

Flavia Miranda Gomes C
Bandeira¹

Magnun Nueldo Nunes Santos¹

Marcos André C Bezerra¹

Yara M Gomes^{II}

Aderson Silva Araujo¹

Maria Cynthia Braga^{II}

Wayner Vieira Souza^{II}

Frederico G C Abath^{III†}

Triagem familiar para o gene HBB*S e detecção de novos casos de traço falciforme em Pernambuco

Family screening for HBB*S gene and detection of new cases of sickle cell trait in Northeastern Brazil

RESUMO

OBJETIVO: Estimar o incremento no número adicional de afetados com base na prevalência de síndromes falciformes em familiares de casos-índice.

MÉTODOS: Estudo transversal em familiares de amostra aleatória dos casos-índice identificados por programa de triagem neonatal em Pernambuco, no período de 2001 a 2005. O modelo de triagem familiar ampliado incluiu 463 membros familiares de 21 casos-índice. Os familiares foram categorizados como: núcleo reduzido (NR: pai, mãe e irmãos); de primeiro grau (N1: avós, tios e primos de primeiro grau); de segundo grau (N2: filhos dos primos de primeiro grau); ampliado (NA: NR+N1+N2) e ampliado de primeiro grau (NA1: NR+N1). A confirmação da presença de HBB*S e detecção de hemoglobinas anormais foram realizadas por meio da *High Performance Liquid Chromatography*. A associação entre a presença de HBB*S e variáveis foi testada pelo cálculo da razão de prevalência e respectivos IC 95% e a diferença entre médias verificadas pelo teste t de *Student*, ao nível de significância de 5%.

RESULTADOS: A anemia falciforme era desconhecida por 81% dos familiares; o gene HBB*S esteve presente em 114 familiares. Observou-se que 53,3% da população estudada estava na faixa considerada reprodutiva e 80% das pessoas portadoras do gene HBB*S já tinham gerado filhos. A frequência foi maior no núcleo NR (69%), mas também elevada no N1 (22,8%). O NA1 resultou na detecção de 69 portadores adicionais (aumento de 172%).

CONCLUSÕES: Os resultados indicam que a triagem familiar para identificação de portadores de síndrome falciforme deve ser estendida para os familiares até o primeiro grau.

DESCRIPTORIOS: Anemia Falciforme, epidemiologia. Traço Falciforme, epidemiologia. Detecção de Heterozigoto. Triagem Neonatal. Triagem Genética. Estudos Transversais.

¹ Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco. Recife, PE, Brasil

^{II} Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Fundação Oswaldo Cruz. Recife, PE, Brasil

[†] In memoriam

Correspondência | Correspondence:

Yara M Gomes
Departamento de Imunologia
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/
FIOCRUZ
Av. Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária
50670-420 Recife, PE, Brasil
E-mail: yara@cpqam.fiocruz.br

ABSTRACT

OBJECTIVE: To estimate the additional number of affected individuals based on the prevalence of sickle-cell syndromes among relatives of index cases.

METHODS: Cross-sectional study of relatives of a random sample of index cases identified through a neonatal screening program in Northeastern Brazil, between 2001 and 2005. The extended family trial model included 463 relatives of 21 index cases. Relatives were classified as nuclear family (NF: father, mother, and siblings); first degree extended family (N1: grandparents, uncles and aunts, and first cousins); second degree extended family (N2: children of first cousins); extended family (NA: NF+N1+N2); and extended nuclear family (NA1: NF+N1). The presence of HBB*S and other abnormal hemoglobins was confirmed by high-performance liquid chromatography. The association between the presence of HBB*S and other variables was calculated using prevalence ratios and their respective 95% confidence intervals, and differences between means were calculated using Student's t test with a 5% significance level.

