

HEMOGLOBINOPATIAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Lara Davoglio Molinari Loschiavo;

Academia de Ciência e Tecnologia/ Graduanda no Curso de Pós Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial. Rua Bonfá Natale, 1860 – São José do Rio Preto, SP.

Resumo

Hemoglobinopatias são doenças genéticas de caráter étnico onde mutações na estrutura molecular das globinas podem acarretar em modificações funcionais dessas moléculas. No Brasil, a entrada de imigrantes portadores de tais mutações trouxeram para cá genes anormais e que devido à grande mistura racial, acabaram por se estabelecer na população brasileira. Atualmente, a anemia falciforme e as talassemias são consideradas as duas maiores responsáveis por essas hemoglobinopatias em nosso país, e atualmente, caracterizam-se como uma preocupação da saúde pública nacional. Considerando-se o problema e a relevância dessas doenças, o presente estudo tem por objetivo uma contextualização bibliográfica sobre as hemoglobinopatias e sua presença em território nacional.

Palavras-chave: hemoglobinopatias, doenças genéticas, anemia falciforme, talassemia, população brasileira

Introdução

As hemoglobinopatias são doenças genéticas resultantes de alterações estruturais e/ ou funcionais das moléculas de hemoglobina (Hb), presentes nos glóbulos vermelhos e que transportam oxigênio (O₂) para os tecidos (LEHNINGER; COX, 2006). Responsáveis por considerável morbidade e mortalidade mundialmente, essas doenças tiveram suas origens a partir de mutações na sequências dos genes das globinas e/ou devido a processamentos indevidos das moléculas de ácidos ribonucléicos mensageiros (RNAm) desses mesmos genes.

Interessantemente, ao longo do processo evolutivo, as hemoglobinopatias surgiram em locais isolados. Com a migração e o acasalamento entre indivíduos oriundos de diferentes populações, os genes de globinas anormais espalharam-se

globalmente. Vários estudos apontam que as primeiras mutações na moléculas de hemoglobina apareceram no continente africano (NAOUM, 1987). No Brasil, a introdução das hemoglobinopatias ocorreu com a entrada dos escravos negros africanos e da subsequente mistura racial, a qual teve grande influência na dispersão dos genes anormais. Subseqüentemente, ao longo da história da colonização e do desenvolvimento econômico do Brasil, outros fluxos migratórios trouxeram imigrantes europeus, judeus, japoneses etc.

Novamente, a mistura racial entre essas diferentes grupos populacionais contribuiu com o fluxo de genes anormais das globinas, inerentes a cada um dos grupos étnicos (NAOUM, 1984), contribuindo com o quadro geral das hemoglobinopatias presentes no país. Atualmente, dentre as hemoglobinas variantes, as mais freqüentes na população brasileira são a hemoglobina S (HbS), de origem africana, e as talassemias, que são mais freqüentes em regiões que tiveram uma maior colonização de italianos. Estima-se que existam 6.000.000 de portadores do traço falcêmico e pelo menos 40.000 doentes (Ministério da Saúde, 2002). Frente aos dados, programas de conscientização populacional são necessários, uma vez que o traço genético para uma determinada hemoglobinopatia pode ser silente no portador, mas se manifestar na geração seguinte. Dentro desse contexto, o presente trabalho tem por objetivo a elaboração de uma revisão bibliográfica sobre a genética molecular e populacional das principais hemoglobinopatias presentes na população brasileira, bem como discutir sobre a influência das mesmas nas diretrizes da saúde pública nacional.

Histórico

Cerca de 10% da população mundial é portadora assintomática de dois tipos importantes de anemia hereditária: doença falciforme e talassemias. Ambas apresentam distribuição geográfica bastante diversificada na África, Ásia, Europa e América, apesar de originalmente estarem confinadas nas regiões tropicais e subtropicais.

