

FACULDADE BOA VIAGEM

DEBORA MARIA DA SILVA SOUZA

**INCIDÊNCIA DE HEMOGLOBINAS VARIANTES EM RECÉM-
NASCIDOS DE HOSPITAL PRIVADO DE RECIFE-PE**

**RECIFE
2013**

DEBORA MARIA DA SILVA SOUZA

**INCIDÊNCIA DE HEMOGLOBINAS VARIANTES EM RECÉM-
NASCIDOS DE HOSPITAL PRIVADO DE RECIFE-PE**

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial, da Faculdade Boa Viagem (FBV), como parte dos requisitos para obtenção do título de Especialista em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial.

Orientador (a): Prof^ª Msc. Renata Kelly Veiga de Miranda Henriques

Co-orientador: Prof. MSc. Gustavo Santiago Dimech

**RECIFE
2013**

S729i Souza, Debora Maria da Silva

**Incidência de hemoglobinas variantes em recém-nascidos de hospital privado de Recife-PE /Debora Maria da Silva Souza – Recife: A Autora, 2013.
30 f.; il.**

**Orientador(a):Renata Kelly Veiga de Miranda
Henriques.**

**Inclui bibliografia.
Monografia (Hematologia e Hemoterapia laboratorial)
– CCE/FBV – DeVry, 2013.**

**1. Hemoglobinopatias 2.Triagem neo-natal 3.Hbs
4.Hbc I. Título.**

616.15

CDU (2 ed.)

FBV - DeVry

DEBORA MARIA DA SILVA SOUZA

**INCIDÊNCIA DE HEMOGLOBINAS VARIANTES EM RECÉM-
NASCIDOS DE HOSPITAL PRIVADO DE RECIFE-PE**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Hematologia e
Hemoterapia Laboratorial

Recife, 05 de abril de 2013

EXAMINADOR

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a DEUS por me iluminar e dar forças todos os dias ao amanhecer e a minha família por me incentivarem em todos os momentos de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu maravilhoso e grandioso Deus por me proporcionar tudo que tenho e colocar pessoas excepcionais em minha vida.

A minha família por me apoiar em todos os momentos de minha vida.

Ao esposo maravilhoso, que Deus me deu, que sempre me apoia em tudo que faço, me repreendendo quando necessário, e me elogiando quando merecia.

A minha querida professora e amiga Renata Veiga por aceitar me orientar e por sempre estar ao meu lado quando precisei.

A minha querida Waldenia Agny, que mesmo distante, está sempre presente em minha vida, sempre me ajudando.

A minha amiga Camila Ximenes pelo companheirismo durante todo o curso.

Ao Professor Gustavo Santiago, por ser o meu co-orientador.

A todos os demais Professores, e funcionários do Curso de Especialização Lato Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial do Centro de Capacitação Educacional (CCE) e Faculdade Boa Viagem (FBV).

EPÍGRAFE

"Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus não sou o que eu era antes"

(Marthin Luther King)

RESUMO

As hemoglobinopatias resultam de mutações nos genes que codificam as cadeias globínicas alfa (α) e beta (β) da molécula de hemoglobina. O objetivo deste estudo foi analisar a incidência de hemoglobinopatias nos exames de triagem neonatal realizados em um grande hospital privado da região metropolitana do Recife-PE, em Recém-nascidos durante o período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012. Os resultados encontrados apontaram um total de 209 pacientes, dos quais 4 (1,92%) apresentaram as hemoglobinas F/A/S, 3 (1,43%) apresentaram as hemoglobinas F/A/C e 202 (96,65%) apresentaram as hemoglobinas F/A. A análise dos resultados permitiu concluir que o Teste do Pezinho continua sendo de extrema importância na triagem neonatal, possibilitando a identificação precoce de vários distúrbios entre eles as hemoglobinopatias.

Palavras-chaves: hemoglobinopatias, HbS, HbC, triagem neo-natal.

ABSTRACT

Hemoglobinopathies are the result of mutations in the genes encoding the globin chains alpha (α) and beta (β) of the hemoglobin molecule. The aim of this study was to analyze the incidence of hemoglobinopathies in the newborn screening tests performed on a large private hospital in the metropolitan area of Recife-PE, in newborns during the period from January 2011 to December 2012. The results indicate a total of 209 patients, of which 4 (1.92%) had hemoglobins F / A / S, 3 (1.43%) had hemoglobins F / A / C and 202 (96.65%) had hemoglobins F / A. The results showed that the Guthrie Test remains of utmost importance in neonatal screening, allowing early identification of several disorders including hemoglobinopathies.

