

HEMOGLOBINOPATIAS DETECTADAS NA TRIAGEM NEONATAL E SUA INCIDÊNCIA EM ALGUMAS REGIÕES BRASILEIRAS.

HEMOGLOBINOPATHIES DETECTED IN NEONATAL SCREENING AND THEIR INCIDENCE IN SOME BRAZILIAN REGIONS.

Mirella Martins Sanches

RESUMO

As hemoglobinopatias e outras doenças podem ser diagnosticadas pelo teste de Guthrie para o melhor controle nacional, visto que todas as patologias são caracterizadas como problemas de saúde pública. As hemoglobinopatias, como o próprio nome diz, referem-se a doenças que envolvem a molécula de hemoglobina. O foco desta revisão é nas patologias de hemoglobina mais comuns: a anemia falciforme e talassemias. O bom diagnóstico é de extrema importância visto que pode ter um tratamento mais eficaz e de melhor qualidade, assim provendo a melhoria do paciente quando a clínica é de uma forma mais intensa.

Palavras-chaves: Hemoglobinopatias; neonatal; teste de Guthrie

ABSTRACT

Hemoglobinopathies and other diseases can be diagnosed by the Guthrie test for the best national control, since all pathologies are characterized as public health problems. Hemoglobinopathies, as the name implies, refers to diseases that involve the hemoglobin molecule. The focus of this review is on the most common hemoglobin pathologies: sickle cell anemia and thalassemia. A good diagnosis is extremely important since it can have a more effective and better quality treatment, thus providing the improvement of the patient when the clinic is more intense.

Keywords: Hemoglobinopathies; neonatal; Guthrie test

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a OMS, mais de duzentas e setenta mil pessoas carregam genes que podem desencadear a presença de hemoglobinas anormais em seus descendentes. (Santos-Silva *et al*, 2005). Isso caracteriza as hemoglobinopatias que, resumidamente, são doenças hereditárias que levam a presença de alguma hemoglobina distinta circulante na pessoa gerando todos os sintomas e sinais clínicos na mesma. (Simões *et al*, 2010)

Como no Brasil, a colonização foi de uma forma muito miscigenada fez com que os genes anormais sofressem uma maior dispersão, sendo os mais comuns os que desencadeiam a Anemia Falciforme e as Talassemias. Mundialmente, entorno de trezentas mil crianças nascidas vivas apresentam a anemia falciforme ou algum dos tipos mais graves de talassemia. (Santos-Silva *et al*, 2005)

As hemoglobinopatias vêm sendo estudadas com mais intensidade nos últimos anos, pois estudos demonstraram como as mesmas podem ser um problema de saúde pública. Os avanços nos estudos dessas doenças hereditárias foi tão forte no final da década de 90 que o Ministério da Saúde decretou a portaria de número 822 de 06 de Junho de 2001. (Seixas *et al*, 2008) Onde esta escrito que deve ser realizado o Teste de Gothrie, o famoso teste do pezinho, em 100% dos recém nascidos vivo em todo território nacional afim do diagnostico precoce de uma serie de doença congênitas: (Ministério da Saúde, 2001)

1. Fenilcetonúria;
2. Hipotireoidismo Congênito;
3. Doenças Falciformes e outras Hemoglobinopatias;
4. Fibrose Cística.

Porém mesmo com esse avanço desde 2001 na saúde pública ainda algumas hemoglobinopatias, como os traços talassemicos, passam despercebidos pois a taxa de hemoglobina fetal, que é normal ter altas concentrações em recém nascidos (RN) que tendem a baixar conforme os dias pós parto, mascarado pela mesma. (Seixas *et al*, 2008)

