical configuration of polypeptide chains. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 37: 235-240, 1951.
- PEREIRA, J.M.; CALADO, A.N.A.; MONTEIRO, A.L.C.; LIRIO, A.S.; BASTOS, R.M.N.A.; COLCHER, A.C.; LAJCHTER, D. & SILVA, M.L.M. Hemoglobinas anormais em doadores de sangue do estado da Guanabara. Rev. Bras. Anal. Clín, 6: 1-45, 1974.
- PERUTZ, M.F. Structure and mechanism of haemoglobin. Br. Med. Bull., 32: 195-208, 1976.
- PERUTZ, M.F.; KENDREW, J.C. & WATSON, H.C. Structure and function of haemoglobin. II Some relations between polypeptide chain and aminoacid sequence. J. Mol. Biol., 13: 669-678, 1965.
- PETZL, M.L.; PRIMO-PARDO, S.L. & CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E.A. Frequencies of hemoglobin S in Curitiba. Ci. e Cult, 31:1275-1277, 1979.
- PORTNOY, B.A. & HERION, J.C. Neurological manifestations in sickle cell disease. Ann. Intern. Med., 76: 643-652, 1972.
- POWARS, D.R. The natural history of sickle cell disease - the first ten years. Seminar. Hematol., 12: 267-285, 1975.



POWARS, D.R.; SCHROEDER, W.A.; VAVASSEUR, J.; PEGELOW, C. & JOHNSON,

C. On the birth of an infant with sickle cell anemia.

Hemoglobin, 1: 409-417, 1977.

PRADO JUNIOR, C. Formação do Brasil contemporâneo. São Paulo,

Editora Brasiliense, 1973. p. 85-115.

PRESSLEY, L.; HIGGS, D.R.; CLEGG, J.B. & WEATHERALL, D.J. Gene

deletion in α thalassemia prove that the 5' ζ locus is functional. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 3586-3589, 1980.

PROUDFOOT, N.J. & MANIATIS, T. The structure of a human α -globin

pseudogene and its relationship to α -globin gene. Cell, 21: 537-544, 1980.

PROUDFOOT, N.J.; GIL, A. & MANIATIS, T. The structure of the human

zeta-globin gene and a closed linked, nearly identical pseudogene. Cell, 31: 553-563, 1982.

RAMALHO, A.S. Hemoglobina S em doadores de sangue brasileiros. Rev.

Ass. Med. Bras., 22: 467-468, 1976.

RAMALHO, A.S. As Hemoglobinopatias hereditárias. Um problema de

saúde pública no Brasil. Ribeirão Preto, Revista Brasileira de Genética, 1986. 160 p.

RAMALHO, A.S. & BEIGUELMAN, B. Sickle cell trait and tuberculosis.

Ci. e Cult., 29: 1149-1152, 1977.



RAMALHO, A.S.; JORGE, R.N.; OLIVEIRA, J.A. & PEREIRA, D.A.
Hemoglobina "S" em recém-nascidos brasileiros. J. Pediatr., 41:
22-24, 1976.

RAMOS, K.K.L. & PEDREIRA, C.M. Estimativa da frequência de HbC em
grupos populacionais da Bahia. Ci. e Cult., 22 (suppl.): 106,
1970.

ROCHA POMBO, J.F. História do Brasil (Ilustrada) - vol. II. Rio de
Janeiro, J. Fonseca Saraiva & Cia Edit., sd., p. 5-32.

RODRIGUES, J.H. Brasil e África - outro horizonte (vols. I e II).
Rio de Janeiro, Editora Civilização Brasileira, 1964, 441 p.

RODRIGUEZ, N. Os africanos no Brasil. São Paulo, Companhia Editora
Nacional, 1932. 409 p.

RUCKNAGEL, D.L. & NEEL, J.V. The hemoglobinopathies. Prog. Med.
Genet., 1: 158-260, 1961.

RUIZ, M.A.; GUERRA, C.C.C. & NAOUM, P.C. Detecção de hemoglobinas
anormais em sangue de cordão de recém-nascidos na cidade de
Santos, São Paulo, através da electroforese em gel de
ágar-amido. Boletim, 8: 8-13, 1986.

