

INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA

CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL

ILTON PALMEIRA SILVA

**PESQUISA DE HEMOGLOBINOPATIAS EM COMUNIDADES
INDÍGENAS NO BRASIL**

RECIFE

2017

ILTON PALMEIRA SILVA

**PESQUISA DE HEMOGLOBINOPATIAS EM COMUNIDADES
INDÍGENAS NO BRASIL**

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional, como exigência do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial.

Orientadora: Prof^a Dr^a Karla Melo Ferreira da Silva

RECIFE

2017



Ficha catalográfica elaborada pelo técnico bibliotecário.

ILTON PALMEIRA SILVA

**PESQUISA DE HEMOGLOBINOPATIAS EM COMUNIDADES
INDÍGENAS NO BRASIL**

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

Recife, 16 de janeiro de 2017.

EXAMINADOR:

Nome:

Titulação:

PARECER FINAL:

DEDICATÓRIA

A Deus por ter-me concedido o maior bem:
O dom da vida

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter sido meu companheiro infalível por todos esses anos;

Aos meus pais sem os quais não seria o que hoje sou e aos meus filhos, Ildeson Palmeira, Isac Palmeira, Israel Palmeira e Ilton Junior que tem me incentivado e inspirado a ir sempre um pouco mais além nessa caminhada;

A minha esposa Soraia pela paciência e compreensão durante toda essa jornada;

Ao Prof. Jacson Gomes pelo apoio que me foi dispensado durante todo esse tempo até a conquista final dessa especialização;

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para o meu sucesso profissional.

EPÍGRAFE

"O único lugar aonde o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário." (**Albert Einstein**)

RESUMO

As hemoglobinopatias são doenças hematológicas hereditárias, sendo as mais frequentes a anemia falciforme e as talassemias. A anemia falciforme é caracterizada pela presença de uma hemoglobina anormal (Hemoglobina S) que produz deformações nas hemácias, falcização, e conseqüentemente graves problemas de saúde aos portadores como, vulnerabilidade às infecções, ao seqüestro esplênico, à síndrome torácica aguda, entre outros agravos. Já as talassemias ocorrem por alterações na produção das cadeias polipeptídicas da hemoglobina causando desequilíbrio no organismo de acordo com a cadeia afetada (alfa ou beta). A intensa miscigenação do país acabou tornando essas hemoglobinopatias muito frequentes no nosso meio. O presente trabalho teve como objetivo analisar a presença de hemoglobinopatias nas comunidades indígenas localizadas no Brasil por meio de uma revisão de literatura enfocando a importância de estudos das hemoglobinopatias em comunidades indígenas no Brasil. Para fomentar a construção da revisão, foram realizadas buscas em artigos de revistas indexadas em acervos eletrônicos como, os sites da Scientific Electronic Library Online (SciELO), banco de dados da Publisher Medline (PubMed), Bireme (Biblioteca Virtual em saúde), LILACS (índice da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe), considerando artigos publicados entre os anos de 2000 a 2016. O Brasil é formado por uma população heterogênea em termos étnico com uma alta taxa de miscigenação, o que contribuiu para a disseminação das hemoglobinopatias, até mesmo entre as comunidade indígenas, fato que urge uma necessidade de políticas de saúde mais eficazes voltados para indígenas brasileiros, como um diagnóstico precoce, tratamento adequado, bem como a conscientização das comunidades afetadas, por meio de palestras educativas sobre o tipo hemoglobinopatias presente, pois dessa forma ajudaria significativamente a taxa de sobrevivência e a qualidade de vida dos indígenas afetados.

Palavras-chave: Anemia falciforme. Talassemia. Hemoglobinopatias. Indígenas.

ABSTRACT

Hemoglobinopathies are hereditary hematological diseases, with the most frequent being sickle cell anemia and thalassemias. Sickle cell anemia is characterized by the presence of an abnormal hemoglobin (hemoglobin S) that causes deformation in the red blood cells, sickness, and consequently serious health problems to the patient, such as vulnerability to infection, splenic sequestration, acute chest syndrome, among other diseases. The thalassemias occur due to changes in the production of the polypeptide chains of hemoglobin causing imbalance in the organism according to the affected chain (alpha or beta). The intense miscegenation of the country ended up making these hemoglobinopathies very frequent in our midst. The present study aimed to analyze the presence of hemoglobinopathies in the indigenous communities located in Brazil through a literature review focusing on the importance of studies of hemoglobinopathies in indigenous communities in Brazil. In order to encourage the construction of the review, searches were conducted in journal articles indexed in electronic collections such as the Scientific Electronic Library Online (Scielo), Publisher Medline (PubMed), Bireme (Virtual Health Library) databases, LILACS (Index of the scientific and technical literature of Latin America and the Caribbean), considering articles published between the years of 2000 and 2016. Brazil is formed by a heterogeneous population in ethnic terms with a high rate of miscegenation, which contributed to the dissemination of Hemoglobinopathies, even among indigenous communities, a fact that urges a need for more effective health policies aimed at Brazilian natives, such as an early diagnosis, appropriate treatment, and awareness of affected communities, through educational lectures on the type hemoglobinopathies Present, as this would significantly help the survival rate and the quality of the life from affected Indians.

Keywords: Sickle cell anemia. Thalassemia. Hemoglobinopathies. Indigenous.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Estrutura da hemoglobina.....	17
Figura 2- Hemácias em forma de foice.....	19
Figura 3- Esfregaço sanguíneo de paciente com talassemia.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Bireme	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
G-6PD	Glicose-6 Fosfato Desidrogenase
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobinina S
HbSS	Anemia falciforme ou drepanocítica homozigótica/Hemoglobina SS
HbSA	Hemoglobina AS
HbSC	Hemoglobina SC
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
LILACS	índice da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe
PHHF	Persistência Hereditária de Hemoglobina Fetal
Scielo	Scientific Electronic Library Online
VCM	Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	JUSTIFICATIVA.....	14
1.2	OBJETIVOS.....	15
1.2.1	Objetivo Geral.....	15
1.2.2	Objetivos Específicos.....	15
2	METODOLOGIA.....	16
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
3.1	ASPECTOS GERAIS DAS HEMOGLOBINOPATIAS.....	17
3.2	PRINCIPAIS HEMOGLOBINOPATIAS E SUA RELAÇÃO COM COMUNIDADES INDÍGENAS	21
3.2.1	Persistência Hereditária de HbF (PHHF).....	23
3.2.2	Anemia falciforme ou drepanocítica-HbSS (homozigótica).....	24
3.2.3	Hemoglobinopatia C.....	25
3.2.4	Hemoglobinopatia D.....	26
4	CONCLUSÃO.....	28
	REFERÊNCIAS.....	29
	ANEXO A.....	33
	DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS	

