

# IMPORTÂNCIA DOS PROGRAMAS DE TRIAGEM PARA O GENE DA HEMOGLOBINA S

## IMPORTANCE OF SCREENING PROGRAMS OF THE HEMOGLOBIN S GENE

LUCIENE COUTINHO ZANOTTI <sup>1</sup>

FABIANA CRISTINA DONOFRIO <sup>2</sup>

**RESUMO:** A anemia falciforme é uma doença genética que evolui cronicamente causando danos emocionais e físicos as pessoas acometidas. Depois que o programa de triagem neonatal foi estabelecido como rotina, as triagens populacionais no período neonatal tem sido muito importante para o diagnóstico precoce e a inclusão de medidas preventivas e educativas. Através da triagem para o gene da hemoglobina S é possível identificar portadores ou casais de risco, antes do casamento ou procriação, resultando em muitos benefícios para os portadores desta patologia e seus familiares, além de reduzir custos para o sistema único de saúde.

**Palavras-chave:** Triagem neonatal. Hemoglobinopatias. Diagnóstico.

**ABSTRACT:** Sickle cell anemia is a genetic disease that progresses chronically causing emotional and physical damage to the injured person. After the neonatal screening program was established as a routine, screening the population in the neonatal period has been very important for early diagnosis and the inclusion of preventive and educational measures. By screening for hemoglobin S gene can identify carriers and couples at risk before marriage or procreation resulting in many benefits for patients with this disease and their families, besides reduce costs for national health care system.

**Key-words:** Neonatal screening. Haemoglobinopathies. Diagnosis.

### INTRODUÇÃO

A doença falciforme foi descrita pela primeira vez em 1910, por Herrick, pela observação de eritrócitos em forma de foice no sangue de um indivíduo anêmico da raça negra. É uma doença de caráter genético originada por uma mutação no cromossomo 11, resultando na substituição de um ácido glutâmico pela valina na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia  $\beta$  da globina, dando origem à hemoglobina S (GÓMEZ-CHIARI; PUIGBERT; ARAMBURU, 2003; INÍGUEZ et al., 2003).

Os eritrócitos que apresentam hemoglobina S sofrem polimerização em baixas concentrações de oxigênio, provocando deformação em sua forma semelhante à de uma foice, sendo chamada de falciforme (SERJEANT, 1999; COSTA, 2001).

---

<sup>1</sup> Biomédica, Graduada pela Faculdade São Lucas. Aluna do curso de Pós-Graduação em Hematologia da Faculdade Ingá.

Luciene Coutinho Zanotti. Rua Princesa Isabel, 422, Jardim Tropical, CEP: 76920-000, Ouro Preto do Oeste/RO/Brasil, email: lucy\_opo@hotmail.com

<sup>2</sup> Professora doutoranda em Biociências e Biotecnologia aplicada à Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP.

Os eritrócitos em forma de foice provocam obstrução do fluxo sanguíneo capilar, além de sua própria destruição precoce, acarretando graves manifestações clínicas, com maior frequência após os 3 meses de idade (SERJEANT, 1999). Indivíduos que apresentam a mutação podem ser heterozigotos (um único gene mutado) sem desenvolver manifestações clínicas, ou homozigotos (dois genes mutados) produzindo o quadro de anemia falciforme (DUCATTI et al., 2001; GUEDES; DINIZ, 2007).

O gene da hemoglobina S tem alta frequência em toda a América, e no Brasil é mais prevalente nas regiões Sudeste e Nordeste (BANDEIRA et al., 1999).

A anemia falciforme (AF) é um distúrbio genético de caráter autossômico recessivo, predominando a produção de HbS acompanhada de quantidades normais de HbA2 e aumento moderado de HbF. É uma doença crônica com o déficit precoce de peso e estatura, atraso da maturação sexual e prejuízo no desempenho escolar, e o transporte de oxigênio é prejudicado em condições ambientais adversas, como elevadas altitudes, ausência de oxigênio ou mesmo mudanças climáticas (ROBBINS; COTRAN; KUMAN, 1991; WATANABE, 2007).