Keywords: hemoglobin, HbS, HbC, neo-natal screening.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Hb S - hemoglobina S

Hb C - hemoglobina C

Hb D - hemoglobina D

ST - heterozigose para falciforme e talassemia

SD - heterozigose para falciforme e hemoglobina D

SC - heterozigose para falciforme e hemoglobina C

SS - homozigose para hemoglobina S

Hb AS - Traço falciforme

Hb AC – Traço de hemoglobina C

HbCC - homozigose para hemoglobina C

HbSS - homozigose para hemoglobina S

Hb A2 - hemoglobina normal

Hb F - hemoglobina Fetal

Hb FACS - Traço de hemoglobina C e S

EDTA - ácido etilenodiamino tetra-acético

HPLC - Cromatografia de alta performance

PNTN - Programa Nacional de Triagem Neonatal

LISTA DE SIMBOLO

β - beta

α - alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 DOENÇA FALCIFORME OU HEMOGLOBINA S	14
1.2 DOENÇA DA HEMOGLOBINA C	15
1.3 TALASSEMIA BETA	16
1.4 PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL	17
2 OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GERAL.....	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3 MATERIAL E MÉTODOS	20
3.1 POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO	20
3.2 AMOSTRA.....	20
3.3 TIPO DE ESTUDO	20
3.4 CONCEITOS.....	20
4 RESULTADOS	22
5 DISCUSSÃO	23
6 CONCLUSÕES.....	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1 INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias resultam de mutações nos genes que codificam as cadeias globínicas alfa (α) e beta (β) da molécula de hemoglobina. Com padrão de herança autossômico recessivo, são as desordens hereditárias mais comuns nos seres humanos (DAVIES et al., 2000).

A população brasileira caracteriza-se por apresentar grande heterogeneidade genética, oriunda da contribuição que lhes deram os seus grupos raciais formadores e dos diferentes graus de miscigenação nas várias regiões do país (NAOUM, 1999).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 270 milhões da população mundial contêm genes que determinam a presença de hemoglobinas anômalas. Diversos estudos realizados nas regiões brasileiras demonstram que existe a possibilidade de haver aproximadamente 10 milhões de pessoas portadoras desta alteração genética (GARANITO, 2009). Estudos epidemiológicos mostram que 300 a 400 mil crianças nascidas vivas apresentam anemia falciforme ou alguma forma de talassemia grave (WEATHERALL; CLEGG, 2001).

Apesar da existência de centenas de hemoglobinopatias hereditárias, apenas três delas exigem a implantação de programas de saúde pública no Brasil: a hemoglobina S, a hemoglobina C e a talassemia beta (NAOUM et al., 1987; RAMALHO, 1986; SALZANO; TONDO, 1982).

Atualmente existem mais de 1.500 variantes de hemoglobinas já descritas (Globin Gene Server, 2013). No entanto, as mais frequentes e clinicamente significantes são as variantes estruturais para hemoglobinas S e C (Hb S e Hb C) (ALMEIDA et al., 2001).

Portadores homozigotos para a hemoglobina S desenvolvem clinicamente uma anemia falciforme, caracterizada como uma anemia hemolítica crônica. A anemia hemolítica é determinada por características anormais da Hb S e/ou por crises consecutivas de falcização, levando a uma irreversibilidade da membrana do eritrócito e destruição das hemácias (SILVEIRA et al., 2008).

Os portadores homozigotos para hemoglobina C apresentam um quadro clínico característico de hemólise crônica acompanhada por hepatoesplenomegalia, cansaço e fraqueza, devido à anemia crônica e ao desconforto abdominal. Portanto, a detecção precoce deste tipo de hemoglobinopatia, aumenta a qualidade de vida e a sobrevivência de seus portadores, diminuindo as complicações clínicas (NAOUM, 2002, 2004).

Os portadores heterozigotos para hemoglobina S e para hemoglobina C permanecem assintomáticos, geralmente, sem a manifestação de anemia (RAMALHO, MAGNA & SILVA, 2003).

As talassemias são caracterizadas por uma redução na produção de uma ou mais cadeias polipeptídicas que geralmente resultam no desenvolvimento de uma anemia microcítica e hipocrômica. A redução da síntese pode ser total ou parcial e, desta maneira, as talassemias são classificadas, segundo a cadeia globínica afetada em: alfa, beta, delta, delta- beta e gama-delta-beta talassemias (WEATHERALL, 2001). A talassemia β é a forma mais importante de talassemia graças ao grau de morbidade e mortalidade causado pela consequência da intensidade da anemia hemolítica. Está amplamente distribuída em todos os continentes, com significativa prevalência na Itália, Chipre, Grécia e países do Oriente Médio, locais em que a prevalência do gene β talassêmico varia entre 1% e 30% (WEATHERALL, 2001). No Brasil, a talassemia β menor oscila entre 0,5% e 1,5% (NAOUM, 2004).

O diagnóstico e o tratamento precoce dessas hemoglobinopatias aumentam significativamente a sobrevivência e a qualidade de vida dos seus portadores, diminuindo as suas sequelas e atenuando as suas complicações clínicas. Daí a importância do seu diagnóstico neonatal (RAMALHO; MAGNA; SILVA, 2003).

O Ministério da Saúde instituiu a Portaria nº 822/01, de 6 de junho de 2001, que inclui a triagem de hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), como alternativa de prevenção e controle das hemoglobinopatias no Brasil (BACKES, 2005).

Apesar da existência de centenas de hemoglobinopatias hereditárias, apenas três delas exigem a implantação de programas de saúde pública no Brasil: a hemoglobina S, a hemoglobina C e a talassemia beta (BRASIL, 2001). No entanto, essas três hemoglobinopatias são suficientes para causar um alto grau de morbidade e de mortalidade no Brasil (PENCHASZADEH, 1993).