A hemoglobina é a proteína mais estudada e conhecida em seus aspectos fisiológico, genético e bioquímico (NAOUM, 2004). Com o advento da biologia molecular estudos mais específicos relacionados à estrutura e função dessa proteína e de suas formas mutantes vêm sendo realizados. Acredita-se que as primeiras alterações nas hemoglobinas ocorreram há 100 milhões de anos, onde os genes codificadores das globinas alfa e beta se diferenciaram e começaram a seguir rotas evolutivas independentes. Quando os primeiros primatas surgiram, há 70 milhões de

anos, os genes da globina alfa e beta estavam bem definidos. Acredita-se que a própria evolução humana tenha sido influenciada pela transformação evolutiva da hemoglobina (NAOUM, 2004). No entanto, a relação entre o desenvolvimento da espécie humana e o da hemoglobina pressupõe a existência de situações adaptativas e da pressão seletiva exercida pelo ambiente. Exemplos notáveis do processo evolutivo-adaptativo das hemoglobinas são encontrados na natureza tais como o aumento da concentração dessas moléculas em indivíduos que vivem em regiões acima de três mil metros, e a presença do Plasmodium falciparum em determinadas regiões geográficas que favoreceu o aparecimento e fixação do alelo Hb S (NAOUM, 2004).

Ao longo do processo evolutivo, os genes das globinas, foram alvo de inúmeras mutações, tanto na região decodificadora quanto nas regiões responsáveis pelo controle de sua própria expressão gênica, (LCR, região controladora do gene). As mutações nos genes das globinas alfa e beta deram origem à Hb S, Hb C, Hb D, as talassemias alfa e beta entre outras, sendo comumente denominadas hemoglobinopatias. No Brasil, essas doenças se fazem presentes e o Ministério da Saúde, conjuntamente com várias Secretarias da Saúde estaduais e municipais, vem trabalhando com a proposta de um tratamento adequado aos portadores de tais anomalias, assim como na conscientização dos mesmos sobre o que são essas doenças genéticas e como realizar um tratamento paliativo a fim de evitar sofrimentos, bem como alertar os portadores dos genes dessas globinas anormais sobre os riscos de se ter um filho com hemoglobinopatia. O diagnóstico e o tratamento são considerados elementos fundamentais para assegurar a qualidade e a expectativa de vida de uma pessoa com doença genética (De SOUZA, 2006).

A molécula de hemoglobina No homem, como em todos os vertebrados, o transporte de O₂ é realizado por pigmentos respiratórios localizados nas hemácias, as hemoglobinas. Essas são compostas pela conjugação de um pigmento, o heme e de um tetrâmero de proteínas, as globinas (LEHNINGER; COX, 2006).

Nos adultos, a molécula de hemoglobina normal (Hb A) é composta por duas globinas do tipo alfa (α) e duas do tipo beta (β), compondo um tetrâmero de 574 aminoácido com formato globular e grupos heme, que são compostos por um anel porfirínico no qual se acomoda um átomo central de ferro. Para o exercício de sua função, as quatro cadeias de globina da HbA são dobradas e ajustadas de maneira globular, formando uma molécula com dimensões de 50 x 55 x 64 mm e com peso molecular de 64.458 daltons (NAOUM, 1987). Decorrente de sua composição molecular a Hb A é também denominada $\alpha_2\beta_2$. Os dois tipos de cadeias globínicas que a compõem são semelhantes em tamanho, possuindo a α globina 141

aminoácidos e a globina do tipo β 146 aminoácidos. As cadeias assemelham-se também em sua seqüência de aminoácidos e em suas configurações tridimensionais. Como as cadeias das globinas α e β são decodificadas a partir de genes localizados em cromossomos diferentes (cromossomo 16 e 11 respectivamente), uma mutação de ponto afeta uma cadeia ou a outra, mas dificilmente ambas (THOMPSON et al, 2004). No desenvolvimento humano, os genes das globinas apresentam um padrão de expressão diferencial. Os genes dos grupamentos α e β , embora localizados em cromossomos diferentes, estão orientados na mesma ordem seqüencial em que são temporalmente expressos.