1.1 HEMOGLOBINA NORMAL

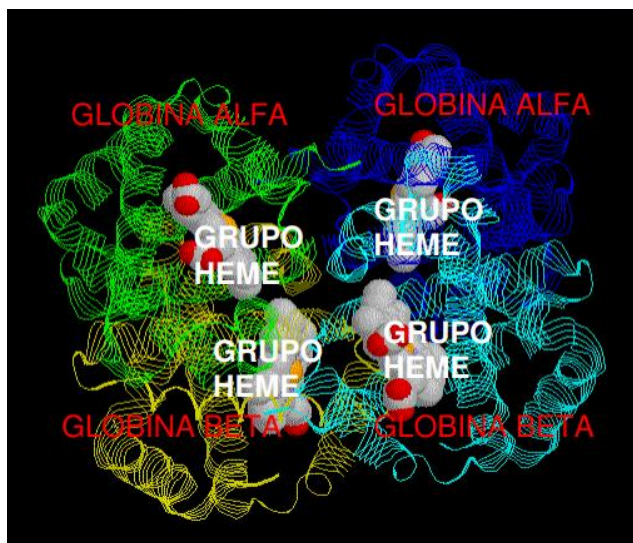


Figura 1. Hemoglobina Normal

Fonte: Aula do Dr. Paulo Naoum – Disponível em <http://www.hemoglobinopatias.com.br/hbvirtual.pdf>

A hemoglobina é a molécula que carrega o oxigênio pelo nosso sangue de maneira que será distribuído nos tecidos que necessitam de oxigenação. A molécula é composta por quatro globinas que são chamadas de alfa e beta que são interligadas com o grupo heme. São codificadas em cromossomos diferentes, as do tipo beta são sintetizadas no cromossomo 11 e já as alfas no 16. (NAOUM, Site da AC&T)

1.2 ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia onde temos a substituição de um aminoácido, o ácido glutâmico, por outro, no caso a valina. Essa alteração faz com que a hemoglobina produzida seja denominada de HbS, onde podemos ter indivíduos heterozigotos (traço falciforme) e homozigotos (doença falciforme). A fisiopatologia está intimamente ligada com a físico-química da molécula, visto que a mesma sofre uma intensa modificação com a troca do aminoácido que foi supracitado. Essa alteração tem sua característica em presença de baixa concentração de oxigênio, pois a HbS forma fibras que mudam totalmente a

estrutura da membrana da hemácia, dando sua principal característica: as hemácias em foice. Este formato dos eritrócitos faz com que aconteça toda a sintomatologia já que os mesmo obstruem os vasos sanguíneos causando anoxia tecidual, dores locais e anemia. (SILVA *et al*, 2006)

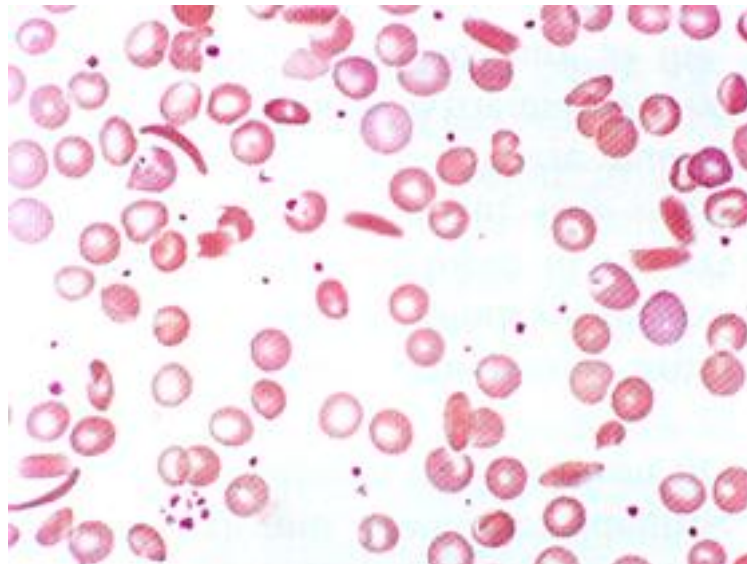


Figura 2. Hemácias em foice (depranocitos)

Fonte: Site de Hemoglobinopatias desenvolvido pela ACT – disponível em <https://www.hemoglobinopatias.com.br/d-falciforme/intro.htm>

1.2 TALASSEMIAS

São hemoglobinopatias que são desencadeadas por defeitos genéticos que diminuem ou anulam a produção de um dos tipos de globina, a alfa ou beta. Sendo assim caracterizadas de acordo com a sua diminuição ou não produção, por exemplo, a não produção da cadeia alfa caracteriza a talassemia do tipo alfa e a beta e o inverso. (CHIAPPE, 2017)