1.1 DOENÇA FALCIFORME OU HEMOGLOBINA S

A anemia falciforme agrupa um conjunto de fenótipos onde predomina a presença gene da hemoglobina S (HbS) (ZAGO et al, 2004; CEHMOB, 2005; GALIZA; PITOMBEIRA, 2003). A HbS é originária prevalentemente da África e foi introduzida no Brasil pela imigração forçada de africanos. Através da miscigenação, sua dispersão foi favorecida (ALVES, 1996; CEHMOB, 2005) sendo o traço (heterozigose) e a doença encontrados tanto em não brancos como em brancos.

A expressão da doença falciforme é usada para referir síndromes provocadas por uma alteração particular na molécula de hemoglobina. Essa molécula é responsável pelo transporte de oxigênio e é uma das mais abundantes na composição das hemácias. A alteração genética se traduz na substituição de um aminoácido por outro em uma das cadeias proteicas que formam a hemoglobina (substituição do glutamato por valina, na posição $\beta 6$ – Hb S), o que causa mudança na estrutura da molécula. Tal mudança acarreta menor afinidade com a molécula de oxigênio e a formação de longas cadeias de hemoglobinas que acabam por formar feixes intracelulares concentrados nas extremidades da hemácia e fazem com que ela adquira a forma de foice (ANDREOLI et al, 1997, p.371).

A anemia falciforme ocorre quando uma pessoa herda de ambos os pais o gene da hemoglonia S (Hb S), apresentando assim o genótipo Hb SS. O traço falciforme se manifesta quando apenas uma cópia desse gene é herdada, ficando assim o genótipo Hb AS. O traço não provoca nenhum sintoma clínico, pois as hemácias dificilmente se tornam falciformes, já que a quantidade de Hb S é menor que a de Hb A, o que dificulta a modificação estrutural da molécula. As outras síndromes falcêmicas decorrem da combinação da Hb S com outras hemoglobinas de estrutura modificada, como por exemplo a Hb D e a Hb C, formando os genótipos Hb SD ou Hb SC, que levam a quadros clínicos menos severos que os da anemia falciforme (Hb SS). De todas as hemoglobinas modificadas, a Hb S é a mais comum e frequente (WINTROBE et al., 1981a, p.822, 1981b, p.856-859). As síndromes falciformes (SS, SC, ST), caracterizadas pelo fenômeno da falcização das hemácias, são acompanhadas de fenômenos vaso-oclusivos, com isquemia, dor, infarto e necrose em vários órgãos (RAMALHO, 1986).

Em relação ao tratamento da anemia falciforme, é fundamental a prevenção de infecções com imunização para hepatite B, anti-hemófilo, anti-meningocócica e anti-pneumocócica; profilaxia com penicilina V oral a partir de 2 a 3 meses até os 5 anos de

idade; o ácido fólico deve ser utilizado como em qualquer outro estado hemolítico crônico. As crises algicas vaso-oclusivas devem ser tratadas com hidratação parenteral, analgesia com opiáceos, administração de oxigênio e tratamento da causa precipitante, se presente, no caso das infecções (GOLDMAN; BENNETT, 2001).

O diagnóstico laboratorial das DF é bastante simples e se baseia principalmente na carga elétrica das variantes. Os métodos mais utilizados para separá-las e identificá-las são a eletroforese, a focalização isoelétrica e a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) de troca catiônica (KUTLAR, 2007; COLAH, 2007; WENNING; SONATI, 2007).

1.2 DOENÇA DA HEMOGLOBINA C

A hemoglobina C (Hb C) é formada pela mutação de ponto na posição 6 do gene da cadeia globínica β , trocando o ácido glutâmico por uma lisina 5,9. O quadro clínico proporcionado pela Hb C deve-se à sua capacidade de induzir a desidratação do eritrócito e a formação intracelular de cristais (NAOUM, 1999; NAGEL et al., 2003). Apenas os indivíduos homozigotos (Hb CC) apresentam sintomatologia, caracterizada por anemia hemolítica de leve a moderada. A dupla heterozigose Hb S/C leva a uma desordem falciforme grave, apesar de ser mais leve que a anemia falciforme, justificando a importância no diagnóstico dos indivíduos heterozigotos (CLARKE; HIGGINS, 2000). A tendência da Hb C cristalizar induz à perda de potássio e de água pela célula, aumentando a concentração intracelular de hemoglobina e elevando a probabilidade da Hb S polimerizar (NAGEL et al., 2003). A frequência destes polimorfismos sugere alguma vantagem seletiva para os portadores heterozigotos, como menor parasitemia em portadores de *Malaria Falciparum*, mas não tão evidente como a conferida pela hemoglobina S (NAGEL; STEINBERG, 2001; LUKENS, 1993; NAGEL, 2001; AGARWAL et al., 2000).

A hemoglobina C foi detectada por causa da migração lenta na eletroforese alcalina em acetato de celulose, consequência da substituição dos aminoácidos, não se separando da fração A2 (Hb A2). Pode ser separada na eletroforese ácida e na focalização isoelétrica. A cromatografia de alto desempenho (HPLC) separa completamente as frações das hemoglobinas C e A2, permitindo caracterizar a presença da interação com talassemia beta (WILD; BAIN, 2006).