O traço falciforme (TF) não é uma doença, apenas indica a presença da hemoglobina S em combinação com a hemoglobina A. Os indivíduos heterozigotos não apresentam nenhuma anormalidade hematológica, evoluem como pessoas normais, sem anormalidade física e expectativa de vida semelhante ao da população geral (MURAO; FERRAZ, 2007; ROBBINS; COTRAN; KUMAN, 1991; DI NUZZO; FONSECA, 2004). Entretanto, estes indivíduos devem sempre ser encaminhados para aconselhamento genético, pois um casal com traço falciforme tem 25% de chance de ter um filho com anemia falciforme (GUEDES; DINIZ, 2007; ROBBINS; COTRAN; KUMAN, 1991).

ALVES (1996) afirmou que no Brasil, 78,6% dos óbitos devido à doença falciforme ocorrem até os 29 anos de idade, e 37,5% concentraram-se nos menores de nove anos. A elevada letalidade, que abrangem especialmente jovens, reflete a gravidade da doença.

Depois que o programa de triagem neonatal foi estabelecido como rotina, na década de 60, as triagens populacionais no período neonatal ganharam importância no campo da pediatria preventiva, pois o diagnóstico precoce de qualquer patologia genética permite tratamento e prevenção de casos futuros (PANTALEÃO et al., 1993; NAYLOR, 1985; SERJEANT, 1974). Além de detectar o estado do portador precocemente, estes programas promovem a orientação dos familiares, acompanhamento e aconselhamento genético destes pacientes (BANDEIRA et al., 2007).

Os distúrbios herdados são detectados através de testes bioquímicos específicos, e a triagem neonatal é composta por seis etapas: triagem, diagnóstico, seguimento, gerenciamento, avaliação e educação, sendo esta última fundamental. A educação familiar e da comunidade é importante para que possam auxiliar e apoiar os pais que recebem o aconselhamento genético (THERRELL, 2001; WATANABE, 2007).

O comitê de Genética da Academia Americana de Pediatria, sugere estratégias para serem adotadas desde o diagnóstico das hemoglobinopatias até o acompanhamento das crianças e familiares. Dentre elas: teste seletivo de casais portadores de traço falciforme ou que tenham filho doente, ou de neonatos de mães portadoras de traço falciforme e triagem de todos os neonatos, sem distinção (WAPPNER et al., 1996).

A anemia falciforme representa um preconceito contra a raça negra, porém a triagem universal evita rotulação e discriminação. O Brasil possui alto grau de miscigenação racial, pois possui uma população de diversas origens. Portanto, independente do grupo étnico, todos os recém-nascidos devem realizar a triagem para

garantir a eficiência do programa (AZEVEDO, 1980; ANGASTINIOTIS; MODELL, 1998).

O diagnóstico laboratorial da anemia falciforme é feito através de eletroforese de hemoglobina para detecção da hemoglobina S, além de hemograma e dosagem de hemoglobina fetal (DOMINGOS, 2002), realizada de acordo com as normas criadas pela portaria do Ministério da Saúde nº 822/01 (RAMALHO; MAGNA; PAIVA, 2003). Para o diagnóstico neonatal podem ser utilizadas amostras de sangue seco em papel-filtro, coletadas do calcanhar do neonato (teste do pezinho) ou sangue de cordão umbilical. Estes métodos de triagem apresentam alta especificidade e sensibilidade (FERRAZ; MURAO, 2007).

A hemoglobina normal do feto é chamada de hemoglobina fetal (HbF) e a hemoglobina normal do adulto é chamada de hemoglobina A (HbA). Os testes laboratoriais utilizados identificam as hemoglobinopatias em ordem crescente de concentração. O perfil hemoglobínico normal do feto é HbFA, pois possui alta concentração da hemoglobina fetal (HbF) em relação a hemoglobina normal do adulto (HbA). Crianças com anemia falciforme, ou portadoras do traço falciforme, possuem também, grande quantidade de HbF. De acordo com a herança genética as possibilidades fenotípicas de uma criança com anemia falciforme são: presença de S em maior concentração que A (HbFSA), presença de S com outras variantes hemoglobínicas, na ausência de A (HbFSC), e presença de S e ausência de A (HbFS). Além da hemoglobina S, outras variantes podem ser encontradas (FERRAZ; MURAO, 2007). Portanto, os métodos utilizados identificam crianças homozigotas (doença falciforme) e heterozigotas (traço falciforme), além de outras hemoglobinopatias (EMBURY et al., 1994; NAOUM, 1987).