A talassemia alfa é denominada de acordo com as deleções ou inativações da quantidade dos genes alfas, que ao todo são dois em cada cromossomo 16. Um herdado da mãe e outro do pai. A talassemia alfa pode ser classificada como: talassemia alfa mínima (portador silencioso), talassemia alfa menor (traço talassemico), doença da hemoglobina H ou Hidropsia Fetal. A HF é a forma mais grave e letal, causando a morte da criança horas depois do nascimento, pela grave anemia, hepatoesplenomegalia e eritroblastose fetal. O portador silencioso e o traço talassemico são, geralmente, assintomáticos, as vezes podendo se queixar de fraqueza, dores nos membros inferiores e palidez, possuem pontos chave para a suspeita da presença de deleção nos genes: a hipocromia e microcitose, devido a

queda nos valores de CHM e VCM, respectivamente, e uma leve anemia. E por fim, a doença da Hb H se deve por uma anemia mais moderada/grave caracterizada como hipocrômica e microcítica com aumento de baço e fígado e temos uma maior concentração de Hb H. (Site de Hemoglobinopatias desenvolvido pela ACT)

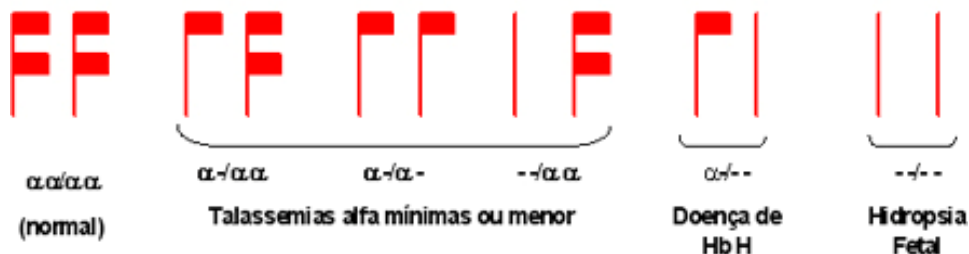


Figura 3. Deleções do gene alfa caracterizando as alfas talassemias

Fonte: Site de Hemoglobinopatias desenvolvido pela ACT – disponível em <https://www.hemoglobinopatias.com.br/>

A talassemia beta também é classificada de acordo com as deleções ou inativações dos genes betas, como já foi explicado no parágrafo anterior. Porém a classificação da beta talassemia é: talassemia menor, intermédia e maior (homozigotos). A maior é a forma mais grave, com uma anemia intensa de caráter microcítico e hipocromico. Com a presença de deformidades osseas, hepatoesplenomegalia, atraso no crescimento, distúrbios da pele, problemas cardíacos e outros. A forma intermédia esta, geralmente, interligada com outra hemoglobinopatia com uma anemia moderada com características hipocromicas e microcíticas. Já a talassemia beta menor é uma forma mais leve deste tipo de anemia hemolítica, já que os portadores são heterozigotos, com presença de anisocitose, hipocromia e microcitose, geralmente estes pacientes são assintomáticos e não diagnosticados da maneira correta. (NAOUM, Site da AC&T)

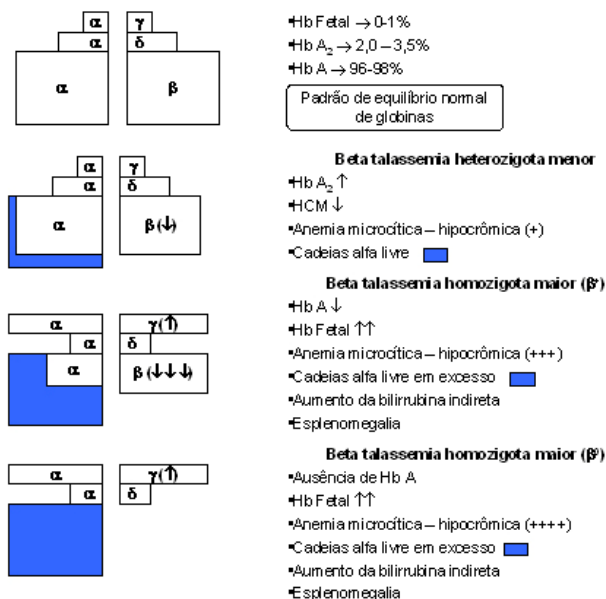


Figura 3. Deleções do gene betas caracterizando as betas talassemias

Fonte: Site de Hemoglobinopatias desenvolvido pela ACT – disponível em

<https://www.hemoglobinopatias.com.br/>

2. OBJETIVOS

Buscar os melhores esclarecimentos da importância da boa triagem neonatal bem como resultados recentes e adequados sobre a incidência das hemoglobinopatias em recém-nascidos em determinadas regiões do Brasil.