O estudo dos genes das globinas revelou ainda que as mudanças temporais no padrão de síntese dessas proteínas são acompanhadas pelas mudanças no sítio principal de eritropoiese, ou seja, no embrião ela ocorre predominantemente no sacovitelínico da terceira à oitava semana de gestação; por volta da quinta semana de gestação o sítio principal de hematopoiese começa a se mover do saco vitelino para o fígado fetal. A Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) é a hemoglobina predominante durante a vida fetal e constitui cerca de 70% da hemoglobina total ao nascimento, mas que é gradativamente substituída pela HbA. No adulto a Hb F representa menos de 1% da hemoglobina total. A síntese de cadeia δ também continua após o nascimento, mas a Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$) nunca contribui com mais que 2% da hemoglobina adulta. Alguns fatores de transcrição, que controlam essa expressão têmporo-espacial dos genes de globina ao longo do desenvolvimento são conhecidos. O mecanismo de regulação da produção de cadeias de globina é de potencial importância terapêutica nas talassemias (THOMPSON et al, 2004). Nas hemoglobinopatias um ou mais tipos de cadeias polipeptídicas que compõem a Hb sofrem alterações. Na grande maioria dos casos tais alterações são causadas por mutações de ponto, que determinam a troca de um aminoácido por outro em um dos tipos de cadeias polipeptídicas (NAOUM, 1987). Além da substituição de aminoácidos, outras alterações estruturais são possíveis como a perda de um ou mais aminoácidos no caso da Hb Freiburg ($\alpha_2\beta_2$ 23Val \rightarrow 0), a adição de um ou mais aminoácidos como na Hb Constant Spring (α_2 +31aa β_2), a tetramerização de cadeias β , na Hidrópsia Fetal (Hb H = β_4) entre outros (THOMPSON et al, 2004). No Brasil, as Hbs anormais mais freqüentemente encontradas na população são a Hb S e em algumas regiões as Talassemias

Em relação a Hb S, em sua forma de heterozigose é denominada de traço falciforme (AS) e em homozigose (SS), anemia falciforme (NAOUM, 2004). Atualmente a existência de um considerável número de indivíduos heterozigotos assintomáticos para tal doença causa preocupação das entidades governamentais, uma vez que

casais heterozigotos possuem uma chance maior de gerarem filhos portadores de tal hemoglobinopatia.

Interessantemente, à medida que o país diminui o número de ocorrências das doenças infecciosas, as doenças genéticas passam a receber atenção crescente das agências de saúde pública. Pesquisas biomédicas mostram que o país já iniciou seu processo de transição epidemiológica, evidenciado pelo aumento de prevalência na atenção a doenças genéticas em relação aos casos de doenças infecciosas e parasitárias (SALZANO, 2002). Porém, apesar dos avanços das pesquisas e das descobertas realizadas, sabe-se que doenças genéticas não têm cura, mas a busca por uma melhor condição de vida é eficaz na sobrevivência de seus portadores.

Anemia Falciforme

Descrita pela primeira vez em 1904 por James Herrick, a anemia falciforme é a hemoglobinopatia mais comum no Brasil. Sua etiologia é gênica, com padrão autossômico recessivo devido a uma mutação de ponto (GAG->GTG) no gene da beta globina, resultando no aparecimento de uma hemoglobina anormal, denominada hemoglobina S (HbS). Essa mutação leva à substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia beta e como consequência a modificação físico-química na molécula da hemoglobina. O ácido glutâmico é carregado negativamente enquanto a valina é um aminoácido neutro, resultando numa alteração de carga da molécula de Hb o que resulta em uma mobilidade mais lenta da Hb S quando comparada com a Hb A em eletroforese (NAOUM, 1987). Decorrente de suas características físicas, sob determinadas situações, a Hb S pode se polimerizar, acarretando numa deformação das hemácias que assumem forma de foice (Figura 4), que são responsáveis por vaso-oclusão e episódios de dor e lesões de órgãos.