RESULTS: Of relatives, 81% had no knowledge of sickle-cell anemia and HBB*S was present in 114 family members. A total of 53.3% of the studied population was considered as of reproductive age, and 80% of HBB*S carriers had already had children. Frequency was higher among NF (69%), but was also high in N1 (22.8%). NA1 screening resulted in the detection of 69 carriers additional (a 172% increase).

CONCLUSIONS: These results indicate that family screening for the identification of sickle-cell carriers should be extended to first degree relatives.

DESCRIPTORS: Anemia, Sickle Cell, epidemiology. Sickle Cell Trait, epidemiology. Heterozygote Detection. Neonatal Screening. Genetic Screening. Cross-Sectional Studies.

INTRODUÇÃO

A anemia e a doença falciforme caracterizam-se como quadros hemolíticos hereditários que evoluem cronicamente, causando danos físicos e emocionais às pessoas acometidas. Até o presente momento o único tratamento curativo existente é o transplante de medula óssea, ainda sob avaliação em ensaios clínicos. No mundo, cerca de 270 milhões de pessoas possuem genes que determinam hemoglobinas anormais, e 300 a 400 mil crianças nascidas vivas apresentam anemia falciforme ou alguma forma de talassemia grave.²²

No Brasil, a anemia falciforme é questão de saúde pública, com importância epidemiológica em virtude da prevalência. Esta tem variado de 0,1% a 0,3%, dependendo do grupo e da região estudados²⁰ e da morbimortalidade.¹³ Quanto ao traço falciforme, a prevalência tem variado de 2,7% a 6%.^{7,17,20} As regiões onde a condição tanto de portador quanto de doente é mais prevalente são Sudeste e Nordeste.¹⁶ A anemia falciforme predomina na população negra,²⁰ com tendência a atingir parcela cada vez maior da população

devido ao alto grau de miscigenação no Brasil.

A triagem neonatal para as síndromes falciformes, especialmente para a anemia falciforme, é devido à elevada mortalidade causada à septicemia por bactérias encapsuladas nos primeiros cinco anos de vida.¹⁵

As principais características clínicas da anemia falciforme são os episódios vaso-oclusivos, seqüestro esplênico, síndrome torácica e complicações neurológicas, tais como os acidentes vasculares isquêmicos e hemorrágicos. Estes predominarão de forma e intensidade variáveis de acordo com a faixa etária, o nível de hemoglobina F (Hb F), leucometria, hemoglobinas basais e haplótipos, afetando diretamente a qualidade de vida dos pacientes e familiares.¹⁵

Devido à elevada morbimortalidade e dificuldades econômicas geradas pela doença, são necessários programas comunitários de diagnóstico precoce de orientação médica, social e psicológica, além de aconselhamento genético aos casais portadores de traço falciforme.¹³

A detecção de hemoglobina S (Hb S) durante o período neonatal constitui um marcador para um grupo de risco genético. A triagem neonatal de hemoglobinopatias tem sido essencial ao diagnóstico precoce e à instituição de medidas preventivas e promotoras de saúde, principalmente à anemia falciforme.²

A cidade de Campinas no estado de São Paulo foi pioneira na instituição da rotina de triagem para hemoglobinopatias, tornando-a obrigatória por lei municipal desde outubro de 1997. O Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001, com os seguintes objetivos específicos: ampliação da cobertura para 100% dos nascidos vivos, busca ativa dos pacientes triados, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento adequados dos pacientes identificados.^a

Em Pernambuco, a triagem neonatal para hemoglobinopatias foi instituída pelo Ministério da Saúde, Portaria GM/MS 452 de outubro de 2001. O município de Recife, atento às reivindicações dos portadores de hemoglobinopatias e pela força exercida pelo controle social, instituiu o Programa de Anemia Falciforme por meio da Lei Nº 16635/2001.

O PNTN propõe o exame dos pais a partir da identificação de heterozigotos,^a não recomendando a ampliação da triagem para outros familiares.

O presente trabalho teve por objetivo estimar o incremento no número adicional de afetados com base na prevalência de síndromes falciformes em familiares de casos-índice.