1. INTRODUÇÃO

O termo hemoglobinopatia é designado aos grupos de doenças autossômicas recessivas que compreendem as talassemias, doença falciforme, hemoglobinas instáveis e hemoglobinas variantes, tendo como consequências o comprometimento das suas funções. As hemoglobinopatias, são condições hereditárias caracterizadas por mutações dos genes das globinas humanas, levando a alterações quantitativas da sua síntese ou à formação de hemoglobinas estruturalmente anormais. Vale ressaltar que a interação da Hb S com talassemias alfa e beta, bem como a deficiência de enzimas eritrocitárias, principalmente a G-6PD, dificulta o diagnóstico laboratorial no tocante ao diagnóstico das referidas patologias relacionadas a hemoglobina (TEIXEIRA, 2014).

As hemoglobinas instáveis são as que apresentam maior grau de complicação no diagnóstico laboratorial. No que se refere aos glóbulos vermelhos, estes são responsáveis por transportar o gás oxigênio para os tecidos com a finalidade de se obter um melhor funcionamento de todos os órgãos, todavia, a anemia falciforme provoca uma agregação e diminuição do oxigênio a ser transportado, onde as hemácias se polimerizam provocando um déficit dos eritrócitos, pois os mesmos são destruídos devido às hemólises causadas na doença. (TEIXEIRA, 2014).

Dessa forma, a anemia falciforme possui algumas características bem definidas como a icterícia, crises de dor, febre, Acidente Vascular Cerebral, sendo este último uma das complicações mais graves desta patologia. É imprescindível afirmar que a anemia falciforme na sua forma homozigose pode ocasionar uma anemia grave, sua Hemoglobina possui o caráter SS (HbSS), enquanto os heterozigotos apresentam Hemoglobina SA (HbSA) e geralmente se refere aos pacientes heterozigotos como traço falcêmico, ou seja, o hemograma apresenta-se normal e sua morfologia eritrocitária apresenta uma Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), e também um volume corpuscular médio (VCM) dentro dos padrões da normalidade (NOGUEIRA, et all 2013).

O diagnóstico laboratorial dessa hemoglobinopatia é dividido em teste de triagem, como o hemograma de rotina, seguido por outros teste mais específicos como teste de falcização, teste de solubilidade, dosagem de hemoglobina fetal e hemoglobina A2, Focalização Isoelétrica, Imunoensaio e Triagem em Neonatal. Contudo, o diagnóstico confirmatório da doença falciforme é realizado pela detecção da HbS e da sua associação com

outras frações. É importante frisar que a técnica mais eficaz é a eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose ou em agarose, com pH variando de 8 a 9 (NOGUEIRA et al, 2013).

No Brasil, a taxa de miscigenação difundiu essas doenças em praticamente em todos os grupos populacionais. É importante destacar que a formação da população brasileira teve influencia inicial dos nativos, dos colonizadores portugueses e dos escravos africanos, sendo que, mais tarde sofreu maciça contribuição de povos europeus e asiáticos, principalmente de italianos, espanhóis, alemães e japoneses. (FIGUEIREDO, et al 2014).

CAVALCANTE, et al (2011) afirma que no Brasil das décadas de 1930 e 1940, a miscigenação foi vista como um fato determinante para a compreensão da anemia falciforme, em razão de sua interferência na epidemiologia da doença. Esta informação predominava nos artigos da época como tentativa de identificar, mediante análises sanguíneas, os grupos populacionais puros ou miscigenados.

O diagnóstico precoce, sobre tudo ao nascimento, e o tratamento adequado, ajuda a ter melhor qualidade de vida dos afetados. Além do mais, alertado há tempo sobre o risco de ocorrência da doença na família, os pais podem se beneficiar do aconselhamento genético e/ou do diagnóstico pré-natal para uma futura gestação. Assim, por se tratar de uma doença genética, a hereditariedade é a questão primordial dessa patologia; por isso o aconselhamento genético possui importância fundamental, pois tem o intuito de orientar os pacientes portadores das enfermidades relacionadas as hemoglobinopatias e compreender melhor outros aspectos da doença, como o sofrimento, tratamento, prognóstico e acompanhamento do enfermo (GUIMARÃES e COELHO, 2010).

1.1 JUSTIFICATIVA

A miscigenação, consequência do processo histórico brasileiro de colonização de vários povos, é responsável pela frequência das hemoglobinopatias no Brasil e a gravidade de certas formas dessa patologia como as anemias falciformes e as talassemias. Assim, o diagnóstico na sua fase inicial é imprescindível, pois a detecção de indivíduos portadores das formas imperceptíveis de hemoglobinopatias, os heterozigotos, são de grande importância para a saúde pública uma vez que representam fonte de novos heterozigotos, e dessa forma podem, através de casamento entre portadores, originar indivíduos homozigotos e duplos heterozigotos como, por exemplo, os portadores de hemoglobina SC (Hb SC), SD (Hb SD), como também a interação da HbC e HbD com a β talassemia formando heterozigoto composto.