Independentemente do fenótipo apresentado pela criança, todos os recém-nascidos diagnosticados na triagem neonatal como possíveis doentes falciformes deverão passar por uma reavaliação laboratorial, após o sexto mês de vida (FERRAZ; MURAO, 2007; DOMINGOS, 2002)

O objetivo básico dos programas de triagem neonatal para hemoglobinopatias é a busca de doentes e de portadores do traço falciforme. No Brasil, a frequência do traço falciforme varia de 2% a 8%, sendo a hemoglobinopatia de maior incidência na população brasileira, o que salienta a importância de sua detecção (MURAO; FERRAZ, 2007; RAMALHO, 1976).

## DISCUSSÃO

A inclusão da triagem neonatal (teste do pezinho) permite o diagnóstico precoce das hemoglobinopatias que não apresentam sintomas no período neonatal, reduzindo as taxas de mortalidade nos primeiros anos de vida. Com a identificação dos indivíduos com hemoglobinopatias pode-se introduzir a profilaxia adequada para infecções e ainda acompanhamento ambulatorial dos casos diagnosticados (DI NUZZO; FONSECA, 2004; NEGRI et al., 2003). Esta triagem deverá ser posteriormente complementada pela confirmação diagnóstica laboratorial, além do aconselhamento genético dos pais, possibilitando uma decisão consciente em futura gravidez. Os pais também devem ser orientados sobre as complicações precoces (sinais e sintomas) e identificação de outros casos de anemia falciforme na família (RAMALHO; MAGNA; PAIVA, 2002; SIQUEIRA, 2002; PERES, 1996).

Considerando as formas graves de hemoglobinopatias e a frequência elevada de heterozigotos para anemia falciforme no Brasil, a terapia adequada e o diagnóstico precoce representam importante papel para melhoria da qualidade de vida. Apesar de não possibilitar cura da doença, diminuem as complicações clínicas que decorrem dela

(Portaria MS Nº. 951, 1996; LIN; ENG; KUO, 1992; GESSNER; TEUTSC; SHAFFER, 1996).

## CONCLUSÃO

A triagem neonatal pode funcionar como uma forma de diminuir custos para o sistema único de saúde, pois a identificação precoce de portadores do traço falciforme permite a orientação genética destes indivíduos ou famílias, proporcionando tomada de decisões conscientes sobre a procriação. A partir do momento em que casais de risco tem informações necessárias para optarem ou não por uma gestação, gastos com pacientes falciformes podem ser evitados (BANDEIRA et al., 2007; RAMALHO, 1986). Os indivíduos orientados são informados do problema, porém não são privados de tomar decisões próprias sobre a vida reprodutiva. O profissional envolvido deve discutir além do risco genético, outros aspectos, como importância do diagnóstico precoce, tratamentos disponíveis entre outros (RAMALHO; MAGNA; PAIVA, 2002).

Como a população do Brasil apresenta genes com frequências variáveis para hemoglobinas anormais, a detecção dos portadores destas alterações genéticas é de extrema importância, pois representam fonte de novos heterozigotos e de possíveis homozigotos. A prevenção das hemoglobinopatias deve começar precocemente, compreendendo o primeiro passo para reduzir a morbimortalidade dos indivíduos com doença falciforme e fornecendo informações para evitar o nascimento de indivíduos portadores desta patologia genética, que pode ser letal.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, A.L. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. **Informe Epidemiológico do SUS**, v.5, n.4, p.45-53, 1996.
- AZEVEDO, E. S. Subgroup studies of black admixture within a mixed population of Bahia, Brazil. **Annals of Human Genetics**, v.44, p.55-60, 1980.
- ANGASTINIOTIS, M.; MODELL, B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.850, p.251-269, 1998.
- BANDEIRA, F.M. G.C. et al. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. **J Pediatr**, v.75, n.3, p.167-71, 1999.
- BANDEIRA, F.M.G.C. et al. Importância dos programas de triagem para o gene da hemoglobina S. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.29, n.2, p.169-184, 2007.
- COSTA, F.F. Anemia Falciforme. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. 1ª.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001.
- DUCATTI, R.P. et al. Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.23, n.1, 2001.
- DI NUZZO, D.V.P.; FONSECAS, F. Anemia falciforme e infecções. **J Pediatria**, v.80, n.5, p.347-54, 2004.
- DOMINGOS, C.R.B. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes**, 1.ed. Brasília : ANVISA, 2002.
- EMBURY, S.H. et al. **Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice**. 1.ed. New York: Raven Press, 1994.
- FERRAZ, M.H.C.; MURAO, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.29, n.3, p.218-222, 2007.
- GÓMEZ-CHIARI, M.; PUIGBERT, J.T.; ARAMBURU, J.O. Drepanocitosis: experiência de um centro. **AnPediatr**, v.58, n.2, p.95-9, 2003.
- GUEDES, C.; DINIZ, D. Um caso de discriminação genética: o traço falciforme no Brasil. **Physis**, v.17, n.3, p.501-20, 2007.
- GESSNER, B.D.; TEUTSC, S.M.; SHAFFER, P.A. A cost-effectiveness evaluation of newborn hemoglobinopathy screening from the perspective of state health care systems. **Early Human Development**, v.45, p.257-275, 1996.

