

---

**Análise da prevalência de portadores de hemoglobina H em exames de eletroforese realizados em laboratório de referência em Maringá/PR**  
**Analysis of prevalence of carriers of hemoglobin H in tests of electrophoresis conducted by a referenced laboratory in Maringá-PR**

---

CESAR DEMETRIO SILVA JOB<sup>1</sup>  
GERSON ZANUSSO JUNIOR<sup>2</sup>

**RESUMO:** O estudo de hemoglobinopatias tem sido um tema constantemente abordado por revistas e artigos, considerando que 4,5% da população mundial manifesta alguma hemoglobinopatia. Dentre as hemoglobinopatias, as talassemias são classificadas como alfa ou beta. Podem ser de causa hereditária ou adquirida. Tal herança se deve pela deficiência parcial ou completa da síntese da globina  $\alpha$ . A sintomatologia do paciente alfa talassêmico depende do número de genes  $\alpha$  afetados. Portanto, o objetivo deste artigo foi realizar uma análise da prevalência de portadores de hemoglobina H, utilizando-se o método de eletroforese em laboratório de referência. Através desta pesquisa pode se observar que dentre o total de pedidos, 237 eram de homens sendo que 33,3% desses deram positividade para a presença de Hb H. Em relação ao sexo feminino foram realizados 454 exames, dentre esses 34,1% pode-se observar a presença de Hb H. Devido a tais resultados obtidos observa-se que dentre os pacientes com solicitação para exame de eletroforese de hemoglobinas, um entre três, aproximadamente, tem seu exame positivo para Hb H. Isso pode ser resultado de uma grande miscigenação pela colonização da região de Maringá.

**Palavras-chave:** Talassemia alfa, hemoglobinopatias, eletroforese de hemoglobina.

---

<sup>1</sup>Aluno do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Ingá.

<sup>2</sup>Professor, Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá, Professor de Hematologia, Bioquímica Clínica e Estágio Supervisionado em Análises Clínicas da Faculdade Ingá – Rua Governador Manoel Ribas, 245, apto 101, Cep 87600-000, Nova Esperança-PR, e-mail: gersonjr17@hotmail.com

**ABSTRACT:** The study of hemoglobinopathies has been an issue constantly raised by magazines and articles, whereas 4.5% of the population expresses some hemoglobinopathies. Among the hemoglobinopathies, thalassemias are classified as alpha or beta. Can be either inherited or acquired. This heritage is due to the partial or complete deficiency of  $\alpha$ -globin synthesis. The patient's symptoms alpha thalassemia depends on the number of  $\alpha$  genes affected. Therefore, the purpose of this article was an analysis of the prevalence of patients with hemoglobin H, using the method of electrophoresis in a reference laboratory. Through this research can be observed that among the total applications, 237 were men and that 33.3% of these gave positive for the presence of Hb H. Compared to females were conducted 454 examinations, 34.1% among those we can observe the presence of Hb H. Because of these results it is observed that among patients with a request for examination of hemoglobin electrophoresis, one in three, so has his positive test for Hb H. This may be the result of a broad mixture by colonization of the region of Maringá.

**Key-words:** Thalassemia; hemoglobinopathies; hemoglobin electrophoresis.

## INTRODUÇÃO

O estudo de hemoglobinopatias (Hgp) tem sido um tema constantemente abordado por revistas e artigos, por ser algo de verdadeira importância e extremamente complexo e considerando que 250 milhões de pessoas em todo mundo são afetadas, e que 4,5% da população mundial manifesta alguma hemoglobinopatia (ORLANDO, 2000; MAZZI, 2003).

Estão descritas na literatura até hoje por volta de 800 variantes de hemoglobinas, em sua maioria são originadas por simples substituições de aminoácidos, resultantes de mudanças na seqüência de nucleotídeos (ONDEI, 2005), sendo as Hgp, também conhecidas como distúrbios hereditários da hemoglobina humana (ORLANDO. 2000; NAOUM, 1999).

No Brasil, o alto índice de Hgp mostrado em alguns artigos e revistas Cançado (2006) é devido à imensa massa de pessoas imigrantes. Através dos anos o Brasil foi colonizado por europeus, asiáticos e africanos, toda essa diversidade trouxe ao Brasil uma imensa variabilidade de genótipos e fenótipos fazendo assim com que houvesse

vários tipos de hemoglobinopatias tais como as talassemias e falcemias (BONINI-DOMINGOS, 2004; NAOUM, 1984).