MÉTODOS

Estudo transversal realizado em hospital de referência estadual para doenças hematológicas do estado de Pernambuco, em Recife. O hospital compõe a rede estadual de Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN/PE) e é responsável pelo atendimento aos portadores de hemoglobinopatias desde junho de 2001.

Foram estudados familiares de casos-índice de anemia falciforme identificados no período de 2001 a 2005.

Os casos-índice foram definidos pela presença do gene da hemoglobina S (HBB*S) em homozigose ou heterozigose, identificados em postos de coleta do “teste do pezinho”, municípios da Região Metropolitana de Recife e cidades do interior, notificados pelo SRTN/PE e matriculados em ambulatório de triagem neonatal. Os casos-índice, cadastrados numericamente por ordem de admissão no serviço, foram sorteados aleatoriamente e categorizados em três grupos (SS, SX, AS), onde X denota Hb C (hemoglobina C) ou β Tal (beta talassemia).

Após a apresentação e esclarecimento do projeto aos familiares de 21 casos-índice sorteados, 508 pessoas manifestaram-se interessadas, mas 463 (91%) participaram efetivamente do estudo. Nos familiares estudados a partir dos casos-índice SS, SX e AS, os índices de aceitação do exame foram 80%, 100%, e 92,3%, respectivamente.

A partir dos casos-índice foram formados os seguintes núcleos familiares: reduzido (NR) – composto pelos pais e irmãos; de primeiro grau (N1) – avós, tios e primos de primeiro grau; núcleo de segundo grau (N2) – constituído pelos filhos dos primos de primeiro grau; núcleo ampliado (NA) – composto por NR, N1 e N2; e núcleo ampliado de primeiro grau (NA1) – formado pelos NR e N1.

As famílias sorteadas foram esclarecidas sobre a finalidade da pesquisa. Na ocasião, foi distribuído material educativo sobre a doença e esclarecido sobre o estado de portador do gene HBB*S. Os membros familiares até segunda geração foram convidados a participar do estudo. Após leitura e assinatura do termo de consentimento, os participantes foram avaliados por médico no ambulatório de triagem neonatal, sob o suporte de profissionais de psicologia, genética médica e serviço social.

As famílias participantes foram entrevistadas por meio de questionário semi-estruturado. Na ocasião foram coletadas amostras de sangue por punção venosa, com material descartável em tubos a vácuo de 5 mL contendo EDTA. O sangue de crianças menores de cinco anos foi coletado em tubos de 2 mL. Posteriormente, essas amostras foram conduzidas ao laboratório de hemoglobinopatias para a realização dos exames para detecção da Hb S. As amostras foram submetidas à realização do eritograma, eletroforese de Hb em pH alcalino, teste de solubilidade para confirmação da presença de HBB*S nos maiores de seis meses de idade e detecção de hemoglobinas anormais em *High Performance Liquid Chromathgraphy* (HPLC), realizado em equipamento Variant (Bio-Rad, CA, USA). Os resultados dos exames foram entregues pessoalmente a cada familiar e aqueles que foram diagnosticados como portadores do gene HBB*S receberam orientação genética individualizada, de acordo com as normas internacionais para este procedimento.¹¹ Os que apresentaram outras alterações hematológicas foram encaminhados para investigação e acompanhamento ambulatorial no serviço.

As seguintes variáveis foram avaliadas: presença de Hb S, detectada pela eletroforese de Hb, teste de solubilidade e confirmada por HPLC; grau de parentesco com o caso índice: pais irmãos, tios, primos e avós; cor/raça (em preto, branco, pardo, amarelo e índio) definida pelo entrevistador de acordo com os critérios do Instituto

^a Ministério da Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal. [acesso em 3/7/2007]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=24915&janela=1

Brasileiro de Geografia e Estatística^a (IBGE); consanguinidade dos pais, se positiva ou negativa; receptividade dos familiares à realização dos exames; presença de hemoglobinopatias entre familiares estudados; número de indivíduos examinados a partir de cada caso-índice; conhecimento sobre síndromes falciformes; intenção de uso da informação genética recebida. Para estudo de variáveis demográficas, foram também observados idade, sexo, e grau de instrução dos familiares.