Indivíduos heterozigotos da Hb S são assintomáticos e representados laboratorialmente por Hb AS. Esses indivíduos não apresentam a doença, nem possuem anormalidades no número e forma das hemácias, geralmente evidenciadas por análise de rotina (NAOUM, 1987). Entretanto, há relatos de morte súbita e complicações clínicas, tais como: hematúria, hipostenúria, embolismo pulmonar e infarto esplênico especialmente quando os portadores são expostos a condições extremas de baixa tensão de O₂ como ocorre em esforços físicos extenuantes e despressurização da cabine de vôo (HARKNESS, 1989). Originária do continente africano, a mutação que deu origem a Hb S se faz presente no Brasil. Devido a mistura racial, característica marcante da população brasileira, a frequência dos alelos mutantes é significativa na população. Aproximadamente 0,1% a 0,3% da população

negra é afetada pela doença e se estima a existência de dois a 10 milhões de portadores da HbS (LOREIRO; ROZENFELD, 2005). Na região Sudeste, a prevalência estimada de heterozigotos é de 2% na população geral e de 6% a 10% entre os negros (COMPRI et al., 1996). Em um estudo de base populacional em Minas Gerais foi relatada a incidência de um novo caso homozigoto da doença falciforme para cada 2.800 nascimentos (PAIXÃO et al., 2001) e no Estado do Rio de Janeiro foi relatada a incidência de um novo caso dessa doença a cada 1.196 nascimentos (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005). Infelizmente as manifestações clínicas da doença ocorrem a partir do primeiro ano de vida e seus portadores apresentam variabilidade sintomatológica. Entre as intercorrências de relevância clínica estão a síndrome torácica aguda e as infecções bacterianas, que com a crise dolorosa levam a internações hospitalares, morbidade e morte. No Brasil, aproximadamente 78,6% dos óbitos devidos à doença falciforme ocorreram até os 29 anos de idade (ALVES, 1996). Infelizmente não existem tratamentos específicos para a anemia falciforme.

Dessa forma um programa de aconselhamento genético foi criado com a finalidade de ajudar pessoas a resolverem seus problemas no campo da hereditariedade. O aconselhamento genético não é, portanto, um procedimento opcional ou de responsabilidade exclusiva do geneticista, mas um componente importante da conduta médica, sendo a sua omissão considerada uma falha grave. Por outro lado, o aconselhamento genético apresenta importantes implicações psicológicas, sociais e jurídicas, acarretando um alto grau de responsabilidade às instituições que o oferecem. Assim sendo, é imprescindível que o aconselhamento genético seja fornecido dentro dos mais rigorosos padrões éticos (RAMALHO et al., 2002).

Talassemias

Erros nas proporções de globinas alfa e/ou betas sintetizadas acarretam nas talassemias (alfa ou beta-talassemia, de acordo com a cadeia cuja síntese está prejudicada) (NAOUM, 1987). Essas doenças são marcadas clinicamente pela presença de anemia e são mais freqüentes em populações descendentes de grupos originários do Mediterrâneo (italianos, espanhóis, entre outros). As talassemias podem ser resultantes de deleções como é o caso das α -talassemias. Tais deleções decorrem como conseqüência de trocas desiguais entre duas regiões homologas entre os genes α -1 e α -2. Outra conseqüência dessas recombinações é a produção de cromossomos com três genes α .