Milhões de pessoas levam consigo em seu patrimônio genético, hemoglobinas anormais em suas várias combinações, com conseqüências que variam de quase imperceptíveis às letais (ORLANDO, 2000; BONINI-DOMINGOS, 2004). Apesar dos vários estudos e dos grandes avanços no tratamento nas últimas décadas envolvendo este tema a cura destes polimorfismos genéticos ainda não foi encontrada (RUIZ, 2002).

O Brasil é o maior país do Sul da América com uma população de 188 milhões de pessoas de acordo com o IBGE 2010. Originalmente os primeiros habitantes do Brasil eram índios nativos da região, porém quinhentos anos atrás o continente foi colonizado por Europeus, dentre eles os Portugueses, Espanhóis, Italianos e muitos escravos trazidos da África. Com esta mistura de raças teve-se um predomínio de Índios ao norte do país, negros e seus descendentes no nordeste e no sul grande massa de caucasianos. Alguns estudos feitos em genética mostraram um tri-hibridização em certos componentes do sangue em índios, negros e principalmente os italianos. Essa diversidade é então vista pelos inúmeros genótipos e fenótipos formados, levando então as talassemias (BONINI-DOMINGOS, 2004). Segundo pesquisas realizadas a prevalência mundial de talassemia está estimada em 7% da população e a cada ano ocorrem entre 300 mil e 400 mil nascimentos de crianças com a forma grave dessas patologias (MELO-REIS, 2006). Na região sudeste do estado de São Paulo a talassemia alfa atinge pelo menos, 10%. Alcançando os 20% facilmente em outras regiões do país (MENDES-SIQUEIRA, 2004). Estudos na população brasileira mostram que a prevalência do portador silencioso seja de 10% a 20% e 1% a 3% do traço alfa talassêmico. Porém ao analisarmos a raça negra, essa frequência pode alcançar 20% a 25% refletindo assim a forte influência da população africana no Brasil. Outro estudo realizado em Salvador, Bahia, mostra-se preocupante, através da análise do sangue do cordão umbilical de 590 recém nascidos, observou a presença de talassemia alfa em 22,2%; todos com a deleção dos quais 101 (19,7%) eram heterozigotos e 13 (2,5%) homozigotos (CANÇADO, 2006).

A talassemia abrange um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos da síntese de hemoglobina, caracterizado por redução de uma ou mais cadeias polipeptídicas de globina, que resulta no desenvolvimento de anemia microcítica e hipocrômica (NAOUM, 1999; TOME-ALVES, 2000; WAGNER, 2005).

As talassemias do tipo alfa podem ter causa tanto hereditária quanto adquirida. Claramente as formas hereditárias são as que mais podemos nos deparar rotineiramente, elas atingem, pelo menos 4% da população brasileira. As formas adquiridas são secundárias a um processo patológico primário (ORLANDO, 2000; BONINI-DOMINGOS, 2004; WEATHERALL, 1981).

As talassemias são classificadas em alfa ( $\alpha$ ) e beta ( $\beta$ ), envolvendo os genes  $\alpha$  e  $\beta$  globina, respectivamente. As talassemias alfa se devem pela deficiência parcial ou completa da síntese da globina  $\alpha$  nas hemácias de indivíduos afetados, sendo que, indivíduos não talassêmicos possuem quatro genes responsáveis pela produção de globinas alfa, encontrados dois em cada no cromossomo 16. As cadeias globínicas  $\alpha$  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 hemoglobina. Assim, os defeitos que interferem na sua síntese têm repercussão clínica em ambas as fases, diferente das cadeias  $\beta$ , que estão presentes apenas no componente hemoglobínico adulto, a hemoglobina A (Hb A). No feto, a deficiência de globinas  $\alpha$  produz um excesso de cadeias gama ( $\gamma$ ) e, após o sexto mês de vida, o excesso se deve à globina  $\beta$ , que se tornam livres. Essas cadeias livres formam tetrâmeros denominados de Hb Bart's ( $\gamma_4$ ) e Hb H ( $\beta_4$ ). A fisiopatologia da talassemia alfa é condicionada, justamente, pela formação desses tetrâmeros, que são instáveis e termolábeis (WAGNER, 2005; WEATHERALL, 2001).