Em soluções saturadas, ocorre a cristalização das moléculas, sendo que esses cristais podem ser encontrados nos eritrócitos do sangue periférico dos homocigotos, mas são raros nos pacientes com baço. Há grande aumento dos cristais intracelulares após esplenectomia. A hemoglobina fetal inibe a cristalização da hemoglobina C. A hemoglobina C tem a propriedade de alterar a troca de íons pela membrana da hemácia e alterar sua forma, adquirindo no esfregaço sanguíneo o aspecto de hemácias em alvo, além de microcitose, hipocromia e esferócitos. A hemoglobina anormal ativa a perda de potássio pelas células vermelhas, reduzindo sua vida média, que, apesar disso, é bem maior que a do eritrócito com hemoglobina S (NAGEL; STEINBERG, 2001; HIRSCH et al., 1997; ARAÚJO et al., 1999).

Esta entidade é considerada benigna em relação à doença falciforme, já que a falcização não faz parte de sua fisiopatologia. A expectativa de vida é normal e a esplenomegalia, frequente. A esplenectomia se acompanha de um maior número de eritrócitos circulantes contendo cristais e valores do hematócrito maiores. Rutura espontânea do baço pode raramente ocorrer (NAGEL; STEINBERG, 2001).

Dentre os tipos de diagnósticos laboratoriais o HPLC possui maior acurácia do que os procedimentos eletroforéticos. O sistema automatizado é de fácil manuseio e os resultados são apresentados rapidamente. O equipamento Variant com o programa "β-Thalassemia Short" (BioRad Laboratories) é utilizado para a quantificação das Hb A2 e Hb F, além da identificação das Hb A, Hb S, Hb D e Hb C (CHINELATO-FERNANDES, DOMINGOS; 2006).

1.3 TALASSEMIA BETA

Este tipo de talassemia resulta de mutações nos genes da globina β que levam à redução ou ausência de síntese das cadeias β da Hb, causando anemia microcítica e hipocrômica e diferentes quadros sindrômicos originados pela combinação dos alelos β⁰ (ausência de expressão) e β⁺ (redução de expressão) (DHALIWAL, 2004; URBINATI et al., 2006; BIRGENS; LJUNG, 2007). O grau de expressão dos alelos β⁺ é bastante variável, a depender da região do gene afetada pela mutação: alguns correspondem a uma pequena redução na taxa de síntese das cadeias β, enquanto outros correspondem à quase total ausência de síntese (BIRGENS; LJUNG, 2007).

Do ponto de vista clínico, as talassemias são classificadas em menor (heterozigose das formas β^0 ou β^+ , também denominada traço talassêmico β , em que os indivíduos são geralmente assintomáticos, podendo apresentar anemia em situações como na infância, na gravidez e no estresse), em maior (homozigose $\beta^0 \beta^0$ ou dupla heterozigose $\beta^0 \beta^+$, também conhecida como anemia de Cooley, corresponde à anemia grave, com dependência de transfusões sanguíneas regulares), e em intermediária (homozigose $\beta^+ \beta^+$ ou dupla heterozigose $\beta^0 \beta^+$, constituída dos fenótipos clínicos intermediários entre o traço talassêmico e a talassemia maior) (URBINATI et al., 2006; ZAGO, 2004; WENNING; SONATI, 2007; BIRGENS; LJUNG, 2007).

Na talassemia β , a produção deficiente de globinas β durante a eritropoese leva à anemia. As cadeias α não incorporadas ao tetrâmero, em excesso, formam agregados insolúveis e instáveis que lesam a membrana e levam à destruição prematura das células. Esse processo ocorre tanto nos precursores eritróides imaturos (eritropoese ineficaz) quanto nas células maduras (hemólise), levando à anemia (RUND; RACHMILEWITZ, 2005; KUYPERS; DE JONG, 2004).

O diagnóstico laboratorial dos heterozigotos é determinado pela elevação dos níveis da Hb A₂, seguida ou não de pequeno aumento da Hb F. Os homozigotos $\beta^0 \beta^0$ apresentam apenas as Hb A₂ e F (cerca de 98%), enquanto os homozigotos $\beta^+ \beta^+$ e duplos heterozigotos $\beta^0 \beta^+$ possuem uma proporção variável de Hb F em relação à Hb A, geralmente entre 40 e 70%. Cabe mais uma vez enfatizar que o estudo familiar é de fundamental importância (WENNING; SONATI, 2007; COLAH, 2007).

O diagnóstico molecular pode ser feito por uma variedade de técnicas, sendo as mais utilizadas o seqüenciamento direto dos genes β e a análise de restrição, quando possível. Plataformas de microarrays, contendo sondas para as mutações mais frequentes, também têm sido utilizadas e tendem a substituir as técnicas convencionais à medida que seus custos sejam reduzidos (WENNING; SONATI, 2007; CREMONESI, 2007).

1.4 PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL

A triagem neonatal é uma ação preventiva que permite fazer o diagnóstico de diversas doenças congênitas ou infecciosas, assintomáticas no período neonatal, a tempo de se interferir no curso da doença, permitindo, desta forma, a instituição do tratamento

precoce específico e a diminuição ou eliminação das sequelas associadas a cada doença (BRASIL, 2001).