O diagnóstico e o tratamento precoce possibilitam uma maior sobrevida dos pacientes afetados e melhoram a sua qualidade de vida

Prevenir e colaborar para a conscientização dos heterozigotos portadores das variantes das hemoglobinopatias fornecendo informações para que possam decidir responsabilmente sobre o futuro dos seus descendentes.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Pesquisar a presença de hemoglobinopatias nas comunidades indígenas no Brasil.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Fazer um levantamento do número de indígenas afetados ou com traços de hemoglobinopatia por meio da literatura disponível de 2000 a 2016.
- Mostrar a importância do diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias, gerando assim dados que possam auxiliar os profissionais de saúde.
- Analisar as formas mais prevalentes de hemoglobinopatia presente nas comunidades indígenas brasileira, e entender melhor a relação saúde doença desses povos.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura enfocando a importância de estudos das hemoglobinopatias em comunidades indígenas no Brasil. Para fomentar a construção da revisão, foram realizadas buscas em artigos de revistas indexadas em acervos eletrônicos como, os sites da Scientific Electronic Library Online (Scielo), banco de dados da Publisher Medline (PubMed), Bireme(Biblioteca Virtual em saúde), LILACS(índice da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe), para isso Foram utilizadas as palavras-chaves: Hemoglobinopatias, Anemia falciforme, hemoglobina, indígenas.

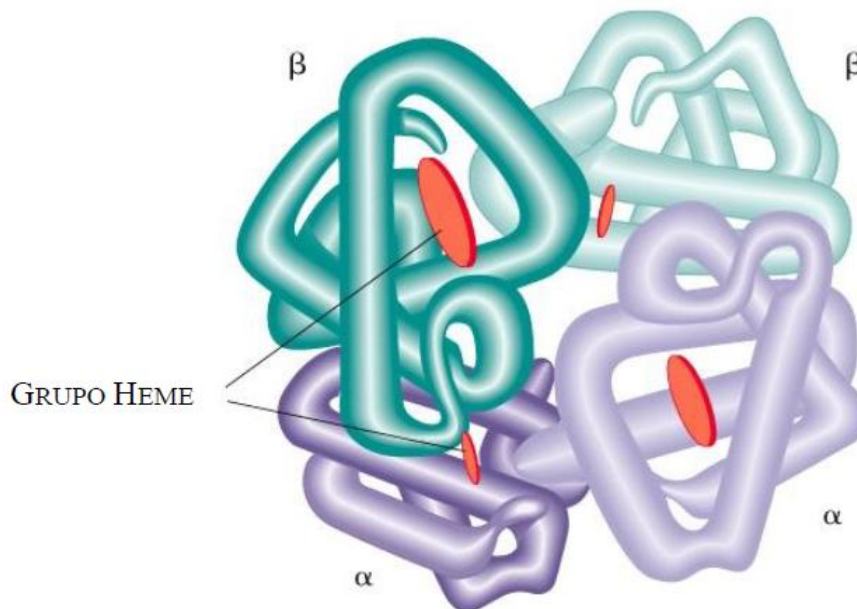
A pesquisa considerou artigos publicados entre os anos de 2000 a 2015, incluindo-se publicações no idioma português e inglês.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ASPECTOS GERAIS DAS HEMOGLOBINOPATIAS

A hemoglobina é uma substância com peso molecular de 64.500 daltons. Sua formação é comandada por genes α , localizada no cromossomo 16 e pelos genes β , γ e δ localizados no cromossomo 11. É processada no citoplasma dos eritroblastos após a formação do grupo heme e das cadeias de globinas. Constituída por duas partes: uma porção, na qual se encontra o ferro, denominada heme e outra parte onde se localiza a porção protéica denominada globina. Cada molécula de hemoglobina é formada por duas globinas do tipo alfa – representada por α_2 , e duas globinas do tipo beta – representadas por β_2 , δ_2 e γ_2 . Conforme Figura 1.

Fig. 1 Estrutura da Hemoglobina



Fonte: Teixeira, 2014

Dessa forma a síntese das globinas tipo alfa são controladas pelos genes alfa, localizados no cromossomo 16 enquanto a síntese das globinas betas são controladas pelos genes beta localizados no cromossomo 11. Existem quatro grupos hemes por proteína, estes possuem um íon de ferro no seu centro que liga a molécula de O_2 . Assim cada globina se liga a um grupo heme, conseqüentemente cada molécula de hemoglobina transportará quatro

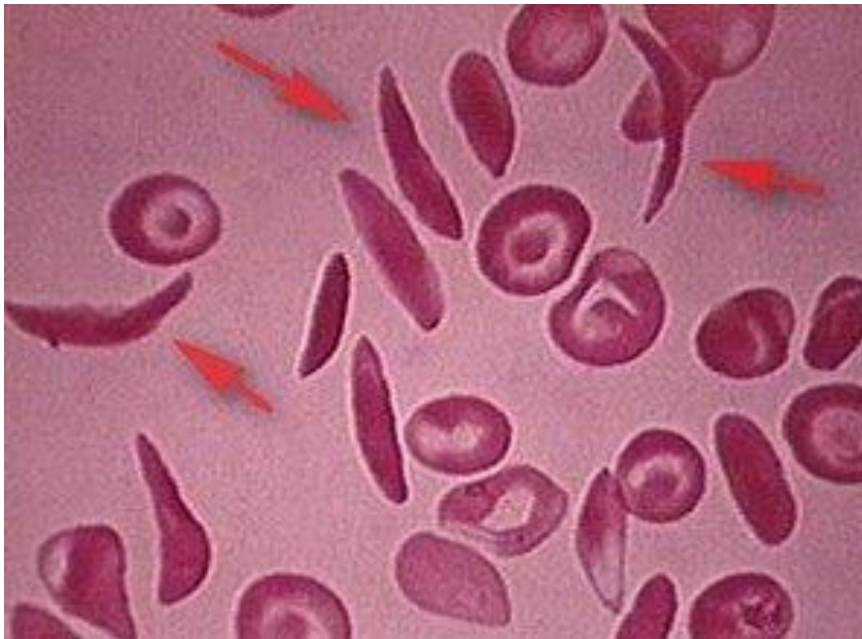
moléculas de oxigênio que se ligará aos quatro átomos de ferro (THEREZINHA, 2006; NAOUM, 1985).