As talassemias alfa se devem principalmente por defeitos herdados na expressão dos genes que codificam as globinas  $\alpha$  atingindo de um a quatro destes genes. Por essa razão é possível classificar as talassemias alfa em quatro categorias (WEATHERALL, 2001; NAOUM, 1998). Seus portadores são caracterizados segundo o número de genes afetados, como: portador silencioso, com perda de um único gene ( $-\alpha/\alpha$  um gene alfa afetado), assintomático e microcitose discreta ou ausente. A análise eletroforética de hemoglobina hemolisada com saponina a 1% pode revelar traços de Hb H que representam concentrações inferiores a 1%. Caracteriza-se como traço alfa talassêmico, quando há perda de dois genes alfa de um único cromossomo ( $--/\alpha\alpha$  dois genes alfa afetados) ou de um gene  $\alpha$  de ambos os cromossomos ( $-\alpha/-\alpha$  dois genes alfa afetados). Os portadores manifestam sinais e sintomas como fraqueza, cansaço, dores nas pernas e palidez. Apresentam microcitose com alterações da morfologia eritrocitária e discreto grau de anemia. A análise

eletroforética da hemoglobina hemolisada com saponina a 1% mostra a presença de Hb H com concentrações próximas de 2%.

A doença da hemoglobina H se faz presente na presença de apenas um gene alfa funcional (--/-  $\alpha$  três genes alfa afetados). Essa patologia se expressa com uma forma moderadamente grave de talassemia alfa, caracterizada por anemia microcítica e hipocrômica, hemoglobina total variável entre 8 e 11g/dL, aumento do baço e do fígado, e em alguns casos observa-se deformidades similares às que ocorrem na talassemia beta intermédia. A hemoglobina H separada por eletroforese alcalina, em sangue hemolisado com saponina a 1%, apresenta-se bem visível, pois sua concentração atinge de 20 a 30%. A ausência dos quatro genes alfa (---/--- quatro genes alfa afetados) é característica da hidropsia fetal, da qual, apresenta-se anemia muito grave, com hemoglobina inferior a 7g/dL, eritroblastose fetal, edema, grande aumento do baço e do fígado, e morte intra-uterina ou então com poucas horas após o nascimento. Nesta patologia, a eletroforese de hemoglobina demonstra concentração de Hb Bart's entre 80 e 100%, e a Hb H entre 10 e 20% (NAOUM, 1999; BONINI-DOMINGOS, 1993; WEATHERALL, 1981; WAGNER, 2005; LAFFERTY, 2000; DIAS-PENNA, 2010).

Devido à grande variedade de interações genéticas possíveis, geradas por processos de deleção, não deleção e hemoglobinas variantes, entre outros, pode ocorrer uma sobreposição entre os grupos acima, dificultando a sua caracterização. 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. Além disso, pelo defeito na síntese de quantidades normais de hemoglobina, os eritrócitos apresentam-se microcíticos e hipocrômicos. Estes dados são de relevância clínica, uma vez que estas alterações hematológicas são seguidamente interpretadas como indicadores de deficiência de ferro ou características de anemia de doenças crônicas (VAGNER, 2005; BRITTENHAM, 2000; NAOUM, 1997).

Com isto, este trabalho tem como objetivo realizar uma análise da prevalência de portadores de hemoglobina H em exame de eletroforese realizadas em laboratório de referência em Maringá/PR.

