

## PREVALÊNCIA DE HEMOGLOBINAS VARIANTES EM ESTUDO REALIZADO NO ESTADO DE GOIÁS

**HÍGOR CHAGAS CARDOSO**

**JOSIANNE MARTINS DE OLIVEIRA**

**CELSO DA CUNHA BASTOS**

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, 1a. Avenida, s.n., Setor Universitário, Goiânia, 74605-020, Goiás, Brasil; e-mail: medhigor@gmail.com

**ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA**

Laboratório de Genética Molecular e Citogenética, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Campus Samambaia, Goiânia, 74001-970, Goiás, Brasil; e-mail: silveiralacerda@gmail.com

**RESUMO:** Hemoglobinas variantes são as alterações genéticas humanas mais comuns no Brasil, com influência na economia das famílias e dos governos. Entendendo que a formação do povo goiano teve a contribuição de diferentes etnias, este estudo teve como objetivo estabelecer a prevalência das hemoglobinas variantes em uma amostragem populacional atendida durante um evento científico na Universidade Federal de Goiás. A prevalência da heterozigose para a hemoglobina "S" foi de 4,4% e a da heterozigose para a hemoglobina "C" foi de 1%. Após a obtenção dos resultados, os participantes da pesquisa foram alertados sobre a importância do conhecimento acerca do diagnóstico de hemoglobinopatias. Os resultados obtidos demonstram a necessidade de implantação de serviços públicos preventivos e de acompanhamento específico em hemoglobinopatias no estado de Goiás, bem como para a relevância das atividades de extensão universitária para a comunidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento genético, assistência à saúde, epidemiologia, hemoglobinopatias.

### PREVALENCE OF HEMOGLOBIN VARIANTS IN A STUDY CARRIED OUT IN THE STATE OF GOIÁS, BRAZIL

**ABSTRACT:** Hemoglobin variants are the most common human genetic abnormalities in Brazil, affecting family and governmental economies. Taking into consideration that the population of the state of Goiás is composed of different ethnic groups, this study aimed at evaluating the prevalence of hemoglobin variants in a sample of this population that was assessed during a scientific event at the Universidade Federal de Goiás. The prevalence of heterozygous hemoglobin "S" was 4.4% and heterozygous hemoglobin "C" was 1.0%. After this research, the participants of the study were given an explanation of the importance of hemoglobinopathy diagnosis. The results obtained point out the need to implement preventive public health care and specific monitoring of patients with hemoglobinopathies in the state of Goiás, as well as the relevance of extension activities of university for the community.

**KEY WORDS:** Genetic counseling, health care, epidemiology, hemoglobinopathies.

### INTRODUÇÃO

**H**emoglobinopatias são as entidades mórbidas hereditárias mais comuns no Brasil, geralmente causadas por substituições simples, pequenas inserções ou deleções de bases que

afetam as regiões codificantes dos genes e levam à substituição de aminoácidos na cadeia proteica das hemoglobinas. Entre elas, destacam-se hemoglobina "C" e hemoglobina "S", geradas a partir de alterações no cromossomo 11, na posição 6 da cadeia  $\beta$ . Na hemoglobina "C" ( $\alpha_2\beta_2^C$ ), o ácido glutâmico é substituí-

do por lisina ( $\beta^6 \text{Glu} \rightarrow \text{Lis}$ ) e na hemoglobina "S" ( $\alpha_2\beta_2^S$ ), pela valina ( $\beta^6 \text{Glu} \rightarrow \text{Val}$ ) (Costa & Sonati, 2007; Sonati & Costa, 2008; Wenning & Sonati, 2007; Zago et al., 2004).

Os eritrócitos que possuem a hemoglobina "S" são responsáveis pela patogênese da doença falciforme. Essa hemoglobina variante possui tendência de se polimerizar quando dessaturada, tornando a forma do eritrócito semelhante a uma foice. As alterações na morfologia do eritrócito determinam tempo reduzido de vida média em relação ao eritrócito normal e predis põem a fenômenos vaso-oclusivos em todo o organismo, provocando dor e, com o passar dos anos, lesões isquêmicas que compõem o leque de manifestações clínicas observadas nas pessoas afetadas (Holsbach et al., 2010; Ivo & Carvalho, 2003; Naoum & Naoum, 2004).