Hemoglobinopatia é um termo usado para descrever coletivamente as alterações das hemoglobinopatias, embora o seu emprego não seja o mais adequado àquelas alterações que não produzem efeitos patológicos. De uma maneira geral, as hemoglobinopatias são divididas em dois grandes grupos: as hemoglobinas estruturais e as talassemias. São grupos de doenças autossômicas recessivas mais comuns na população mundial. Entre elas destacam-se as talassemias e anemias falciforme, chegando a ser consideradas relevantes problemas de saúde pública. Estas são ocasionadas principalmente por defeitos genéticos nos quais ocorre a troca de aminoácidos na sequência das cadeias globínicas da hemoglobina enquanto aquelas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios hereditários caracterizados pela redução ou ausência da síntese de um dos tipos de cadeias de globina que formam as hemoglobinas (DUCATTI, 2001; RENATO FAILACE, 2003).

Os pacientes portadores desses distúrbios hereditários da hemoglobina humana; geralmente são susceptíveis à anemia hemolítica e as infecções que possam levar a sepses, assim como a obstruções em pequenos vasos causando dor e comprometimento progressivo das funções de órgãos e tecidos (DUCATTI, 2001).

As formas de hemoglobinopatias mais frequentes são a anemia falciforme e as talassemias. A anemia falciforme é uma doença hereditária resultante de uma mutação no gene da β -globina que leva à substituição de um aminoácido, o ácido glutâmico, por outro, a valina na posição 6 da cadeia de hemoglobina, dessa forma, ocorre a transformação da hemoglobina normal, denominada hemoglobina A (HbA) em uma hemoglobina anormal, denominada hemoglobina S (HbS), caracterizada pela presença de eritrócitos em forma de foice (figura 2) e pela hemólise acelerada.

Fig. 2 Hemácias em forma de foice



Fonte: www.plugbr.net

Esta enfermidade é originária da África vindo para a América através do comércio de escravos, que vai se disseminar pelo Brasil durante o século XIX, o que faz dela hoje a doença hereditária mais comum em nosso país (AQUINO; PASSOS, 2008).

Os pacientes acometidos pela anemia falciforme, apresentam anemia crônica e recorrente, e também graves episódios de dor, decorrentes do processo de vaso-oclusão causado pelas hemácias falciformes, que dificultam ou até impedem a livre circulação sanguínea, mais especialmente nos pequenos vasos, e podem provocar a interrupção do fluxo sanguíneo e até a morte de células e tecidos corporais. Vale ressaltar que, os portadores da anemia falciforme têm maior vulnerabilidade às infecções, ao sequestro esplênico, à síndrome torácica aguda, entre outros agravos à sua saúde. (LOUREIRO et AL, 2005).

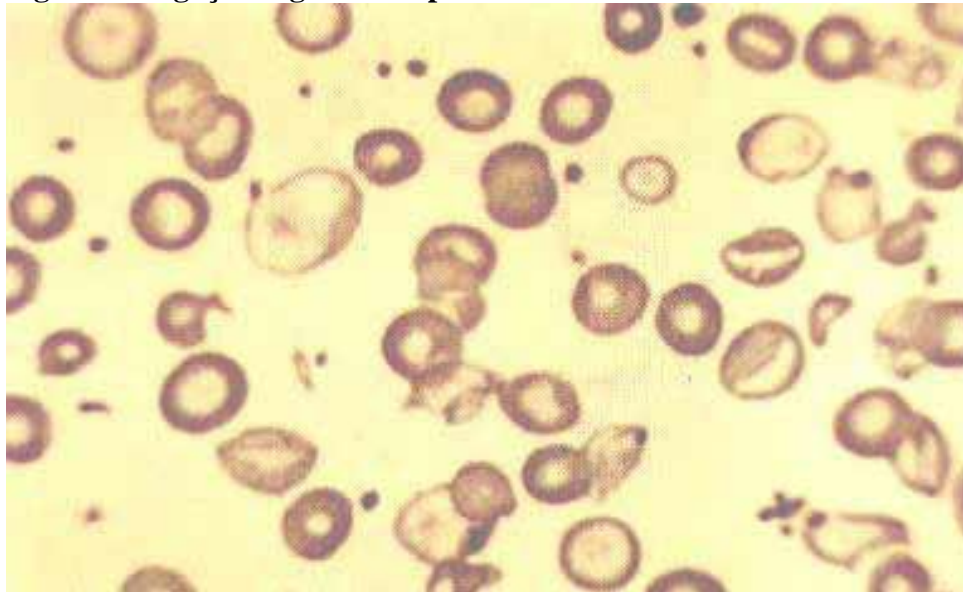
Toda via, a persistência hereditária de hemoglobina fetal associada à HbS diminui a gravidade clínica da anemia, uma vez que a hemoglobina fetal (HbF) apresenta alta afinidade pelo oxigênio melhorando o transporte dessa molécula. (STEINBERG, 2006; SANTOS, 2009).

As talassemias também constituem um grupo de anemias, também de ordem hereditária decorrente de mutações que afetam a síntese de hemoglobina. São caracterizadas por uma diminuição na síntese de uma das cadeias de hemoglobina (α ou β), classificando-as como alfa talassemia ou beta talassemia, podendo aparecer também em formas mistas (LISOT et al, 2004).

A talassemia beta se caracteriza por uma herança autossômica recessiva e pode ser causada por deleção, mutação em ponto ou inserção de poucos nucleotídeos resultando num decréscimo da transcrição, incapacidade de iniciação da tradução, processamento anormal de RNA, matriz de leitura, terminação prematura e produção de hemoglobinas instáveis (HATTORI, 1999).

Em pacientes portadores heterozigotos da talassemia beta (ou talassemia menor) os eritrócitos apresentam-se microcíticos e é comum que a concentração de hemoglobina A2 esteja aumentada, enquanto que na beta talassemia homozigota (ou maior) os eritrócitos apresentam-se bastante deformados, predominando a poiquilocitose, conforme Figura 3 e a Hb F apresenta-se em quantidades elevadas (NAOUM, 1984).

Fig. 3: Esfregaço sanguíneo de paciente com talassemia.



Fonte: Carvalho, 2003

O diagnóstico precoce é realizado na primeira semana de vida pelos Serviços de Referência em Triagem Neonatal (Teste do Pezinho), conforme definido no regulamento do

SUS pela Portaria do Programa Nacional de Triagem Neonatal GM/MS nº. 2.048 de 3 de Setembro de 2009.