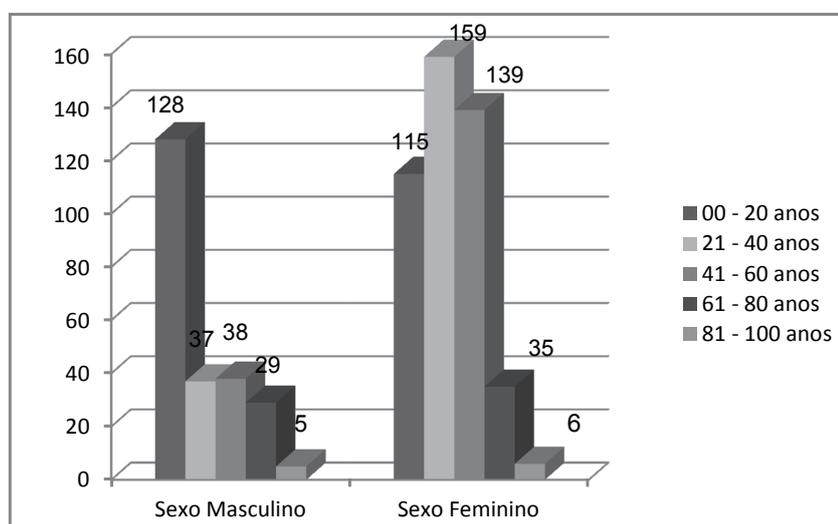
## MATERIAL E MÉTODO

Foi realizada análise de resultados de exames de eletroforese de hemoglobina, de maneira observacional direta da presença ou ausência de

Hb H e sua concentração correspondente para cada amostra, durante o período de 01 de junho de 2009 a 01 de junho de 2010 em laboratório de referência em Maringá-Pr. Os resultados obtidos foram divididos entre as faixas etárias de: 0 a 20 anos, 21 aos 40 anos, 41 aos 60 anos, 61 aos 80 anos e dos 81 aos 100 anos. A pesquisa foi realizada após autorização do responsável administrativo e técnico do estabelecimento e aprovação prévia do comitê de ética da Faculdade Ingá.

## RESULTADOS

Foram analisados 691 resultados de exames de eletroforese de hemoglobina de pacientes durante o período da pesquisa. Sendo, 454 resultados de pacientes do sexo feminino e 237 do sexo masculino. Dentre estes, a maior frequência de prescrições médicas para o sexo masculino foi na faixa etária do 00 (zero) ano até os 20 anos de idade representando 54 %. Em relação ao sexo feminino, a prescrição para faixa etária de 21 a 40 anos foi a mais freqüente representando 35%, como demonstra a figura 01.

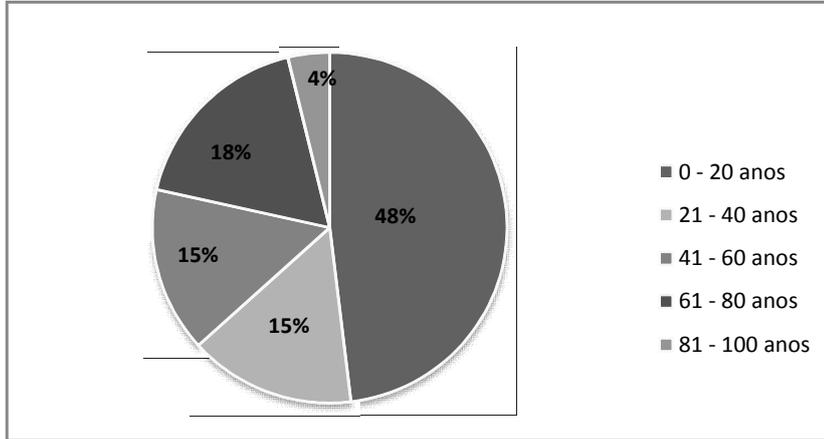


**Figura 1:** Número de prescrições médicas de exame de eletroforese em relação ao sexo e faixa etária

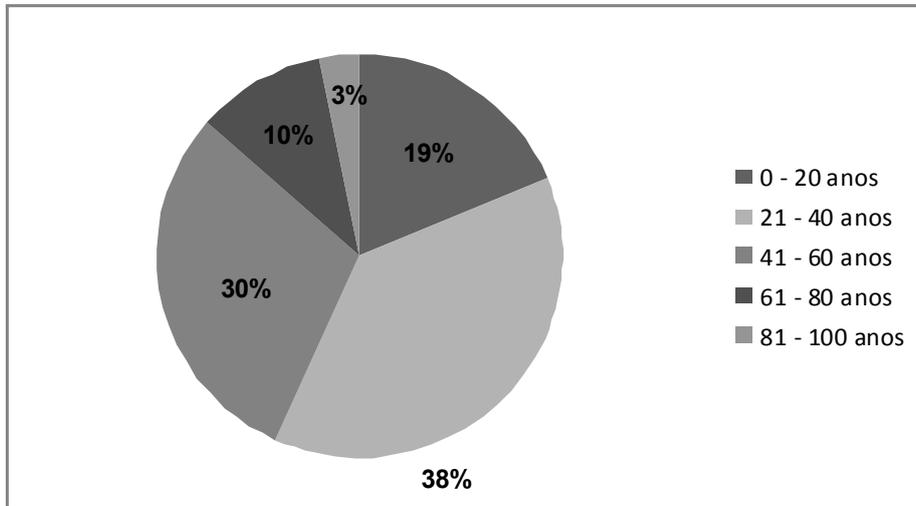
Dentre os 237 resultados analisados do sexo masculino, 79 (33,3%) apresentaram positividade para Hb H em exame de eletroforese.