Em decorrência dos altos índices de morbidade e mortalidade, a doença falciforme tem sido apontada como uma questão de saúde pública (Guimarães et al., 2009). Assim como as demais hemoglobinopatias, essa doença influencia a economia das famílias e dos governos, aumentando os gastos com recursos despendidos pela rede pública de assistência à saúde. Além disso, exerce grande influência na produção econômica do país, uma vez que o paciente, ou um de seus familiares, fica impedido de desenvolver suas atividades laborais por períodos variáveis e frequentes, em decorrência das manifestações clínicas que o portador de hemoglobinopatia pode apresentar (Naoum, 1997).

Considerando a diversidade de origens étnicas da população brasileira e o grau de miscigenação encontrado em nosso país, observa-se elevada prevalência de hemoglobinopatias nas diversas regiões do Brasil (Naoum & Bonini-Domingos, 1997). A formação do povo goiano segue o mesmo padrão, uma vez que teve a contribuição de diferentes etnias. A partir de 1726, começou o povoamento de Goiás, que se intensificou durante o período do ciclo do ouro na era colonial. Inicialmente, vieram os portugueses e os escravos africanos para o Brasil, ocorrendo mestiçagem entre eles. Posteriormente, ocorreram as migrações internas para o estado de Goiás, oriundas de Minas Gerais, Pará, Maranhão, Bahia e São

Paulo. Além disso, para Goiás também vieram italianos, alemães, espanhóis, japoneses, tailandeses, libaneses, sírios e gregos (Melo-Reis et al., 2006).

A prevalência das hemoglobinas "S" e "C", comuns nas populações de origem africana, é elevada em toda a Região Centro-Oeste (Naoum & Bonini-Domingos, 1997). Outras alterações genéticas relacionadas com a síntese de hemoglobinas, também presentes na população goiana, ainda não mereceram estudos específicos pelos serviços públicos de saúde em Goiás. Isso pode ser explicado pelo fato de que nesse estado ainda não há um centro de referência estruturado, com assistência sistematizada à saúde dos pacientes que apresentam hemoglobinopatias.

Neste trabalho, visou-se preencher essa lacuna e desenvolver medidas preventivas específicas, além de garantir os preceitos constitucionais das características básicas do Sistema Único de Saúde.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi estabelecer a prevalência das hemoglobinas variantes em uma amostragem populacional atendida durante o evento de extensão universitária do VI Encontro das Ligas Acadêmicas da Faculdade de Medicina (VI ELA), realizado na Universidade Federal de Goiás (UFG).

## MATERIAL E MÉTODOS

O projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do Hospital das Clínicas da UFG (protocolo nº 32/2007).

Durante o VI ELA, realizado nos dias 1 e 2 de setembro de 2007, 204 indivíduos da população geral que visitavam os estandes do evento de extensão universitária, realizado na Faculdade de Medicina/Hospital das Clínicas da UFG, concordaram em participar desta pesquisa. Não foram considerados critérios sociodemográficos para exclusão.

Os participantes receberam explicações sobre o tema hemoglobinopatias, as finalidades do estudo, os objetivos e os procedimentos que seriam realizados. Após a palestra sobre hemoglobinopatias, aqueles que voluntariamente assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Brasil, 1996), responderam

uma ficha de cadastro contendo dados demográficos de identificação e, em seguida, foram encaminhados ao estande da Liga Acadêmica de Genética Clínica da Faculdade de Medicina/UFG para coleta das amostras de sangue por punção da face palmar do 4º quirodáctilo, diretamente em tubo capilar tipo comercial de micro-hematócrito contendo heparina sólida.

As amostras que estavam nos capilares foram processadas e analisadas no Laboratório de Genética Molecular e Citogenética (LGMC) da UFG no intervalo máximo de 48 h após a coleta. Foi realizado teste de eletroforese quantitativa de hemoglobinas em acetato de celulose pH 8,6 (Marengo-Rowe, 1965), utilizando-se duas amostras-controle contendo os padrões do tipo heterozigose para hemoglobina "S" (Hb AS) e hemoglobina "C" (Hb AC).

Após a obtenção dos resultados, uma segunda palestra explicativa sobre hemoglobinopatias foi realizada na Faculdade de Medicina da UFG para os portadores de hemoglobinas variantes, nesta ocasião incluindo seus familiares. Nessa palestra, foi abordada a importância do conhecimento do diagnóstico de hemoglobinopatias nos contextos familiar, social e laboral.

Seguindo exemplo fornecido por Ramalho (2002), utilizaram-se ilustrações marcadas com as letras A e S para explicar aos aconselhados que cada genitor possui um conjunto de dois fatores (exemplo: pai AS e mãe AS) que pode contribuir para a formação do sangue da criança e que, no momento de geração, cada um dos pais fornece, ao acaso, um desses fatores. Também foi distribuída para os participantes uma cartilha do Ministério da Saúde, publicada em 2006, sobre doenças falciformes.