Esse teste é gratuito nas unidades de saúde dos serviços públicos, e é recomendado durante a primeira semana de vida pelo método de eletroforese em HPLC ou de focalização isoelétrica. É importante frisar que o diagnóstico laboratorial das doenças falciformes, é estabelecido com base em procedimentos eletroforéticos, análise do eritrograma e morfologia eritrocitária, podendo ainda ser completada pelas avaliações quantitativas das frações de hemoglobinas pela Cromatografia Líquida de Alta Performance – HPLC (BONINI-DOMINGOS et al, 2006)

3.2 PRINCIPAIS HEMOGLOBINOPATIAS E SUA RELAÇÃO COM COMUNIDADES INDÍGENAS

As talassemias são caracterizadas por apresentarem defeitos na taxa de produção das cadeias de hemoglobinas. Ou seja, quando a síntese de globina alfa está diminuída em relação à globina beta, denomina-se talassemia alfa. E quando ocorre o inverso, trata-se da talassemia β_2 . Os heterozigotos normalmente são assintomáticos, todavia os portadores de mais de um gene anormal – Os homozigotos e heterozigotos compostos – apresentam manifestações clínicas que vão desde a anemia grave incompatível com a vida até formas mais brandas assintomáticas. (ZAGO, 2013).

As formas assintomáticas mais severas são caracterizadas por anemia hemolítica hipocrômica, hiperplasia eritróide da medula óssea, hepatomegalia, esplenomegalia, retardo do desenvolvimento somático sexual e deformidades do esqueleto evidentes nos ossos do rosto e do crânio. A hiperplasia da medula óssea é ineficaz porque a maioria das células proliferantes é destruída na medula óssea. No que tange as causas do baixo crescimento, podemos salientar que é a hipóxia dos tecidos e o grande consumo de nutrientes e energia pela medula óssea hipertrofiada o fator desencadeante. Assim, para se estabelecer um crescimento normal é preciso dar início ao tratamento transfusional adequado, e a esplenectomia nos casos em que se julgue necessário.

Nos talassémicos há um excesso de ferro devido a uma maior absorção intestinal – exigido pela hiperplasia eritróide – e liberação do mesmo pelas hemácias recebidas nas

transfusões. As plomemegalias deve-se, principalmente, a hiperplasia do sistema fagocítico causado pela destruição de eritrócitos anormais (ZAGO, 2013). Quanto às manifestações clínicas, estas dependem do número de genes talassêmicos presentes. Por exemplo, surge o quadro de hidropisia com morte fetal quando se expressa a forma homozigótica, na qual quatro genes estão afetados, sendo considerada a forma mais grave. Tal gravidade diminui a medida que existe três, dois ou apenas um gene talassemico (THEREZINHA, 2006).

As cadeias globínicas α são necessárias para a síntese de hemoglobinas presentes na fase fetal e na fase adulta, exercendo importante papel na manutenção da estabilidade destas moléculas de hemoglobinas. Dessa forma, torna-se evidente que as alterações na sua síntese terá consequências clínicas em ambas as fases, diferente das cadeias β , que estão presentes apenas no componente hemoglobínico adulto, a hemoglobina A (HbA). Contudo as cadeias α excedentes nas β -talassemias precipitam e formam agregados nos eritroblastos, estes agregados, por sua vez, provocam lesões na membrana, em síntese, a maior parte dos eritroblastos é destruída na membrana óssea antes de completar o desenvolvimento, fenômeno denominado eritropoese ineficaz (SANDRINE, 2005).

No feto, a deficiência de globina α produz um excesso de cadeias γ e, após o sexto mês de vida, o excesso deve-se à globina β , que se tornam livres. Essas cadeias livres formam tetrâmeros denominados de Hb Bart's (γ_4) e Hb H (β_4). A formação desses tetrâmeros condiciona a fisiopatologia da talassemia α . As talassemias α são classificadas em quatro categorias de acordo com o nível de expressão do gene α : (1) portador silencioso, com perda de um único gene ($-\alpha/\alpha\alpha$); (2) o traço alfa talassêmico, no qual há perda de dois genes alfa de um único cromossomo ($--/\alpha\alpha$) ou de um gene α de ambos os cromossomos ($-\alpha/-\alpha$); (3) a doença da hemoglobina H, na qual apenas um gene alfa é funcional ($--/-\alpha$) e (4) a hidropsia fetal, caracterizada pela ausência dos quatro genes alfa ($--/--$). A anemia presente nas talassemias alfa se deve à diminuição do tempo de sobrevivência dos eritrócitos que contêm corpos de inclusão e são, por isto, retirados pela microvasculatura esplênica (SANDRINE, 2005; ZAGO, 2013).

No tocante as beta talassemia menor, ou traço falcêmico e beta talassemia maior. Há algumas particularidades que lhe são familiar. Os heterozigóticos β -talassemicos são habitualmente assintomáticos e o nível de hemoglobina está ligeiramente diminuída. Vale ressaltar que níveis mais acentuados podem ocorrer na infância, na presença de infecções ou processos inflamatórios crônicos. A beta talassemia menor ocorre em praticamente todos os

grupos étnicos, sendo rara nos indivíduos brancos de origem norte-européia. É comum na Grécia, Itália e entre os cipriotas gregos como os turcos onde há prevalência, em algumas regiões, chegam de 15 a 20%. Há também, uma prevalência de 5 a 10% na Índia, na Tailândia e outras partes do sudeste da Ásia. (ZAGO, 2013).

O termo talassemia menor decorre do fato do estado heterozigótico para beta talassemia ser clinicamente inaparente, apresentando os pacientes portadores desta herança genética, discreta esplenomegalia ou sintomas e sinais decorrente da anemia. No entanto a forma assintomática predomina. Os diagnósticos diferenciais imprescindíveis da beta talassemia menor precisam ser elaborados com o traço alfa talassemico e anemia ferropênica. Porém o diagnostico dessa forma heterozigótica caracteriza por níveis de hemoglobina ligeiramente diminuídos (10,5 – 13 g/dl), microcitose e hipocromia, ferro sérico normal, aumento da HbA₂ em geral 3,5 a 6% e níveis de HbF normais ou ligeiramente elevados (ZAGO, 2013).