3. METODOLOGIA

Através de banco de dados confiáveis, como PubMed, Scielo, sites da Unicamp, Unesp, USP, ABBH e sites desenvolvidos pela Academia de Ciência e Tecnologia foram lidos e interpretados artigos referentes ao tema abordado e de maneira simplória e sucinta aludido acima de forma que ficassem organizados para uma boa interpretação de qualquer leitor, deixando claro a importância do diagnóstico precoce das hemoglobinopatias. Os artigos para obtenção dos resultados a serem analisados foram escolhidos de acordo com a qualidade do estudo, número de dados e ano da publicação.

4. INTERPRETAÇÕES DE RESULTADOS

Analisando os dados obtidos por Carlos *et al* em 2015, através da sua pesquisa realizada dentro do hospital universitário do Triângulo Mineiro, foram analisadas 1.004 amostras de recém nascidos, onde temos 16,73% com hemoglobinopatias e obteve-se os seguintes resultados:

Tabela 1. Hemoglobinopatias detectadas na triagem neonatal no hospital universitário do Triângulo Mineiro em 2015.

Hemoglobinopatias	Portadores	Porcentagem	Prevalência
α -talassemia	105	10,46	1:9,6
Traço Falciforme	46	4,58	1:21,8
α -tal + TF	13	1,29	1:77,2
Hb C	9	0,9	1:111,6
β -talassemia	6	0,6	1:167,3
Anemia Falciforme	2	0,2	1:502

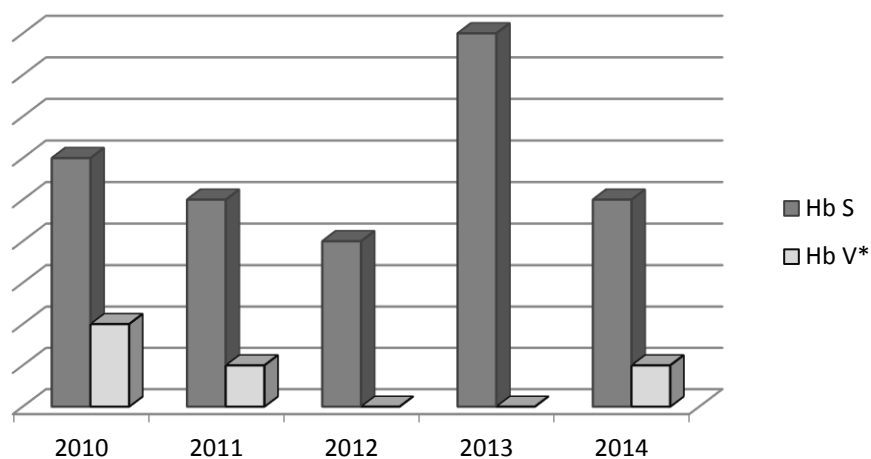
*TF=Traço Falciforme

Fonte: Adaptado de Carlos *et al*, 2015

Analisando o quadro acima vemos a prevalência da α -talassemia neste estudo, logo seguido do traço falciforme que são formados pelos portadores que possuem apenas um alelo da Hb S. Também temos a associação da α -talassemia e o TF, mostrando como a miscigenação tem grande influencia sobre as hemoglobinopatias. Mas também analisamos que a hemoglobina C, que uma hemoglobina variante, possuem sua taxa de portadores, bem como a β -talassemia e anemia falciforme que se trataria do portadores homozigotos.

De acordo com o estudo de Santos realizado em 2016, existe a dominância da presença da Hb S desde 2010, conforme ilustrado abaixo.

Gráfico 1. Comparação de números de incidência da Hb S em relação as variantes de 2010 ate 2014 em Dom Pedrito – RS.



*Hb V= Hemoglobina Variante

Fonte: Adaptado de Santos, 2016.