O programa de triagem neonatal teve início na década de 50, orientado para doenças metabólicas, como a fenilcetonúria, e foi estabelecido como rotina na década de 60 em países como os Estados Unidos (PANTELEÃO et al., 1993). Desde então, as triagens populacionais de rotina no período neonatal têm ganhado importância no campo da pediatria preventiva (NAYLOR, 1985).

No Brasil, mais especificamente na cidade de Campinas - SP, foi iniciado em 1994 um programa de triagem neonatal para doença falciforme, a partir de então, a triagem neonatal de hemoglobinopatias vem sendo realizada em todas as maternidades (GOVERNO DE SÃO PAULO, 1997).

No estado de Pernambuco, esta ação foi posta em execução a partir da portaria GM/MS 452, de outubro de 2001 (BRASIL, 2001). O Hospital HEMOPE funciona como rede complementar para o Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Estado de Pernambuco (SRTN/PE) no tocante ao seguimento dos portadores de hemoglobinopatias desde a implantação do Programa de Triagem Neonatal (PTN) em junho de 2001 (Portaria 822 GM/MS) (BRASIL, 2001).

Nesse contexto, acredita-se que a inclusão da triagem e tratamento das hemoglobinopatias, principalmente da anemia falciforme, representam o reconhecimento da sua relevância como problema de saúde pública no país (WILCKEN; WILEY, 2008; BECKES et al, 2005). Acredita-se que logo que o programa de detecção das hemoglobinopatias atingir todo o território brasileiro será possível corrigir antigas distorções e trazer vários benefícios, sobretudo de um dos princípios fundamentais da ética da medicina, que é o da igualdade, garantindo acesso igual aos testes de triagem a todos os recém-nascidos brasileiros, independentemente da origem geográfica, etnia e classe socioeconômica (RAMALHO et al, 2003).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a incidência dos padrões hemoglobínicos em um grande hospital privado da região metropolitana do recife, identificados a partir do Programa nacional de triagem neonatal.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Determinar a incidência de indivíduos portadores em homozigose e heterozigose de hemoglobinas variantes em recém-nascidos de um hospital privado de Recife.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO

Foi realizado levantamento para obtenção dos percentuais nos registros de recém nascidos de um hospital privado da região metropolitana do Recife, nos quais eram realizados o Teste do Pezinho.

3.2 AMOSTRA

Foram registrados os resultados de 209 testes realizados entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2012.

3.3 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo retrospectivo denominado também de Corte-transversal ou Estudo Transversal (Seccional) que é um tipo de desenho de estudo epidemiológico cujo levantamento de um evento numa população definida, é avaliado em um período de tempo específico ou em curto espaço de tempo. Este tipo de estudo tem a vantagem de ser relativamente rápido e econômico (SILVA et al, 2001) .

3.4 CONCEITOS

As hemoglobinopatias são um grupo de desordens genéticas caracterizadas pela produção anormal de cadeias de hemoglobina. Apresentam alta prevalência na população brasileira em virtude da miscigenação racial. O recém-nascido normal apresenta HbA e hemoglobina fetal (HbF). A HbF predomina ao nascimento, com seus níveis decrescendo até os 6 meses de idade. São conhecidas, aproximadamente, 400 hemoglobinas variantes. As anormalidades da síntese da hemoglobina são divididas em 3 grupos: 1) produção de molécula anormal (ex.: drepanocitose); 2) redução na quantidade de proteína normal (ex.: talassemia); 3) anormalidade de desenvolvimento (ex.: persistência de hemoglobina fetal). Resultados anormais devem ser confirmados após 4 meses de idade com eletroforese de hemoglobina (HPLC em sangue total em EDTA).

O Estado de Pernambuco foi habilitado na Fase II do PNTN pelo MS, através da Portaria GM nº 452 de 18 de outubro de 2001. Esta Portaria contempla então, o diagnóstico da fenilcetonúria, do hipotiroidismo congênito, e da anemia falciforme e outras hemoglobinopatias.