SAENZ, G.F. Hemoglobinopatias y transtornos afines. Sangre, 23:
358-368, 1978.



SALDANHA, P.H. Mistura de raças, mistura de genes. Ci. Hoje, 9: 48-54, 1989.

SALZANO, F.M. Em busca das raízes. Ci. Hoje, 5: 40-53, 1986.

SALZANO, F.M. & TONDO, C.V. Hemoglobin types of Brazilian Indians. Am. J. Phys. Anthropol., 28: 355-359, 1968.

SALZANO, F.M. & TONDO, C.V. Hemoglobin types in Brazilian populations. Hemoglobin, 6: 85-97, 1982.

SALZANO, F.M. & FREIRE-MAIA, N. Problems in human biology: a study of brazilian populations. Detroit, Wayne State University Press, 1970. 200 p.

SALZANO, F.M.; ROCHA, F.J. & SIMÕES, G.V. Fertility of abnormal hemoglobin carriers in Porto Alegre, Brasil. Hum. Hered., 23: 27-31, 1973.

SALZANO, F.M.; ROCHA, F.J. & TONDO, C.V. Hemoglobin types and gene flow in Porto Alegre, Brazil. Acta Genet. Basel., 18: 449-457, 1968a.

SALZANO, F.M.; LEWGOY, F.; TONDO, C.V. & ROCHA, F.J. G6-PD deficiency and abnormal hemoglobins in a Brazilian population. Acta Genet. Basel., 17: 607-612, 1968b.



SAMPAIO, Z.A. Polimorfismo de hemoglobinas humanas no estado do Piauí: distribuição, prevalência, relações históricas e antropológicas. São José do Rio Preto, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas-UNESP, 1987. 142 p. /Dissertação-Mestrado/

SANTOS, S.E.B. Estudos genéticos, demográficos e epidemiológicos na população de Manaus. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1982. 102 p. /Dissertação-Mestrado/

SCHILITT, L.E. & KEITEL, H.G. Renal manifestations of sickle cell disease. A review. Am. J. Med. Sci., 239: 773-778, 1960.

SCHNEIDER, M.P.C. & SCHNEIDER, H. Variantes hemoglobínicas em uma comunidade negróide do Amapá. Ci. e Cult., 31 (suppl.): 621, 1979.

SCOTT, R.B. Health care priority and sickle cell anemia. JAMA, 214: 731-739, 1970.

SERJEANT, G.R. Fetal hemoglobin in homozygous sickle cell disease. Clin. Hematol., 4: 109-119, 1975.

SERJEANT, G.R. Observations on the epidemiology of sickle cell disease. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 75: 228-233, 1981.

SERJEANT, G.R.; RICHARDS, R.; BARBOR, P.R. & MILNER, P.F. Relatively benign sickle cell anaemia in 60 patients aged over 30 in the West Indies. Br. Med. J., 3: 86-91, 1968.



- SEWCHAND, L.S.; JOHNSON, C.S. & MIESELMAN, H.J. The effect of fetal hemoglobin on the sickling dynamics of SS erythrocytes. *Blood Cells*, 9: 147-159, 1983.
- SILVA, C.V. Discussão de casos. Eritrofalcemia em branco. *Arq. Bras. Med.*, 43: 307-309, 1953.
- SILVA, E.M. Estudos sobre incidência de siclemia. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 42: 315-340, 1945a.
- SILVA, E.M. Verificação sobre a incidência de siclemia em índios brasileiros. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 46: 135-140, 1945b.
- SILVA, E.M. Absence of sickling phenomenon of the red blood corpuscle among brazilian indians. *Science*, 107: 221-222, 1948.
- SILVA, E.M.; SALAZAR, R.P.; MELLO, R.P. & CRUZ, W.O. Distribuição de grupos sangüíneos comuns (O, A, B, AB) e incidência do fator Rh e siclemia na cidade de Duque de Caxias (Estado do Rio). *O Hospital*, 34: 43-51, 1948.
- SILVA, L.A.F. Hemoglobinopatias estruturais detectadas por eletroforese em Maceió (AL). *Ci. e Cult.*, 33(suppl.): 658, 1981.
- SILVA, M.I.A.F.; SALZANO, F.M. & LIMA, F.A.M. Migration imbreeding, blood group, and hemoglobin types in Natal, Brazil. *Stud. Phys. Anthropol.*, 7: 3-11, 1981.