Os dados foram analisados usando pacotes estatísticos (EPI-INFO versão 3.4.2). Para comparação das amostras entre as variáveis categóricas (gênero, etnia e procedência), recorreu-se ao teste  $\chi^2$  e ao teste Exato de Fisher (Monteiro Filho, 2000), quando necessário. O nível de significância utilizado foi  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos na análise sociodemográfica dos 204 pesquisados podem ser observados na Tabela 1. Do total analisado, 139 (68,1%) eram mulheres.

**Tabela 1** - Perfil sociodemográfico da amostra populacional estudada.

Parâmetro avaliado	Indivíduos avaliados	
	n	%
Idade (anos)		
1-14	7	3,4
15-44	132	64,7
45-84	65	31,9
Gênero		
Masculino	65	31,9
Feminino	139	68,1
Etnia declarada		
Branca	68	33,3
Negra	25	12,3
Parda	106	52,0
Ignorado	5	2,4
Filhos (nº)		
0	82	40,2
1-3	91	44,6
4-6	22	10,8
7-13	9	4,4
Estado civil		
Solteiro	113	55,4
Casado	90	44,1
Ignorado	1	0,5
Naturalidade		
Goiânia	78	38,3
Interior de Goiás	68	33,3
Outros estados	58	28,4
Procedência		
Goiânia	178	87,2
Interior de Goiás	23	11,3
Outros estados	3	1,5

A prevalência da heterozigose Hb AS (Tabela 2), no presente estudo, foi de 4,4% (Intervalo de Confiança – IC 95%: 2,0%–8,2%), estatisticamente semelhante às prevalências obtidas em estudo realizado com estudantes universitários no estado de Goiás por Melo-Reis et al. (2006) e em populações dos estados de Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Minas Gerais (Naoum et al., 1987; Naoum & Bonini-Domingos, 1997; Pinheiro et al., 2006; Silva et al., 1993; Tomé-Alves et al., 2000; Viana-Baracioli et al., 2001; Wagner et al., 2005; Zago et al., 1983).

**Tabela 2** - Distribuição dos perfis hemoglobínicos detectados em 204 amostras por eletroforese quantitativa de hemoglobinas em acetato de celulose pH 8,6.

Genótipo	Feminino		Masculino		Branca		Parda		Negra		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AA	131	94,3	62	95,4	66	97,1	123	93,9	4	80	193	94,6
AC	2	1,4	0	0	0	0	1	0,8	1	20	2	1
AS	6	4,3	3	4,6	2	2,9	7	5,3	0	0	9	4,4
SS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>139</b>	<b>100</b>	<b>65</b>	<b>100</b>	<b>68</b>	<b>100</b>	<b>131</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>204</b>	<b>100</b>

AA: homozigose para hemoglobina "A"; AC: heterozigose para hemoglobina "C"; AS: heterozigose para hemoglobina "S"; SS: homozigose para hemoglobina "S".

A heterozigose para a hemoglobina "C" na população brasileira, identificada pelo genótipo AC, tem frequência média de 0,5%, com valores próximos a 0,1% nos estados do sul e entre 0,5% e 1% em diferentes regiões do estado da Bahia (Naoum et al., 1987; Wagner et al., 2005). No presente estudo, detectou-se 1% (IC 95%: 0,1%-3,5%) de Hb AC (Tabela 2), o que permite concluir que na população goiana há forte contingente de afro-descendentes. Por meio de estudos de biologia molecular, será possível identificar as regiões da África que contribuíram para a formação da população que hoje habita o estado de Goiás.