A entrada e análise dos dados foram realizados com auxílio do pacote estatístico EpiInfo 3.32. Para a avaliação da receptividade e eficiência da proposta de triagem familiar ampliada, foram analisados os indicadores adaptados de Teixeira & Ramalho²¹ (1994):

1. proporção de receptividade dos exames,
2. índice de positividade das hemoglobinopatias nos familiares estudados,
3. percentagem de familiares com caso-índice que aceitaram realizar os exames,
4. média de indivíduos examinados a partir de cada caso-índice.

Foram estimadas as prevalências e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, e as diferenças de proporções foram analisadas pelo teste do qui-quadrado.

A associação entre a presença do gene HBB*S e as variáveis consideradas (sexo, idade, idade reprodutiva, cor/raça) foi testada pelo cálculo das razões de prevalência e o IC 95%. As diferenças de médias foram analisadas pelo teste t de *Student*. As diferenças eram consideradas significativas quando o valor de $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do CPqAM-Fiocruz e da Fundação Hemope.

RESULTADOS

Os casos-índice foram divididos em grupos: portadores de homozigose S (HbSS; N=7), portadores de dupla heterozigose (5 portadores de HbSC e 3 HbSβ; N=8), e portadores de HbAS; N=6 (Tabela 1). A média de indivíduos avaliados por caso-índice foi de 22 pessoas.

A idade dos familiares portadores do gene HBB*S em homozigose ou heterozigose variou entre seis meses e 81 anos (mediana=22 anos). A amostra constituiu-se de 171 (36,9%) pessoas do sexo masculino e 292 (63,1%) do sexo feminino. A distribuição quanto à escolaridade foi a seguinte: 203 (44%) com ensino fundamental completo, 85 (18,3%) com nível médio completo, 2 (0,4%) com nível superior e 25 (5,4%) analfabetos. Dos 463

familiares estudados, 30 não informaram a escolaridade e 118 não atingiam idade escolar. Os indivíduos de cor negra ou parda (405/463, 87,5%) predominaram.

A prevalência de portadores do gene HBB*S foi significativamente maior no grupo SS, em comparação com os grupos AS, e SX ($p=0,006$ e $p=0,02$, respectivamente) (Tabela 1). Esses achados podem ser extrapolados apenas para os estratos, não são inferências para a população geral de Pernambuco, uma vez que a amostra não foi alocada de maneira proporcional ao tamanho dos grupos de SS, SX e AS na população geral.

Quando interrogados se já conheciam ou tinham ouvido falar em anemia falciforme, 265 familiares (81%) responderam negativamente, 60 (18,3%) informaram que já conheciam o problema e dois (0,61%) não souberam opinar.

Quando questionados se considerariam a condição de portador do gene HBB*S ao planejar uma família, 235 (82%) informaram que sim, 37 (13%) não, 4 (1,4%) não souberam opinar e 10 (3,5%) não responderam.

O gene HBB*S esteve presente em 114/463 (24,4%) dos indivíduos. Desses, 66 eram do sexo feminino (57,9%) e 48 do sexo masculino (42,1%). Não houve diferença estatística na distribuição do gene HBB*S entre os sexos ($p=0,23$). Na análise da distribuição dos perfis de detecção de hemoglobina anormal, a frequência de heterozigose AS foi de 23,1%. As frequências das outras hemoglobinopatias foram: heterozigose AC (14/463, 3,0%), traço β talassêmico (11/463, 2,4%), anemia falciforme (HbSS) (3/463, 0,6%), interação Sβ talassemia (3/463, 0,6%), e doença falciforme SC (1/463, 0,2%). Dentre os indivíduos portadores do gene HBB*S, apenas sete tinham como parceiros companheiros consanguíneos.