Beta talassemia maior: é a forma mais grave da enfermidade, dependente de transfusão. As manifestações clínicas aparecem logo no primeiro ano de vida, como: menor aumento de peso, episódios de febre, diarreia, apatia, irritabilidade e palidez. Essa apresenta hiperplasia eritróide acentuada e eritropoese ineficaz, devido ao dano aos eritroblastos em desenvolvimento. Clinicamente o paciente se mostra com anemia grave, hepatomegalia, esplenomegalia e retardo de crescimento. O diagnostico da talassemia maior é sugerido pela presença de anemia grave com eritrócitos muito hipocrômicos, numero moderado de células em alvo, Hb inferior a 9g/dl, anisopoiquilocitose intensa, esquizocitose, hemácias e eritroblastos com granulações, basófilos e desvio a esquerda dos granulócitos e história familiar do mediterrâneo, contudo o diagnostico definitivo depende do numero elevado de Hb F. No que se refere ao diagnostico da talassemia menor, esta apresenta RDW normal, reticulócitos superior a 5%, CHCM de 30% ou mais e níveis elevados de Hb F.(RAVEL, 2009).

No diagnostico diferencial a Hb costuma esta acima de 7 a 8g/dl e os demais achados do sangue periférico também são intermediário entre os da talassemia maior e os da talassemia menor. Ressalta-se a importância de exames adicionais nos casos duvidosos, como a eletroforese da hemoglobina ou HPLC (BARBARA, 2004).

3.2.1 Persistência Hereditária de HbF (PHHF)

São situações assintomáticas em que persiste a síntese de quantidades apreciáveis de HbF durante a vida adulta. Todavia, a síntese deficiente de cadeias β é quase completamente compensada pela produção aumentada de cadeias de globinas ϵ , portanto, ausência de manifestações clínicas (NAOUM, 1985).

3.2.2 Anemia falciforme ou drepanocítica-HbSS (homozigótica),

É causada pela alteração hemoglobínica na qual há uma substituição do ácido glutâmico por uma valina na posição 6 do segmento da cadeia polipeptídica beta. Esta modificação dá origem a HbS e faz com que, a baixa tensão de O₂, essa hemoglobina se polimerize. O passo seguinte é a falcização das hemácias. Pode ocorrer: trombose arteriolar, aumento de hemólise e ainda necrose celular, como consequências dos fenômenos isquêmicos causados pelos trombos sanguíneos (THEREZINHA, 2006).

Tais quadros clínicos se agravam quando as células sanguíneas concentram-se de hemoglobina corpuscular média, apresentando baixa afinidade pelo oxigênio, pouca deformidade e alta viscosidade, podendo acelerar ainda mais o processo de formação de polímeros de HbS na desoxigenação e menor sobrevivência destas células (FIGUEIREDO, 2007).

Os indivíduos heterozigotos para hemoglobinopatia S não apresentam nenhuma anormalidade hematológica. A morfologia eritrocitária e o nível de hemoglobina são normais, assim como os números dos leucócitos e plaquetas. A concentração de HbS nas hemácias desses indivíduos é inferior a 50% tornando-os resistente a falcização nas condições fisiológicas normais. Contudo o ambiente metabólico dos rins é bastante propício a falcização não sendo rara as complicações renais nos indivíduos (FIGUEIREDO, 2007).

Um fato que dificulta o seu diagnóstico é quando há ocorrência de interações da HbS com talassemias alfa e beta, assim como a deficiências de enzimas eritrocitárias, notadamente a G-6PD (NAOUM, 2007). As hemoglobinas anormais também podem causar poliglobolia ou meta-hemoglobinemia congênica (HOFFBRAND, 2004).

A detecção da HbS, quando realizada através da eletroforese em acetato de celulose, deve ser associada a métodos de comprovação como: teste de falcização, prova de solubilidade e eletroforese em PH ácido. É sabido que devido a hemoglobina ser uma proteína

carregada negativamente e a eletroforese de hemoglobina partir do mesmo princípio, durante a corrida eletroforética essas proteínas migram para polos positivos. Dessa forma as hemoglobinas com defeitos estruturais causadas por substituições de diferentes pontos isoelétricos vão apresentar mudanças em suas cargas elétricas tendo como resultado a ocorrência de diferentes mobilidades (BANDEIRA, 2003).

Deve se atentar para o fato de que no período neonatal, devido a grande quantidade de HbF, o teste de falcização e solubilidade costumam apresentarem negativos. Esse último apresenta uma boa sensibilidade para a triagem de HbS em outras faixas etárias além de oferecer um custo mais baixo do que a eletroforese e uma execução mais fácil. Vale lembrar que em homozigotos da talassemia beta e na anemia falciforme, o aumento percentual da hemoglobina fetal se traduz em um melhor prognóstico da doença. (BANDEIRA, 2003).

3.2.3 Hemoglobinopatia C

A hemoglobinopatia C é constituída por duas cadeias de alfa globina e por duas variantes da globina beta em que o radical lisina é substituído pelo ácido glutâmico. A hemoglobina torna-se instável e precipita-se formando cristais no interior dos eritrócitos diminuindo, dessa forma, a elasticidade das hemácias tendo com consequência o aumento da viscosidade do sangue.

Há uma prevalência desta síndrome entre 5 e 30% em varias regiões da África (NAOUM, 1985). Na forma heterozigota esta condição é assintomática, todavia os indivíduos homozigotos para esta variante são sintomáticos caracterizados pela anemia hemolítica de leve a moderada. Este quadro clinico proporcionado pela HbC deve-se a sua capacidade de induzir a desidratação dos eritrócitos e a formação intracelular de cristais. A dupla heterozigose HbS/C leva a uma desordem falciforme grave, contudo, menos severa que a anemia falciforme (SOMMER, 2006).

A HbC é menos solúvel que a HbA em tampão fosfato diluído, mesmo dentro dos eritrócitos. Essa característica físico-química da HbC permite, sob condições especiais de secagem parcial, observar células em alvo e a formação de cristais dentro dos eritrócitos (NAOUM, 1987).

Esta mesma variante teve origem na África e sua propagação foi extensa nas regiões do Mediterrâneo e Américas por meio do tráfico de escravos, em varias épocas da historia da humanidade. Tal processo de distribuição de gene da hemoglobina possibilitou a sua interação com outras hemoglobinas variantes e talassemias, tão intensamente observado na população brasileira (SOMMER, 2006).