INÍGUEZ, E.D. et al. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. **An Pediatr**, v.58, n.2, p.146-55, 2003.

LIN, T.; ENG H.L.; KUO P.L. Neonatal screening for alpha-thalassemia in Southern Taiwan. **Journal Formosan Med. Assoc**, v.91, n.12, 1992.

MURAO, M.; FERRAZ, M. H. C. Traço falciforme – heterozigose para hemoglobina S. **Rev. bras. hematol. Hemoter**, v. 29, n.3, p.223-225, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PortariaMS Nº. 951 de 10/05/1996**. Coordenação de Sangue e Hemoderivados. Programa de anemia falciforme.

NAYLOR, E.W. Recent Developments in Neonatal Screening. **Semin Perinatol**, v.9, p.232-49, 1985.

NAOUM, P.C. **Diagnóstico das Hemoglobinopatias**. 1.ed. São Paulo: Livros Médicos, 1987.

NEGRI, B. et al. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal**. 1. ed. Brasília: Ed MS, 2003.

PERES, M.J. et al. Rastreamento neonatal de hemoglobinopatias numa população residente em Portugal. **Acta Med Port**, v.9, p.135-9, 1996.

PANTALEÃO, S.M. et al. Triagem de hemoglobinopatias estruturais em recém-nascidos de João Pessoa – PB. **Rev Bras Patol Clin**, v.29, p.8-13, 1993.

RAMALHO, A.S. **Ashemoglobinopatias hereditárias: Um problema de Saúde Pública no Brasil**. 1.ed. Ribeirão Preto: Editora da Sociedade Brasileira de Genética, 1986.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A.; PAIVA, S. R. B. A portaria n.º 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. **Rev. Brás. Hematol. Hemoter**, v.24, n.4, p.1-7, 2002.

RAMALHO, A.S. et al. Hemoglobina S em recém-nascidos brasileiros. **J. pediatr**, Rio de Janeiro, p 9-7, 1976.

RAMALHO, A.S.; MAGNA, L.A.; PAIVA, S.R.B. Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. **Cad Saúde Pública**, v.19, p.1195-9, 2003.

ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S.; KUMAN, V. Doença dos eritrócitos e distúrbios hemorrágicos. In: **Patologia Estrutural e Funcional**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

SIQUEIRA, F. A. M. et al. Diagnóstico de hemoglobinopatias em recém-nascidos do hospital de base de São José do Rio Preto-SP. **Rev Bras. HematoHemoter**, v.24, n.4, p.1-6, 2002.

SERJEANT, G.R. A doença da célula falciforme. **Anais Nestlé**, v.58, p.11-12, 1999.

SERJEANT, B.E. et al. Screening cord bloods for detection of sickle cell disease in Jamaica. **ClinChem**, v.20, p.666-9, 1974.

THERRELL, B. L. U. S. Newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.74, p.64-74, 2001.

WATANABE, A. M. **Prevalência da anemia falciforme no estado do Paraná**. Curitiba, 2007. 122f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná.

WAPPNER, R. S. et al. Health supervision for children with sickle cell diseases and their families. **Pediatrics**, v.98, p.467-72, 1996.

Enviado em: janeiro de 2011.

Revisado e Aceito: fevereiro de 2011.