Paralelamente as β -talassemias são em muitos aspectos semelhantes às α -talassemias. Entretanto, a produção reduzida de β -globina causa uma anemia microcítica hipocrômica e precipitação das cadeias α em excesso nas células precursoras das hemácias, resultando numa eritropoiese ineficaz. Embora as deleções apenas dos genes da β - globina sejam relativamente incomuns, numerosas deleções maiores que removem o locus β e/ou outros genes do grupo da β -globina foram descritas. As talassemias que resultam dessas deleções são chamadas de complexas e denominadas de acordo com os genes deletados. Pacientes com deleções que deixam pelo menos um dos genes γ intactos têm uma de duas apresentações clínicas dependendo da deleção: $\delta\beta^0$ -talassemia, ou um estado clinicamente benigno denominado persistência hereditária da hemoglobina fetal (PHHF). Os homozigotos com uma dessas afecções são viáveis porque o(s) gene(s) γ remanescentes permanecem ativos após o nascimento compensando a ausência de Hb A pela síntese de Hb F. Alguns pacientes com PHHF não apresentam deleções, mas sim substituições de um único par de bases. Supõe-se que tais mutações alterem a afinidade de proteínas reguladoras essenciais à repressão pós-natal da expressão dos genes γ (THOMPSON et al, 2004). Os defeitos moleculares responsáveis pelas síndromes β -talassêmicas foram identificados durante os últimos vinte anos, contribuindo para uma melhor compreensão da diversidade clínica observada.

Hemoglobinopatias como um problema de saúde pública

As hemoglobinopatias estão incluídas entre as doenças genéticas que são freqüentemente encontradas na população humana. A alta prevalência dessas doenças associada à gravidade das manifestações clínicas dos homozigotos faz destas um sério problema de saúde pública (RAMALHO, 2000). No Brasil, as primeiras investigações sobre anemia falciforme foram realizadas partir da década de 30. Na década de 60, com a implementação das técnicas de eletroforese, outros tipos de hemoglobinopatias passaram a ser estudadas. Atualmente, a triagem neonatal da anemia falciforme é feita com a coleta de punção plantar em papel de filtro, após 48 horas de vida. Essa triagem neonatal decorre em cumprimento à Portaria 822 / MS, de 06 de junho de 2001, que instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) para a doença falciforme. Infelizmente, a literatura existente no Brasil fornece pouca informação sobre o comportamento e desenvolvimento da doença falciforme em seus diversos aspectos. A divulgação de dados sobre a distribuição populacional dos portadores da HbS se faz basicamente através de programas de saúde controlados pelos governos municipais, estaduais e federal. A base de dados pertencente ao Sistema Único de Saúde (SUS) em relação a autorizações de internação hospitalar (AIH), que é disponibilizada mensalmente em CD-ROM, vêm colaborando com a

informação epidemiológica da doença falciforme e outras hemoglobinopatias (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005). Mais recentemente Cançado e Jesus (2007) tabularam os dados do Ministério da Saúde e fizeram uma análise sobre a distribuição quantitativa do gene HbS (Figura 6). Pela análise da Figura 6, uma concentração maior de indivíduos heretozigotos (AS) é observada justamente nas regiões onde se deu um elevado tráfego de escravos africanos.

Mais estudos precisam ser realizados para o desenvolvimento de procedimentos metodológicos de conscientização da população heterozigota para a Hb S e outras hemoglobinopatias, em relação aos riscos de se ter um filho acometido por essas doenças e quais as implicações disso a família e a sociedade.

Discussão

Pelo exposto, verifica-se a importância da existência de programas de acompanhamento de pacientes portadores de anemia falciforme e talassemias. Em nosso país a HbS tem grande incidência e os portadores nem sempre são diagnosticados. Segundo Loureiro e Rozenfeld (2005), a doença falciforme pode passar despercebida sendo a sua primeira manifestação clínica aquela que leva ao óbito. Felizmente, um programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias foi implantado no Brasil no ano de 2001, permitindo um diagnóstico precoce da doença e um acompanhamento dos portadores. Uma outra questão a ser analisada é o aconselhamento genético. O objetivo básico do aconselhamento genético é o de permitir a indivíduos ou famílias a tomada de decisões conscientes a respeito da procriação. Trata-se, portanto, de um objetivo primordialmente assistencial, que pode ter ou não conseqüências preventivas. Os indivíduos são conscientizados do problema, sem serem privados do seu direito de decisão reprodutiva. Para que isso possa ocorrer, é fundamental que o profissional que atue em aconselhamento genético assuma uma postura não diretiva e não coerciva e discuta com os clientes vários aspectos além do risco genético em si, tais como o tratamento disponível e a sua eficiência, o grau de sofrimento físico, mental e social imposto pela doença, o prognóstico, a importância do diagnóstico precoce (De SOUZA, 2006).