Esses dados foram obtidos por Santos, 2016 através da triagem de 2.044 RN, sendo 32 com alguma hemoglobinopatia, mostrando a maior incidência da Hb S que teve um total de portadores de 28. Os outros 4 possuíam alguma hemoglobina variante, como a Hb C. Sendo assim, temos 1,37% de prevalência do traço falciforme visto que todos os RN analisados pelo gráfico a cima são heterozigotos.

Já um estudo realizado em Joao Pessoa, por Silva, 2017, mostra que de Janeiro a Junho do mesmo ano foram analisados 344 crianças, já que foram obtidos amostras de um laboratório particular, foram detectados 15 patologias porem apenas 4 hemoglobinopatias como será mostrado a seguir:

Tabela 2. Incidência das hemoglobinopatias dentre as demais patologias triadas pelo teste de Guthrie em Joao Pessoa de Janeiro ate Junho de 2017.

Patologia	Portadores	Incidência
Hb S	02	0,6
Hb C	02	0,6
Fibrose Cística	01	0,3
Hipotireoidismo Congênito	07	2,1
Aminoacidopatia	02	0,6
Deficiência de G6PD	01	0,3

*Em amarelo os dados de importância para este artigo de revisão.

Fonte: Adaptado de Silva, 2017.

Comparando o numero de analisados, as hemoglobinopatias fazem parte de uma pequena parte das crianças. Onde temos apenas a incidência dos heterozigotos para a hemoglobina S e casos da variante C da hemoglobina. Não há dados neste período para nenhum tipo de talassemia.

5. CONCLUSÃO

O processo de imigração no Brasil reflete diretamente na população brasileira por conta da miscigenação sendo um fator muito importante para a disseminação dos genes anormais que alteram as cadeias de globina, como no caso da Hb S e alterações

nas concentrações de produção, por exemplo, na talassemia. De um modo geral, as hemoglobinopatias atingem cerca de 4% dos brasileiros, excluindo dessa porcentagem os casos assintomáticos. A triagem neonatal para hemoglobinopatias, atualmente, é realizada através da cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), mas a técnica pode ser falha para detectar certas bandas de hemoglobina, este fato explica as baixas taxas de hemoglobinopatias e de hemoglobinas variantes, como: Hb D e Hb E. (Carlos *et al*, 2015)

Podemos notar que a Hb S, seja da forma do traço ou doença propriamente dita, encontra-se em maior prevalência entre as outras hemoglobinas anormais. O trabalho datado em 2016 apenas confirmou o que havia na literatura feito através de Zago em 2002 e de Naoum em 2000 que demonstram que cerca de 2% da população brasileira possui o traço falciforme. (Santos, 2016)

Em suma, as hemoglobinopatias são doenças genéticas de uma incidência e disseminação importante do ponto de vista da saúde pública. A Anemia Falciforme ainda é bem preocupante, pela alta taxa de mortalidade nos primeiros meses de vida, por isso o diagnóstico precoce e a melhor prevenção visto que se inicie o tratamento adequado da forma mais rápida. (Silva, 2017)

Um estudo feito a fim de saber sobre as puérperas o conhecimento da importância do teste do pezinho, Teste Guthrie, a maioria reconheceu que é obrigatório pelo Estatuto da Criança e do Adolescente. Todas as mães informaram a importância do teste em relação à saúde do bebê. Um achado bem interessante foi que mais de 50% das puérperas queriam saber maiores informações sobre o teste de Guthrie, o período ideal para coleta e quais doenças são possíveis de ser diagnosticadas. Isso ressalta a importância do corpo clínico em ser presente e com informações corretas durante todo o período gestacional e pós natal da mulher, para esclarecer todas as dúvidas que a mesmas tenham. (Arduini *et al*, 2017)

6. REFERÊNCIAS

ADORNO, Elisângela Vitória et al . Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 21, n. 1, p. 292-298, Feb. 2005.

ARDUINI, Giovanna Abadia Oliveira et al . CONHECIMENTO DAS PUÉRPERAS SOBRE O TESTE DO PEZINHO. Rev. paul. pediatr., São Paulo , v. 35, n. 2, p. 151-157, June 2017 .

BACKES, Carlos Eduardo et al. Triagem neonatal como um problema de saúde pública. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. , São José do Rio Preto, v. 27, n. 1, p. 43-47, março de 2005. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842005000100011&lng=en&nrm=iso>.