Em relação ao sexo feminino, 155 (34,1%) das análises foram positivas para talassemia alfa, sendo que, todos os resultados, para ambos os sexos, com presença de Hb H no exame de eletroforese de hemoglobina apresentaram concentração de Hb H entre 0,5 a 2,0%.

A faixa etária com maior número de casos alfa talassêmicos para o sexo feminino foi entre 21 a 40 anos (38%), diferente do observado com relação ao sexo masculino, apresentando maior prevalência na faixa etária de 0 a 20 anos (48%) como demonstrado nas figuras 2 e 3.



**Figura 2:** Prevalência de portadores de talassemia alfa do sexo masculino segundo faixa etária.



**Figura 3:** Prevalência de portadores de talassemia alfa do sexo feminino segundo faixa etária

## DISCUSSÃO

Devido a grande miscigenação as anemias hereditárias estão em nosso meio devido ao processo de colonização, principalmente européia e africana, sofrida por anos no Brasil. Essa heterogeneidade faz do Brasil um país único na questão de distúrbios das hemoglobinas.

No estudo realizado, foi observado uma elevada prevalência de pacientes alfa talassêmicos, aproximadamente 34%, nos exames de eletroforese de hemoglobina. Melo-Reis (2006), observou em seu estudo, realizado no estado de Goiás, que dentre as hemoglobinopatias, a talassemia alfa apresentou-se com maior frequência na população estudada (5,2%).

Os resultados obtidos demonstram que na região estudada a porcentagem de pacientes portadores de talassemia alfa em relação ao sexo é semelhante, 34,14% de positividade para o sexo masculino e 33,33% de amostras positivas de pacientes do sexo feminino, considerando assim o mesmo percentual para a população geral em estudo. Dados estes bastante elevados se comparados a outros estudos, como realizado por Largura (2006), onde o percentual de amostras com alterações quantitativas ou qualitativas no perfil de hemoglobinas foi de 18,98%.

Outro fato importante foi de que todos os resultados positivos para hemoglobina H em eletroforese apresentaram concentrações entre 0,5 a 2,0%, classificando estes pacientes como portadores “silenciosos”, que clinicamente são assintomáticos e em análise eletroforética pode revelar traços de hemoglobina H que representam concentrações inferiores a 1%, e como traço talassêmico, do qual possui deleção de dois genes alfa, clinicamente apresentam grau de anemia leve a moderado, com fraqueza, palidez, cansaço e dores nas pernas, e com hemograma microcítico, hipocrômico acompanhado de alterações morfológicas eritrocitárias presentes, segundo Naoum (1997). Ainda, em análise eletroforética mostra a presença de Hb H com concentrações próximas de 2%. Achados laboratoriais em esfregaço sanguíneo semelhantes aos encontrados na anemia ferropriva, ressaltando a importância da realização do exame de eletroforese de hemoglobina para o diagnóstico diferencial destas patologias, uma vez que o tratamento e o acompanhamento de ambas são bastante distintas.

## CONCLUSÃO

Através do estudo realizado, pode-se concluir que há a necessidade de um estudo minucioso da prevalência de alfa talassemia na região de Maringá-PR uma vez que os dados obtidos por este trabalho foram bastante elevados em relação a outros estudos populacionais de talassemias, podendo ser sugerido este elevado índice a grande imigração de descendentes europeus, principalmente italianos, para esta região. Outro fato relevante é a utilização do exame de eletroforese de hemoglobina para diagnóstico diferencial de quadros anêmicos, principalmente quando acompanhados de microcitose e hipocromia.