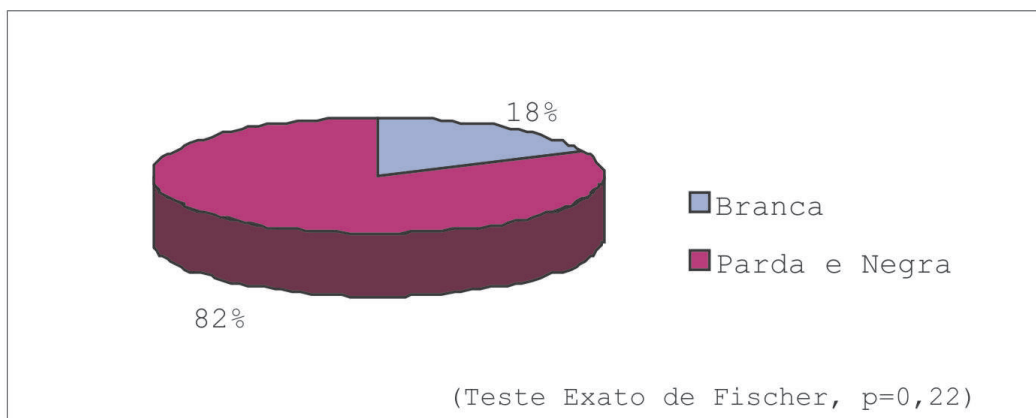
Em decorrência do nível de miscigenação significativo e progressivo da população brasileira, grande heterogeneidade genética é observada no Brasil (Orlando et al., 2000). O IBGE (2000) estabeleceu cinco opções para a cor (etnia) em nossa população: branca, preta (negra), amarela, parda e índia. Os dados do IBGE (2000) demonstraram que, no Brasil, os indivíduos de etnia negra ou parda representam 45% da população, correspondendo esta categoria a 44,66% da população do estado de Goiás.

Na amostra estudada, quando comparada a distribuição dos padrões Hb AC e Hb AS (Figura 1) por etnia declarada pelos participantes, verificou-se que 82% encontravam-se nas categorias de pardos e negros. No entanto, não houve diferença estatística significativa em relação à etnia branca (Teste Exato de Fischer,  $p = 0,22$ ), o que permite inferir que, no estado de Goiás, o processo de mistura racial é acentuado e abrange boa parte de seus habitantes.

Com o teste de eletroforese quantitativa de hemoglobinas em acetato de celulose pH 8,6, executado de forma simples, reprodutível e de baixo custo, pôde-se detectar a prevalência das heterozigoses Hb AC e Hb AS.

Contudo, para o diagnóstico de certeza e identificação de outras hemoglobinas variantes e talassemias é necessário o emprego de outras técnicas, como resistência osmótica em solução salina a 0,36%, análise da morfologia eritrocitária, eletroforese em acetato de celulose com pH alcalino, eletroforese em ágar-fosfato em pH ácido, dosagem de hemoglobina fetal, dosagem de hemoglobina A2, teste de falcização em solução de metabissulfito de sódio a 2% e cromatografia líquida de alta eficiência (Melo-Reis et al., 2006). Dessa forma, os indivíduos que apresentaram amostras positivas para hemoglobinas variantes e seus familiares em primeiro grau foram convidados a realizar coleta de nova amostra de sangue confirmatória para análise em um laboratório da rede particular de saúde de Goiânia. Os resultados foram disponibilizados pelo laboratório, sem ônus econômico, aos indivíduos participantes do estudo.

Um total de 18 indivíduos, incluindo portadores de hemoglobinas variantes e familiares normais, compareceram para os esclarecimentos e orientações quanto às alterações genéticas encontradas neste estudo. É provável que o baixo número de participantes nesta outra fase seja justificado por causas diversas, como situação socioeconômica e necessidade de permanência no trabalho no horário em que foi realizada a palestra de esclarecimento (sábado pela manhã).



**Figura 1** - Distribuição dos 11 portadores de hemoglobinas variantes, por etnia declarada.

Durante a palestra, foram discutidos conceitos abstratos, como transmissão de genes, dominância, recessividade e probabilidade, de forma concreta e visualizável, em processo lúdico extremamente simples e de fácil compreensão.

Programas comunitários sobre hemoglobinopatias com atividades semelhantes à extensão universitária, desenvolvida como parte da execução de nosso projeto, têm sido incentivados pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Esses programas têm a finalidade de facilitar o diagnóstico das alterações genéticas relacionadas com as moléculas de hemoglobinas, identificar os casais de risco e orientá-los em suas necessidades quanto ao tipo de hemoglobinopatia que apresentam (Zago, 2002).

## CONCLUSÕES

Observou-se que a prevalência da heterozigose para a hemoglobina "S" foi de 4,4% e da heterozigose para a hemoglobina "C" foi de 1%. Essas prevalências apontam para a necessidade de implantação de serviços públicos preventivos e de acompanhamentos específicos em hemoglobinopatias no estado de Goiás.

Além disso, este estudo permitiu concluir que a atividade de extensão universitária realizada foi relevante para a comunidade e também para os estudantes de medicina, os quais desenvolveram as atividades. Neste estudo, empregou-se metodologia simples, de

baixo custo e que pode ser reproduzida em qualquer localidade que possua um mínimo de infraestrutura.