BONINI-DOMINGOS. Programa de Triagem Neonatal de Hemoglobinopatia - Uma reflexão. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. v. 32. n.2 p.99, 2010.

CARLOS, Aline Menezes et al. Hemoglobinopatias em recém-nascidos na região sul do Triângulo Mineiro, Brasil. Estudo transversal. São Paulo Med. J. , São Paulo, v. 133, n. 5, p. 439-444, outubro de 2015.

DOS SANTOS, ENILDA FONTOURA; Estudo retrospectivo da prevalência do traço falcifome no município de Dom Pedrito- RS - Monografia para licenciatura. Univerisdade Ferederal do Pampa, Dom Pedrito, 2016.

GABETTA, Carmen Silvia. Triagem neonatal para doença falciforme e outras hemoglobinopatias. 2006. 67f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciencias Medicas, Campinas, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/308601>>.

GOMES, A.P.S.S; DE SOUSA, A.R; PASSOS, N.C.R; SANTANA, T.S; DO ROSÁRIO, C.R; Conhecimento sobre triagem neonatal: discursos de mães e pais de recém-nascidos. Revista de Divulgação Científica Sena Aires, v.8 n.3. 2019.

MAGALHAES, Patrícia Künzle Ribeiro et al . Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 25, n. 2, p. 445-454, Feb. 2009 .

MELO-REIS, Paulo Roberto de et al . Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes no estado de Goiás, Brasil. J. Bras. Patol. Med. Lab., Rio de Janeiro , v. 42, n. 6, p. 425-430, Dec. 2006 . NAOUM, Paulo César. Hemoglobinopatias, site desenvolvido pela AC&T. Acesso em 27 de Março de 2020. Disponível em <<http://hemoglobinopatias.com.br/>>

NUNES, A.K.C; WACHHOLZ, R.G; ROVER, M.R.M; SOUZA, L.C; Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina. Arq. Bras. Endocrinol. Metab, 2013; 57/5.

OLIVEIRA, Gislane L. V.; MENDIBURU, Carlos F.; BONINI-DOMINGOS, Claudia R.. Avaliação do perfil hematológico de portadores de talassemia alfa provenientes das regiões Sudeste e Nordeste do Brasil. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto , v. 28, n. 2, p. 105-109, June 2006 .

RAMALHO, Antonio Sérgio; MAGNA, Luís Alberto; PAIVA-E-SILVA, Roberto Benedito de. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 19, n. 4, p. 1195-1199, Aug. 2003 .

REIS, Flávia Mylla de Sousa et al . Incidence of variant hemoglobins in newborns attended by a public health laboratory. Einstein (São Paulo), São Paulo , v. 16, n. 2, eAO4150, 2018.

SEIXAS, Flavio AV et al. Incidência de hemoglobinopatias no noroeste do Paraná, Brasil. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. , São José do Rio Preto, v. 30, n. 4, p. 287-291, agosto de 2008

SILVA, C.A; BALDIM, L.B; NHONCASE, G.C; ESTAVÃO, I.F; MELO, D.G; Triagem Neonatal de hemoglobinoatopia no município de São Carlos, São Paulo, Brasil: Análise de uma série de casos. Revista Paulista de Pediatria, v. 33. ed. 1, pag. 19 - 27. Março 2015.

SILVA, I.M.G.A. Incidência das hemoglobinopatias diagnosticadas pelo teste do pezinho em um laboratório privado de João Pessoa - PB no período de Janeiro a Junho de 2017 - Grauação em Farmácia. Universidade Federal da Paraíba, 2017.

SILVA, Wellington dos Santos et al . Avaliação da cobertura do programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias em populações do Recôncavo Baiano, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 22, n. 12, p. 2561-2566, Dec. 2006 .

SIMÕES, B.P; PIERONI, F; BARROS, G.M.N; MACHADO, C.L; CANÇADO, R.D; SALVINO, M.A; ANGULO, I; VOLTARELLI, J.C. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. ABHH. 2010; 32; 46-53.

SOMMER, Camila K. et al . Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 22, n. 8, p. 1709-1714, Aug. 2006 .

SOUZA, R.A.V; PRATESI, R; FONSECA, S.F; Programa de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatia em Dourados, MS - uma análise. ABHH. 2009