SLIGHTOM, J.L.; BLECHI, A.E. & SMITHIES, O. Human fetal $\alpha\gamma$ -and $\beta\gamma$ - globin genes: complete nucleotide sequences suggest that DNA can be exchanged between those duplicated genes. Cell, 21: 627-638, 1980.

SMITH, E.W. & CONLEY, C.L. Clinical features of the genetic variants of sickle cell disease. Bull. Johns Hopkins Hosp., 94: 289-318, 1954.

SMITH, E.W. & TORBERT, J.B. Study of two abnormal hemoglobin with evidence for a new genetic locus for hemoglobin formation. Bull. Johns Hopkins Hosp., 102: 38-41, 1958.

SMITH, T.L. Brazil: people and institutions. Baton Rouge, Louisiana State University Press, 1954. p. 134-161.

SOUTO MAIOR, A. História do Brasil. São Paulo, Companhia Editora Nacional, 1977. p. 72-90.

SPRITZ, R.A. & FORGET, B.G. The thalassemias: molecular mechanisms of human genetic disease. Am. J. Hum. Genet., 35: 333-361, 1983.

SPRITZ, R.A.; DERIEL, J.K.; FORGET, B.G. & WEISSMAN, S.M. Complete nucleotide sequence of the human β - globin gene. Cell, 21: 639-646, 1980.



A. The linkage relationship of the β and S δ hemoglobin genes.
Hemoglobin, 1: 561-570, 1977.

STEINBERG, M.H.; ROSENTOSCK, W.; COLEMAN, M.B.; ADAMS III, J.G.;
PLATICA, O.; CEDENO, M.; RIEDER, R.F.; WILSON, J.T. MILNER, P.
& WEST, S. Effects of thalassemia and microcytosis on the
hematologic and vaso-occlusive severity of sickle cell anemia.
Blood, 63: 1353-1360, 1984.

SUNSHINE, H.R.; HOFRICHTER, J. & EATON, W.A. Gelation of sickle
cell hemoglobin in mixtures with normal adult and fetal
hemoglobins. J. Mol Biol., 133: 435-467, 1979.

SURREY, S.; CHAMBERS, J.S.; MUNI, D. & SCHWARTZ, E. Restriction
endonuclease analysis of human globin genes in cellular DNA.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 83: 1125-1131, 1978.

TAVARES-NETO, J. & AZEVEDO, E.S. Family names and ABO blood groups
frequencies in a mixed population of Bahia, Brazil. Hum.
Biol., 50: 363-367, 1978.

TAVARES-NETO, J. & AZEVEDO, E.S. Racial origin and historical
aspects of family names in Bahia, Brazil. Hum. Biol., 49: 287-
299, 1977.

TAVARES-NETO, J. & BERNARDES, R. Hemoglobinas anormais em doadores
de sangue de Sobradinho, Distrito Federal. Rev. Bras. Anal.
Clín., 12: 55-60, 1980.



TAVARES-NETO, J.; NACUM, P.C.; ADORNO, J.; AZEVEDO, P.; BRITO, F.; CALDAS, M.; COUTO, M.; COSTA, K.; MARTINELLI, C.; GONZALEZ, A.; ASSAD, A.; MORTOZA, L.; REIS, F.; SILVA, M.M.C.; SILVA, P. & VIEIRA, M. Hemoglobinopatias no Distrito Federal, Brasil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 19: 13-19, 1986.