## REFERÊNCIAS

- Brasil.** 1996. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CSN nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 out. 1996. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/res19696.htm>>.
- Costa F. F., M. F. Sonati.** 2007. Hemoglobina: estrutura, síntese e transporte de oxigênio, p. 27-33. *In:* D. T. Covas, D. M. Langhi Júnior & J. O. Bordin. (Eds), Hemoterapia: fundamentos e prática. São Paulo, Atheneu.
- Guimarães, T. M. R., L. Miranda-Wagner & M. M. F. Tavares.** 2009. O cotidiano das famílias de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 31: 9-14.
- Holsbach D. R., E. A. V. M. Salazar, M. L. Ivo, O. M. R. Araújo & Sakamoto T. M.** 2010. Investigação bibliográfica sobre a hemoglobina S de 1976 a 2007. *Acta Paul. Enfermagem* 23: 119-124.
- IBGE.** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2000. Censo demográfico 2000. Rio de Janeiro.

- Ivo M. L. & E. C. Carvalho.** 2003. Assistência de enfermagem a portadores de anemia falciforme, à luz do referencial de Roy. *Rev. Lat. Am. Enfermagem* 11: 192-198.
- Marengo-Rowe, A. J.** 1965. Rapid electrophoresis and quantitation of haemoglobins on cellulose acetate. *J. Clin. Pathol.* 18: 790-792.
- Melo-Reis, P. R., P. C. Naoum, J. A. F. Diniz-Filho, K. G. B. Dias-Penna, M. M. Mesquita & F. A. Balestra.** 2006. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes no estado de Goiás, Brasil. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 42: 425-430.
- Monteiro Filho, G.** 2000. Estatística prática para ciências biológicas. Vieira, Goiânia.
- Naoum, P. C.** 1997. Hemoglobinopatias e talassemias. Sarvier, São Paulo.
- Naoum, P. C. & C. R. Bonini-Domingos.** 1997. Doença falciforme no Brasil. Origem, genótipos, haplótipos e distribuição geográfica. *J. Bras. Patol.* 33: 145-153.
- Naoum, P. C., F. Alvares Filho, C. R. B. Domingos, F. Ferrari, H. W. Moreira & Z. A. Sampaio.** 1987. Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. *Rev. Bras. Pat. Clin.* 23: 68-78.
- Naoum P. C. & F. A. Naoum.** 2004. Doença das células falciformes. Sarvier, São Paulo.
- Orlando, G. M., P. C. Naoum & F. A. M. Siqueira.** 2000. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. *Rev. Bras. Hematol. Hemot.* 22: 111-121.
- Pinheiro, L. S., G. R. Pinheiro, T. C. A. Souza, A. A. E. Evangelista, M. A. R. Cintra & S. M. Medeiros.** 2006. Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. *ver. Bras. Ginecol. Obstet.* 28: 122-125.
- Ramalho, A. S.** 2002. Aconselhamento genético, p. 36-40. *In: ANVISA. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes.* Brasília, DF, Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>>.
- Silva, R. B. P., A. S. Ramalho & R. M. S. Casorla.** 1993. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. *Rev. Saúde Públ.* 27: 54-58.
- Sonati, M. F. & F. F. Costa.** 2008. Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias. *J. Pediatr.* 84: 40-51.
- Tomé-Alves, R. D. P., D. P. Marchi-Salvador, G. M. Orlando, L. A. Palharini, R. E. Imperial & P. C. Naoum.** 2000. Hemoglobinas AS/alfa talassemia: importância diagnóstica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 22:3 88-394.
- Viana-Baracioli, L. M. S., C. R. Bonini-Domingos, R. A. Pagliusi & P. C. Naoum.** 2001. Prevenção de hemoglobinopatias a partir do estudo em gestantes. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 23: 31-39.
- Wagner, S. C., M. C. Silvestri, C. M. Bittar, J. R. Friedrich & L. M. R. Silla.** 2005. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 27: 37-42.
- Wenning M. R. & M. F. Sonati.** 2007. Hemoglobinopatias hereditárias, p. 310-314. *In: A. C. Lopes (Ed), Diagnóstico e tratamento.* São Paulo, Manole.
- Zago, M. A.** 2002. Considerações gerais, p. 10-12. *In: ANVISA. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes.* Brasília, DF, Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>>.
- Zago, M. A., F. F. Costa, S. J. Ismael & C. Botura.** 1983. Enfermedades drepanocíticas en una población brasileña. *Sangre* 28: 191-197.
- Zago M. A., R. P. Falcão & R. Pasquini.** 2004. Hematologia: fundamentos e prática. Atheneu, São Paulo.

Recebido em 21/IX/2009  
Aceito em 18/XI/2010