3.2.4 Hemoglobinopatia D

A hemoglobinopatia D é uma variante que apresenta mobilidade eletroforética semelhante a da HbS, entretanto, não ocorre o fenômeno da falcização dos eritrócitos. Tal ocorrência torna-se possível quando há associação desta variante com a HbS(forma heterozigota). Somente a forma HbDD causa discretas anemia e esplenomegalia(THEREZINHA, 2006).

O diagnóstico da homozigose torna-se possível excluindo-se com cautela estudos familiares, a interação da HbD com a beta talassemia com supressão completa de cadeias beta (B° tal./HbD). Há também uma preocupação no tocante a uma diferenciação de um paciente com HbSS, devendo nessa situação, ser feito eletroforese em PH ácido para a distinção de um paciente HbSS de um HbSD. Para maior segurança no resultado laboratorial, ressalta-se, quando possível, a realização de análise das hemoglobinas dos pais (NAOUM, 2007).

Vale ainda, ressaltar que, diagnosticar precocemente essas doenças é tão importante que em 2001, mediante a portaria nº 822/01 do ministério da saúde, foi criado o programa nacional de triagem neonatal (PNTN), incluindo a triagem para as hemoglobinopatias (CANÇADO, 2007).

Dentre as conquistas dessa portaria, deve-se aludir a restauração de um dos princípios básicos da Ética Médica, que é o da igualdade, garantindo acesso igual aos testes de triagem a todos recém-nascidos brasileiros, independentemente da origem geográfica, étnica e classe socioeconômica. Não obstante, com exceção de alguns centros especializados, a supracitada portaria não encontrou bases para atuar eficientemente devido ao despreparo da maioria dos serviços públicos de saúde. (CANÇADO, 2007).

Portanto, uma vez que tal portaria se encontra em fase inicial de implantação, é imprescindível uma ampla divulgação das hemoglobinopatias entre os profissionais de saúde,

principalmente entre os que atuam na triagem neonatal. Ver-se assim, um passo significativo para a população brasileira no que concerne ao diagnóstico precoce e um programa de atenção integral às pessoas com doenças falciformes (CANÇADO, 2007).

No Brasil, a taxa de miscigenação difundiu essas doenças em praticamente em todos os grupos populacionais. É importante destacar que a formação da população brasileira teve influência inicial dos nativos, dos colonizadores portugueses e dos escravos africanos, sendo que, mais tarde sofreu maciça contribuição de povos europeus e asiáticos, principalmente de italianos, espanhóis, alemães e japoneses. O conhecimento deste fato histórico ajuda a compreender melhor o porquê do aparecimento de genes afetados e em outros povos. Assim, as talassemias são mais frequentes em populações descendentes de grupos originários do mediterrâneo (italianos e espanhóis), enquanto que a anemia falciforme é bastante comum em negros de origem afros descendentes (FERREIRA, 2012).

O diagnóstico precoce, sobre tudo ao nascimento, e o tratamento adequado, ajuda significativamente a taxa de sobrevivência e a qualidade de vida dos doentes. Além do mais, alertado há tempo sobre o risco de ocorrência da doença na família, os pais podem se beneficiar do aconselhamento genético e/ou do diagnóstico pré-natal para uma futura gestação. Nesse sentido, a implementação de programas de rastreio e de aconselhamento genético, pode ser uma excelente forma de tentar controlar o número de novos casos e oferecer melhores condições de sobrevivência e maior qualidade de vida aos afetados, cumprindo assim, o seu propósito e contribuindo grandemente para a diminuição dos fenótipos mais graves (TEIXEIRA, 2014).

Dessa forma é de grande importância a educação e sensibilização das populações para este problema, advertindo-as do risco e das consequências para a descendência que estas condições acarretam, evitando assim, sofrimentos futuros (TEIXEIRA, 2014).

4. CONCLUSÃO

Como no Brasil existe uma alta taxa de miscigenação, tal processo difundiu essas doenças em praticamente em todos os grupos étnicos, principalmente os indígenas brasileiros. Dessa forma, um diagnóstico precoce, sobre tudo ao nascimento, e o tratamento adequado, bem como a conscientização das comunidades afetadas, por meio de palestras educativas sobre o tipo hemoglobinopatias, o apoio clínico, psicológico e genético ao portador e seus familiares ajudaria de forma significativamente a taxa de sobrevida e a qualidade de vida dos doentes. Vale ressaltar que não foi possível encontrar trabalhos suficientes na literatura relacionando a prevalência de anemia falciforme em comunidades indígenas no Brasil. Assim, precisa-se buscar investigar melhor esta enfermidade em comunidades isoladas no país.

REFERÊNCIAS

- AQUINO, Edna Souza; PASSOS, Núbia Cristina Rocha. Anemia Falciforme: fatores ao diagnóstico e tratamento. **Revista Acadêmica da FAMAM TEXTURA**. Cruz das Almas, v.3, n. 2, p. 23-40, 2008.
- BANDEIRA, F. M. G. C.; Leal, M. C.; Souza, R. F.; Furtato, V. C.; Gomes, Y. M.; Diagnóstico da hemoglobina S: análise comparativa do teste de solubilidade com a eletroforese em pH alcalino e ácido no período neonatal. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.** v.3 Recife jul./set.2003.
- BERTHOLO, L. C.; Moureira, H. W. **Focalização Isoelétrica na Identificação das Hemoglobinas**. J. Bras. Patol. Med. Lab. Vol.42 n°.3 Rio de Janeiro June 2006.
- CANÇADO, R. D.; Jesus, J. A.; A doença falciforme no Brasil. **Rev. Brás. Hematol.hemoter.**, v.29 n.3 São Jose do Rio Preto jul./set. 2007.
- CARVALHO , L.B. **Avaliação da expressão da talassemia do tipo beta no Brasil pela coherençacom defeitos de hemocromatose**. 2003. 150 f. Dissertação. Programa de Pós Graduação em Genética do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, 2003. Disponível em: <http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/brp/33004153023P5/2003/carvalho_lb_m_e_sjrp.pdf>. Acesso em: 29 de jul de 2012.
- CAVALCANTI, J. M; MAIO, M. C. **Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940**. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, v.18, n.2, abr.-jun. 2011, p.377-406.
- DUCATTI, R. P.; Teixeira, A. E. A.; Galão, H. A.; Bonini-Domingos, C. R; Fett-Conte, A. C.; Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Rev. Brás. Hematol.hemoter.**, 2001, 23(1):23-29
- Ferreira, M. C. B. **DOENÇA FALCIFORME: UM OLHAR SOBRE A ASSISTÊNCIA PRESTADA NA REDE PÚBLICA ESTADUAL – Hemocentro Regional de Juiz de Fora. Dissertação de Mestrado,2012.**

FIGUEIREDO, M. S. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. **Rev. Brás. Hematol.hemoter.**, v.29 n.3 São Jose do Rio Preto jul./set. 2007.