TILGHMAN, S.M.; TIEMEIER, D.C.; POLSKY, F.; EDGELL, M.H.; SEIDMAN, J.G.; LEDER, A.; ENQUIST, L.W.; NORMAN, B. & LEDER, P. Cloning specific segments of the mammalian genome: Bacteriophage λ containing mouse globin and surrounding gene sequences. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74: 4406-4410, 1977.

TONDO, C.V. & SALZANO, F.M. Hemoglobins types of the Caingang Indians of Brazil. Science, 132: 1893-1894, 1960.

TONDO, C.V. & SALZANO, F.M. Abnormal hemoglobins in a brazilian negro population. Am. J. Hum. Genet., 14: 401-409, 1962.

VAN ENK, A.; LANG, A.; WHITE, J.M. & LEHMANN, H. Benign obstetric history in women with sickle-cell anaemia associated with α -thalassaemia. Br. Med. J., 4: 524-526, 1972.

VELLA, F. Acid agar-gel electrophoresis of human hemoglobins. Am. J. Clin. Pathol., 49: 440-450, 1968.

VIANA, H. História do Brasil. São Paulo, Edições Melhoramentos, 1963. p. 251-261.



VOGEL, F. & MOTULSKY, A.G. Human genetics. Berlin, Springer-Verlag, 1982. p. 241-242.

WAINSCOAT, J.S.; BELL, J.I.; THEIN, S.L.; HIGGS, D.R.; SERJEANT, G.R.; PETO, T.E.A. & WEATHERALL, D.J. Multiple origins of the sickle mutation: evidence from β^S globin gene cluster polymorphisms. Mol. Biol. Med., 1: 191-197, 1983.

WEATHERALL, D.J. & CLEGG, J.B. The alfa chain termination mutants and their relationship to alpha thalassemia. Philos. Trans. R. Soc. London (Biol.), 271: 411-415, 1979a.

WEATHERALL, D.J. & CLEGG, J.B. The thalassemia syndromes. Oxford, England, Blackwell Sci. Publ., 1979b, 444 p.

WEATHERALL, D.J. & CLEGG, J.B. Thalassemia revisited. Cell, 29: 7-9, 1982.

WEATHERALL, D.J. & WAINSCOAT, J.S. The molecular pathology of thalassemia. In: HOFFBRAND, A.V. (ed). Recent advances in haematology. Oxford, England, Churchill Livingstone, 1985. p. 63-88.

WEATHERALL, D.J.; CLEGG, J.B.; BLANKSON, J. & MC NEIL, J.R. A new sickling disorder resulting from interaction of the genes for haemoglobin S and α -thalassemia. Br. J. Haemat., 17: 517-526, 1969.



WEIMER, T.A.; SALZANO, F.M. & HUTZ, M.H. Erythrocyte isozymes and hemoglobin types in a southern brazilian populations. J. Hum. Evol., 10: 319-328, 1981.

WHO - WORKING GROUP. Hereditary anaemias: genetic basis, clinical features, diagnosis and treatment. Bull. WHO, 60: 643-660, 1982.

WHO. Update of the progress of haemoglobinopathies control. In: Hereditary diseases programme - Division of noncommunicables diseases. Milan, 1984. p.43.

WINKELSTEIN, J.A. & DRACHMAN, R.H. Deficiency of pneumococcal serum opsonizing activity in sickle-cell disease. N. Engl. J. Med., 279: 459-466, 1968.

WINSLOW, R.M. & ANDERSON, W.F. As Hemoglobinopatias. In: STANBURY, J.B.; WYNGAARDEN, J.B. & FREDRICKSON, D.S. (eds). Bases metabólicas das doenças hereditárias. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1981. p. 1520-1566.

WINTER, W.P. Geographic and ethnic distribution of human hemoglobin variants. Tex. Rep. Biol. Med., 40: 179-190, 1980.

WOOD, W.G. Haemoglobin synthesis during human fetal development. Br. Med. Bull, 32: 282-287, 1976.

WOOD, W.G.; OLD, J.M.; ROBERTS, A.V.S.; CLEGG, J.B. & WEATHERALL, D.J. Human globin gene expression: control of beta, gama and delta-beta production. Cell, 15: 437-446, 1978.