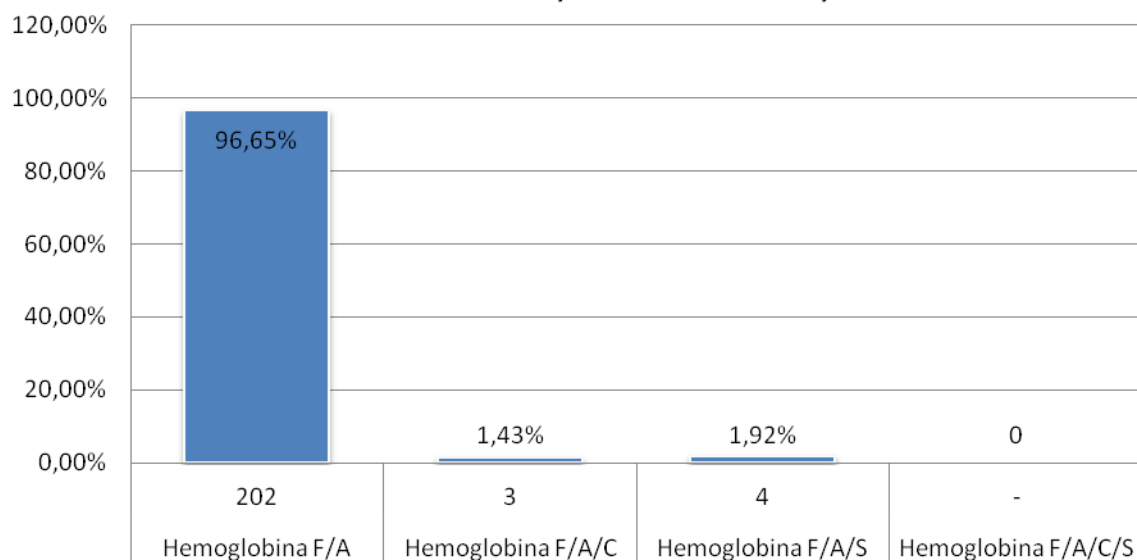
4 RESULTADOS

Do total de 209 amostras analisadas, 07 (3,34%) apresentaram algum tipo de hemoglobina variante (tabela e gráfico 1).

Tabela. 1 - distribuição percentual dos fenótipos das crianças com hemoglobinas variantes analisadas no Pntn no período de janeiro/2011 a dezembro/2012

<i>Hb</i>	<i>Nº de crianças</i>	<i>%</i>
Hemoglobina F/A	202	96,65%
Hemoglobina F/A/C	3	1,43%
Hemoglobina F/A/S	4	1,92%
Hemoglobina F/A/C/S	-	-
TOTAL	209	100%

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS FENÓTIPOS DAS CRIANÇAS COM HEMOGLOBINAS VARIANTES ANALISADAS NO PNTN NO PERÍODO DE JANEIRO/2011 A DEZEMBRO/2012



5 DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos, observou-se uma maior incidência das hemoglobinas normais A e F, no entanto foram registrados alguns casos com a presença das hemoglobinas variantes S e C, que representam um problema de saúde pública já reconhecido no Brasil, e por isso, é importante serem diagnosticadas precocemente para tratamento e prevenção de possíveis complicações (RAMALHO; MAGNA; SILVA, 2003).

É importante a exposição dos resultados obtidos na triagem neonatal para conhecimento da realidade de cada região. No presente trabalho foram analisados os resultados de 209 recém-nascidos submetidos ao PNTN na cidade do Recife em hospital privado da região metropolitana, no período de janeiro/2011 a dezembro/2012.

Conforme observado no gráfico 1, das crianças analisadas 3,34% (três vírgula trinta e quatro por cento) apresentaram algum tipo de hemoglobina variante. Entre elas, a hemoglobina S apresentou maior porcentagem, confirmando o que relata a literatura, que demonstra a Hb S como a mais frequente entre as hemoglobinas variantes em nosso País (NAOUM, 1984; BONINI-DOMINGOS, 1993; NAOUM, 2000).

No Brasil, a anemia falciforme é questão de saúde pública, com importância epidemiológica em virtude da prevalência. Esta tem variado de 0,1% a 0,3%, dependendo do grupo e da região estudados (RUIZ et al, 1986) e da morbimortalidade. As regiões onde a condição tanto de portador quanto de doente é mais prevalente são Sudeste e Nordeste (RAMALHO, 1976).

Em Pernambuco a prevalência das hemoglobinas S e C encontradas através deste estudo não diferem dos resultados obtidos em estudos anteriores em diversas regiões do Brasil, que demonstram a anemia falciforme como a mais prevalente, variando entre 0,5% a 1,37% da população pesquisada através da triagem neonatal. (SOMMER et al, 2006; ARAÚJO, 2004; SOUZA; PRATESI; FONSECA, 2010).

O Ministério da Saúde estima que, no Brasil, anualmente nascem cerca de 700 a 1.000 novos casos de doenças falciformes (ZAGO, 2002). Diante da perspectiva de que a anemia pode vir a debilitar o portador, torna-se necessária a adoção de medidas preventivas e acompanhamento permanente para o paciente, garantindo desta forma uma melhor qualidade de vida a este.

A triagem de hemoglobinas através do PNTN representa um importante aspecto preventivo das hemoglobinopatias, sendo necessária sua ampliação para uma gama maior destas doenças. Recomenda-se que sejam introduzidos novos procedimentos no PNTN de modo a apreciar situações outras que também são realidade em outras regiões brasileiras.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que as hemoglobinopatias mais frequentes foram HbAS e HbAC, sendo o mais prevalente o traço falciforme (HbAS), dado que confirma os estudos já realizados acerca do tema. A triagem familiar e neonatal produzem resultados de grande importância, pois atuam de forma decisiva na vida dos pacientes e da comunidade em geral, tendo em vista que possibilitam a estes viver de forma consciente e apoiada também pelos órgãos de saúde pública e privada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL A., GUINDO A., CISSOKO Y., TAYLOR J.G., COULIBALY D., KONÉ A., et al. Hemoglobin C associated with protection from severe malaria in the Dogon of Mali, a West African population with a low prevalence of hemoglobin S. *Blood*. 2000;96(7):2358-63

ALMEIDA A.M., HENTHORN J.S., DAVIES S.C. Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in an English Health Region. *Br J Haematol* 2001; 112:32-5.