## REFERÊNCIAS

BONINI-DOMINGOS, C. R. Thalassemia screening in Brazil: Results For 20 years. **Rev Bras Hematol Hemoter** [online].v. 26, n.4, 2004.

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

BRITTENHAM G. M. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. In: HOFFMAN R. et al. **Hematology**: Basic Principles and Practice. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 397-426.

CANÇADO R. D. Talassemias alfa. **Rev Hematol Hemoter** v. 28, n.2, p. 81-7, 2006.

DIAS-PENNA, K. G. B. *et al.* Dificuldades na identificação laboratorial da talassemia alfa. **J Bras Patol Med Lab** [online]. v.46, n.2, pp. 91-7, 2010.

LAFFERTY, J. D. *et al.* A reliable screening test to identify adult carriers of the (--SEA) alpha0- thalassemia deletion. **Am J Clin Pathol** v. 114, p. 927-31, 2000.

LARGURA, A.; LARGURA, M. A. Estudo do perfil de hemoglobinas em 9.189 testes realizados no Alvaro Centro de Análises e Pesquisas Clínicas. Cascavel. PR, **RBAC**, v. 38, n. 2, p. 107-9, 2006.

MAZZI, M. M.; TEIXEIRA, C. R.; MAGNA, A. L. Aumento de fertilidade como eventual mecanismo de manutenção de altas frequências de hemoglobinopatias no Brasil. **Jornal Bras de Patol e Medic Laboratorial** Rio de Janeiro/RJ. v. 39, n. 4, p. 289-94, 2003.

MELO-REIS, P. R. *et al.* Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes no estado de Goiás, Brasil. **J Bras Patol Med Lab** v. 42 n. 6 p. 425-30, 2006.

MENDES-SIQUEIRA F. A. **Contribuição para o estudo das alterações moleculares e interferentes na expressão fenotípica das hemoglobinopatias a partir de um programa de diagnóstico neonatal.** Tese de Doutorado. Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista. São José do Rio Preto, 2004, 150p.

NAOUM, P. C. **Eletroforese, Técnicas e Diagnósticos.** 2. ed. São Paulo: Santos, 1999.

NAOUM, P.C.; BONINI-DOMINGOS, C.R. Talassemias **Alfa**. n. 113, p. 70-98, 1998.

NAOUM P. C.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Técnicas laboratoriais para identificação das hemoglobinas normais e anormais. In: NAOUM PC. **Hemoglobinopatias e Talassemias.** São Paulo: Sarvier, 1997.

NAOUM, P. C. **Hemoglobinopatias e talassemias.** São Paulo: Sarvier, 1997.

NAOUM, P. C. Anemias imigrantes: a origem das anemias hereditárias no Brasil. **Cienc Hoje**, v.3, n.14, p.59-64, 1984.

ONDEI, S. L.; ZAMARO, A. J. P. A importância do diagnóstico laboratorial clássico na identificação de variantes de hemoglobinas. **Rev Bras Hematol Hemoter** v. 27, n.1, p. 72-74, 2005.

ORLANDO, M. G.; NAOUM C. P.; SIQUEIRA, M. A. F. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 22, n. 2, p. 111-21, 2000.

RUIZ, A. M. Hemoglobinopatias: um tema em constante discussão. **Rev Bras Hematol Hemoter** [online] v. 24, n.4, 2002.

TOME-ALVES, Renata *et al.* Hemoglobinas AS/alfa talassemia: importância diagnóstica. **Rev Bras Hematol Hemoter** [online]. v. 22, n.3, p. 388-94, 2000.

WAGNER S. C. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. **Rev Bras Hematol Hemoter**. v. 27, n. 1, p. 37-42, 2005.

WEATHERALL, D.J. The thalassemias. In: BEUTLER, E. *et al.* **Williams Hematology**. 6. ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

WEATHERALL, D.J.; CLEIGG, J.B. **The thalassemias syndromes.** 3.ed. Oxford: Blackwell Scientific publication, 1981.

Enviado em: janeiro de 2011.

Revisado e Aceito: abril de 2011.