FIGUEIREDO, A. K. B; Santos, F. A. V; Soares, L. H; Sousa, N. D. L. Anemia Falciforme: Abordagem Diagnóstica Laboratorial. **Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança** – Jun. 2014;12(1):96-103.

HOFFBRAND A. V.; Pettit J. E.; Moss P. A. H., **Fundamentos em Hematologia**. 4ª Ed.- Porto Alegre RS: Artmed, 2004. p 81.

LISOT, C. L. A; SILLA, L. M. R. Triagem de hemoglobinopatias em doadores de sangue de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil: prevalência em área de colonização italiana. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.l.], v. 20, nº 6, Rio de Janeiro, 2004.

LOUREIRO, Monique Morgado; ROZENFELD, Suely. Epidemiologia de Internações por Doenças Falciformes no Brasil. **Rev. Saúde Publica**. Rio de Janeiro, v.39, n.6, p. 943-949, 2005.

MANUAL DE DIAGNOSTICO E TRATAMENTO DE DOENÇAS FALCIFORMES-
Brasília: ANVISA, 2001. 142p.

NAOUM, P. C.; Bonini-Domingos, C. R.; Dificuldades no diagnostico laboratorial das hemoglobinopatia, **Rev. Brás. Hematol.hemoter.**, v.29 n.3 São Jose do Rio Preto jul./set. 2007.

NAOUM, Paulo Cezar, **Diagnóstico das hemoglobinopatias**, São Paulo, 1987, 4º edição, pagina 242.

NAOUM, P.C. Anemias imigrantes: a origem das anemias hereditárias no Brasil. **Ciência Hoje**, [S.l.], v. 3, nº 14, p. 59-64, 1984.

NAOUM, P. C.; Angulo, I. L.; Brandão, A. C.; Graciano, R. A. S.; Nomura, M. S. E. ; Anjos, I. D.; Detecção e conscientização de portadores de hemoglobinopatias nas regiões de São José

do Rio Preto e Presidente Prudente,SP (Brasil). **Rev. Saúde Pública** v.19 n.4 São Paulo ago. 1985.

NOGUEIRA, K. D. A; Silva, W. D. L; Paiva, S. G. Diagnóstico Laboratorial da Anemia Falciforme. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.6, n.4, Pub.2, Outubro 2013.

ORLANDO, G. M.; Naoum, P. C., Siqueira, F. A. M; Bonini-Domingos, C. R. Diagnostico laboratorial de hemoglobinopatia em populações diferenciadas. **Rev. Brás. Hematol.hemoter.**, 2000, 22(2):111-121.

RAMALHO, A. S.; Magna, L. A.; Paiva e Silva, R. B.; A portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. **Cad. Saúde Pública** v.19 n.º.4 Rio de Janeiro Jul./ago.2003.

RAPAPORT, S. **Introdução à Hematologia**. São Paulo: Roca, 1987, p. 346.

RENATO FAILACE. **Hemograma**. 4 ed. Porto Alegre RS: Artmed, 2003. p 91-95.

Barbara J. Bain, **Células Sanguíneas**. 3ª ed.- Porto Alegre RS: Artmed, 2004. p 267-272.

SANTOS, Jean Leandro dos. **Síntese e avaliação farmacológica de protótipos candidatos à fármacos para o tratamento dos sintomas da anemia falciforme**. 2009. 226 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Araraquara, 2009.

SANDRINE C. Wagner; Matheus C. Silvestre; Christina M. Bittar; João R. Friedrisch; Lúcia M. R. Silva. **Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. Vol. 27 no.1 São José do Rio Preto Jan./Mar. 2005.

SOMMER, C. K.; Goldbeck, A. S.; Wagner, S. C.; Castro, S. M.;Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil.**Cad. Saúde Pública** v.22 n.8 Rio de Janeiro ago.2006.

RAVEL, R.M.D. Anemia por depleção. In: RAVEL, R.M.D. **Laboratório Clínico. Aplicações Clínicas dos Dados Laboratoriais**. 6ª edição. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan. p. 36-49.

STEINBERG, M.H. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. **Trends in Pharmacological Sciences**. v. 27, n.4, p. 204-210, 2006.

THEREZINHA F. Lorenzi; Elbio D` Américo.; Paulo A. A. Silveira.; Valeria Buccheri. In: **Manual de Hematologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p 258-278.

TEIXEIRA, P. M. S.; **HEMOGLOBINOPATIAS: CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA**. 2014. 86f. Dissertação (Dissertação em CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA) FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA. Coimbra, 2014.

ZAGO, M. A.; Falcão, R. P.; Pasquini, R. **Hematologia Fundamentos e Prática**. Ed. 2013 São Paulo. Editora Atheneu. p. 205– 225.

ANEXO A
DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Eu, Ilton Palmeira Silva, portador do documento de identidade RG, 0685583848 CPF n° 035438314-02, aluno regularmente matriculado no curso de Pós- Graduação em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial, do programa de *Lato Sensu* da INESP – INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA, sob o n° HC1301418 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

Sou a legítimo autor da monografia cujo titulo é: “Pesquisa de Hemoglobinopatias em Comunidades Indígenas no Brasil”, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;

1. 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, ____/____ de 2017.

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo
funcionário da Secretaria da Pós-
Graduação *Lato Sensu*