Conclusão

Concluí com essa pesquisa que com a entrada de imigrantes ao longo da história do Brasil e com a intensa mistura racial, os genes responsáveis pelas hemoglobinopatias se estabeleceram na população brasileira. Atualmente, o Ministério

da Saúde e outras entidades governamentais locais vem estimulando uma atenção e um cuidado maior a essas doenças que afligem considerável parcela da população. Diagnósticos precoces dos indivíduos portadores, através da Triagem Neonatal, vêm sendo realizada e visam a aplicação de tratamentos paliativos que proporcionem uma melhor qualidade de vida aos portadores, uma vez que essas doenças não têm cura. Urge um programa de aconselhamento genético para as famílias portadoras da HbS, esclarecendo as possíveis chance de se gerarem filhos portadores dessas doenças e suas implicações clínicas e sociais.

Referências

- Alves, A.L. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. Inf. Epidemiol. SUS. v. 5, n. 4,. p. 45-53, 1996.
- CANÇADO, R.D.; JESUS, J.A. A doença falciforme no Brasil. Rev. bras. hematol. hemoter. v. 29, n. 3, p. 203-206, 2007.
- COMPRI, M.B.; POLIMENO, N.C.; STELLA, M.B.; RAMALHO, A.S. Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. Rev. Saúde Pública. v. 30, n. 2, p. 187-95, 1996.
- De SOUZA, C.G. O campo da anemia falciforme e a informação genética: um estudo sobre aconselhamento genético. 2006. 172 fl. Dissertação (Mestrado em Ciências Sociais). Universidade de Brasília, 2006. - HARKNESS, D.R. Sickle cell trait revisited. Am. J. Medicine. v. 87, p. 30-34, 1989.
- Homozigose e heterozigose para anemia falciforme. Disponível em: Acessado em 21 Agos. 2009. - LEHNINGER, A.L.; COX, N. Princípios de Bioquímica . 4 ed. Savier Ed., 2006.
- LOUREIRO, M.M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de Internações por doenças falciformes no Brasil. Rev. de Saúde Pública, v. 39, n. 6, p. 943-949. 2005.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. 142 p. Brasília: ANVISA, 2002.
- NAOUM, P.C. Anemias imigrantes. Origens das anemias hereditárias no Brasil. Ciência Hoje, v.3, n.14, p. 58-64, 1984.
- NAOUM, P.C. Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. Rev. Bras. Pathol. Clin. v. 23, p. 68-79, 1987.
- NAOUM, P.C., NAOUM, F.A.. Doenças das células falciforme, 1.ed., SP: Sarvier Ed., 2004.

- PAIXÃO M.C.; CUNHA-FERRAZ, M.H., JANUARIO, J.N., VIANA, M.B., LIMA, J.M. Realibility of isoelectrofocusing for the detection of Hb S, Hb C, and Hb D in a pioneering populationbased program of the newborn screening in Brazil. Hemoglobin. v. 25, n. 3, p.297-303, 2001
- RAMALHO, A., PAIVA E SILVA, R. Aconselhamento genético . Menino ou menina? O distúrbio da diferenciação do sexo. São Paulo: Ed. Manole, 2002.
- RAMALHO, A.S.; PAIVA e SILVA, R.B. Community Genetics: a new discipline and its application in Brazil. Cadernos de Saúde Pública. v. 16, p. 261-263, 2000.
- SALZANO, F. Saúde Pública no Primeiro e Terceiro Mundos. Desafios e Perspectivas. Ciências e Saúde Coletiva, v.7, n.1, p. 7-16, 2002. - THOMPSON, M.W.; MCINNES, R.R.; WILLARD, H.F. Genetics in Medicine, 6. ed., USA: Saunders Ed., 2004.