ALVES A.L. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. *Informe Epidemiol SUS*. 1996;5(4):45-53.

ANDREOLI, T. et al. Distúrbios das hemácias. In: Andreoli, Thomas et al. *Cecil: medicina interna básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.368-383. 1997.

ARAÚJO J.T., BATISSOCO A.C., BODEMEIER L. "In vivo" and "in vitro" demonstration of hemoglobin C crystals in non-splenectomized patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1999;41(4):235-8.

ARAUJO M.C.P.E. de et al . Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, Feb. 2004 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2004000100027&lng=en&nrm=iso>. access on 18 Mar. 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2004000100027>.

BACKES, C.E. et al. Triagem neonatal como um problema de saúde pública. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v . 27, n. 1, p. 43- 47, mar. 2005.

BIRGENS H., LJUNG R. The thalassaemia syndromes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67:11-25.

BONINI-DOMINGOS C.R. Prevenção das hemoglobinopatias no Brasil: diversidade genética e metodologia laboratorial. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista - Unesp, São José do Rio Preto. 1993; 138p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação- Geral de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal/Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Brasília: Ministério da Saúde, Portaria GM/MS n.º 822/GM. Junho, 2001.

CEHMOB – Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias. Protocolo de atendimento aos eventos agudos da doença falciforme. Belo Horizonte: CEHMOB; 2005.

CHINELATO-FERNANDES A.R., DOMINGOS C.R.B., Metodologias laboratoriais para o diagnóstico de hemoglobinas variantes. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(1):65-70

CLARKE G.M, HIGGINS T.N. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. Clin Chem 2000; 46:1284-90.

COLAH R.B., SURVE R., SAWANT P., D'SOUZA E., ITALIA K., PHANASGAONKAR S., et al. HPLC studies in hemoglobinopathies. Indian J Pediatr. 2007;74:657-62.

CREMONESI L, FERRARI M, GIORDANO P.C., HARTEVELD C.L., KLEANTHOS M, PAPANASTASIOU T., et al. An overview of current microarray-based human globin gene mutation detection methods. Hemoglobin. 2007;31:289-311

DAVIES S.C., CRONIN E., GILL M., GREENGROSS P., HICKMAN M., NORMAND C. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review with supplementary research. Health Technol Assess 2000; 4:i-v, 1-99.

DHALIWAL G., CORNETT P.A., TIERNEY L.M.Jr. Hemolytic anemia. Am Fam Physician. 2004;69:2599-606

GALIZA N.G.C., PITOMBEIRA M.S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. J Bras Patol Med Lab.2003;39(1):51-6.

GARANITO, M.P. Hemoglobinopatias: interpretação do teste de triagem neonatal. Revista de Pediatria, v. 30, n. 4, p. 172-176, 2009

GLOBIN Gene Server. HbVar: a database of human hemoglobin variants and thalassemias. [http:// globin.cse.psu.edu/globin/hbvar/](http://globin.cse.psu.edu/globin/hbvar/) (acessado em 23/01/2013).

GOLDMAN L.; BENNETT, J.C. Cecil Tratado de medicina interna. Tradução Amaury José da Cruz Junior. 21ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

HIRSCH R.E., RYBICKI A. C, FATALIEV N. A., LIN M. J., FRIEDMAN J. M., NAGEL R. L. A potential determinant of enhanced crystallization of Hbc: spectroscopic and functional evidence of an alteration in the central cavity of oxyHbC. Br J Haematol. 1997;98 (3): 583-8.

KUYPERS F.A., DE JONG K. The role of phosphatidylserine in recognition and removal of erythrocytes. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2004;50:147-58.

KUTLAR F. Diagnostic approach to hemoglobinopathies. Hemoglobin. 2007;31:243-50.

LUKENS J.N.: Hemoglobinopathies S,C,D,E and O and associated diseases. IN: Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (ed.). In Wintrobe's Clinical Hematology, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, pp 1085-1086.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS N° 452, de 18 de outubro de 2001. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/Portarias/Port2001/PT-452.htm> (acessado em 24/01/2013).

NAGEL R.L., STEINBERG M.H.: Hemoglobin SC Disease and HbC Disorders. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL (ed.). Disorders of Hemoglobin. Genetic, Pathophysiology, and Clinical Management. Cambridge University Press, New York, 2001, pp 756-766.

NAGEL R.L.: Malaria and HbC trait and HbC Disease. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL (ed.). Disorders of Hemoglobin. Genetic, Pathophysiology, and Clinical Management. Cambridge University Press, New York, 2001 pp 840-842.

NAGEL R.L., FABRY M.E., Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev* 2003; 17:167- 78.

NAYLOR E.W. Recent Developments in Neonatal Screening. *Semin Perinatol.* 1985;9:232-49.

NAOUM, P.C. Prevalência e controle da hemoglobina S. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v. 24, supl. 2, p. 140-148, 2002.

NAOUM, P.C.; NAOUM, F.A. Doença das células falciformes. São Paulo, SP: Sarvier, 2004.

NAOUM P.C. Hemoglobinopatias e talassemias. São Paulo: Editora Sarvier; 1999.

NAOUM P.C. Anemias imigrantes: origem das anemias hereditárias no Brasil. *Ciência Hoje.* 1984; 3(14):59-64.

NAOUM, P.C.; ALVAREZ FILHO, E.; DOMINGO, C.R.C.; FERRARI, E.; MOREIRA, H.W.; SAMPAIO, Z.A.; MAZIERO, P.A. & CASTILHO, E.M.. Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. *Revista Brasileira de Patologia Clínica*, 23:68-79.

PANTALEÃO S.M., MEDEIROS FILHO J.G., NUMESMAIA H.G., VIEIRA J. Triagem de hemoglobinopatias estruturais em recém-nascidos de João Pessoa - PB. *Rev Bras Patol Clin.* 1993;29:8-13.

PORTARIA GM nº 452, de 18 de outubro de 2001. Habilita o Estado de Pernambuco na Fase II de Implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal.

PREFEITURA MUNICIPAL DE CAMPINAS, 1997. Programa de Triagem Neo-Natal para Anemia falciforme. http://www.campinas.sp.gov.br/saude/programas/anemia_falciforme/nota_tecnica.htm (acessado em 24/01/2013).

RAMALHO A.S., MAGNA L.A., PAIVA E SILVA R.B. A Portaria MS n.º 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2002;24(4):244-50.

RAMALHO A.S., NASSIM-JORGE R., OLIVEIRA J.A., PEREIRA D.A. Hemoglobina S em recém-nascidos brasileiros. *J Pediatr (Rio J).* 1976;41(1):9-10.

RAMALHO A.S. As Hemoglobinopatias Hereditárias. Um Problema de Saúde Pública no Brasil. Ribeirão Preto: Editora da Sociedade Brasileira de Genética, 1986

RAMALHO, A.S.; MAGNA, L.A.; SILVA, R.B.P. A Portaria n° 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 1195-1199, ago. 2003.

RUIZ M.A., GUERRA C.C., NAOUM P.C. Detecção de hemoglobinas anormais em sangue de cordão de recém-nascidos na cidade de Santos, SP, através de eletroforese em gel de ágar amido. *Bol Soc Bras Hematol Hemot.* 1986;8(137):8-13.

RUND D, RACHMILEWITZ E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005; 353:1135-46.

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

SILVEIRA, Z. M. L. et al. Variantes estruturais de hemoglobinas: estudo sobre prevalência em militares. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, Rio de Janeiro, v. 40, n. 2, p. 155-157, 2008.

SILVA, P.A.M; et al. Situação de Pernambuco para se integrar ao Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). *Revista Pediátrica de Pernambuco.* v.14, n. 2, p.49-50, jul./dez., 2001.

SOMMER, C.K. et al . Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, Aug. 2006 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2006000800019&lng=en&nrm=iso>. access on 18 Mar. 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2006000800019>.

SOUZA R.A.V. de; PRATESI R.; FONSECA S.F. Programa de triagem Neonatal para hemoglobinopatias em Dourados, MS: uma análise. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, n. 2, 2010 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000200011&lng=en&nrm=iso>. access on 18 Mar. 2013. Epub May 07, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000037>.

URBINATI F, MADIGAN C, MALIK P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies. Part II: thalassaemias. *Expert Rev Mol Med.* 2006;8:1-26.

WEATHERALL D.J., CLEGG J.B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79:704-12.

WEATHERALL D.J. Phenotype-Genotype Relationships in Monogenic Disease: Lessons from the Thalassaemias. *Nature Reviews* 2001; 2:245-55.

WENNING M.R., SONATI M.F. Hemoglobinopatias hereditárias. In: Lopes AC, editor. *Diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Manole; 2007. p. 310-4.

WILD B, BAIN B. Investigation of abnormal haemoglobins and thalassaemia. In Dacie Lewis. Practical Haematology. 2006, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, PP. 271-310.

WILCKEN B, WILEY V. Newborn Screening. Pathology. 2008; 40(2):104-15

WINTROBE, M. M. et al. Hemoglobinopathies S, C, D, E and O and associated diseases. In: Wintrobe, M.M. et al. Clinical Hematology. Philadelphia: Bea & Febiger. p.835-868. 1981b.

ZAGO M.A., FALCÃO R.B., PASQUINI R. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu; 2004:p. 285-95.

ZAGO M.A. Considerações gerais sobre as doenças falciformes, In Manual de diagnóstico e tratamento das doenças falciformes (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, org). Brasília, Ministério da Saúde; 2002;

**ANEXO
DECLARAÇÃO**

Eu, Debora Maria da Silva Souza, portador do documento de identidade RG 7.282.503, CPF nº 075.526.894-63, aluna regularmente matriculada no curso de Pós- Graduação em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial, do programa de *Lato Sensu* da Faculdade Boa Viagem / Centro de Capacitação Educacional, sob o nº HC 112316 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou a legítimo autor da monografia cujo título é: **“INCIDÊNCIA DE HEMOGLOBINAS VARIANTES EM RECÉM NASCIDOS DE UM HOSPITAL PRIVADO DO RECIFE”**, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;
2. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em Recife, 30 de Abril de 2013.

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo funcionário da Secretaria da Pós- Graduação <i>Lato Sensu</i>