A Tabela 2 apresenta para cada caso-índice o total de familiares examinados com os respectivos fenótipos e frequências de Hb S. As médias de portadores do gene HBB*S nos grupos NR, N1, N2, NA1 e NA2 foram de 3,29, 0,24, 5,19 e 5,43, respectivamente (Tabela 2). Essas diferenças foram significativas quando NR foi comparado com NA1 ou NA2 ($p < 0,0001$). No entanto, as médias de portadores de HBB*S entre NA1 e NA2 não foram significativamente diferentes ($p=0,7924$).

A Tabela 3 apresenta a distribuição do gene HBB*S nos núcleos familiares avaliados. Observa-se que a prevalência de traço falciforme foi maior no NR (69%), mas também elevada no N1 (22,8%). No N2, a prevalência aproxima-se daquela encontrada na população geral (4,9%), não justificando sua inclusão para rastreamento. Analisados coletivamente, esses resultados indicam que um número expressivo de indivíduos portadores

^a IBGE. Censo Demográfico 2000: Características da População e dos Domicílios: Resultados do universo. [acesso em 23 mar 2006]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/default.shtm>

Tabela 1. Características dos familiares dos casos-índice de síndrome falciforme portadores de gene HBB*S estudados. Pernambuco, 2001-2005.

| Grupo | Caso-índice (N) | Familiares estudados (N) | Indivíduos com gene HBB*S (N) | Prevalência de indivíduos com gene HBB*S (%) | IC 95% |
|-------|-----------------|--------------------------|-------------------------------|--|-------------|
| SS | 7 | 160 | 53 | 33,1 | 25,9;41 |
| SX | 8 | 198 | 40 | 20,2 | 14,8;26,5* |
| AS | 6 | 105 | 21 | 20,0 | 12,8;28,9** |
| Total | 21 | 463 | 114 | 24,6 | 20,8;28,8 |

* p= 0,006

** p = 0,02

Tabela 2. Número de familiares estudados, fenótipos e frequência de HBB*S por caso-índice de síndrome falciforme, e núcleos familiares. Pernambuco, 2001-2005.

| Caso-índice | Fenótipo | Familiares examinados (N) | NR (N) | Presença do gene HBB*S | | | |
|-------------|----------|---------------------------|-------------|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | | N1 (N) | N2 (N) | NA1 (N) | NA (N) |
| 1 | SS | 29 | 3 | 9 | 0 | 12 | 12 |
| 2 | SC | 37 | 1 | 2 | 0 | 3 | 3 |
| 3 | SS | 13 | 2 | 1 | 0 | 3 | 3 |
| 4 | SS | 36 | 2 | 7 | 1 | 9 | 10 |
| 5 | SS | 25 | 3 | 3 | 0 | 6 | 6 |
| 6 | SS | 27 | 2 | 5 | 0 | 7 | 7 |
| 7 | SS | 10 | 2 | 5 | 0 | 7 | 7 |
| 8 | SS | 20 | 3 | 5 | 0 | 8 | 8 |
| 9 | Sβ | 20 | 1 | 0 | 0 | | 1 |
| 10 | Sβ | 21 | 2 | 4 | 1 | 6 | 7 |
| 11 | SC | 40 | 2 | 5 | 2 | 7 | 9 |
| 12 | SC | 19 | 1 | 2 | 0 | 3 | 3 |
| 13 | SC | 18 | 1 | 4 | 0 | 5 | 5 |
| 14 | SC | 13 | 2 | 2 | 0 | 4 | 4 |
| 15 | Sβ | 30 | 4 | 4 | 0 | 8 | 8 |
| 16 | AS | 22 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 17 | AS | 13 | 2 | 1 | 0 | 3 | 3 |
| 18 | AS | 12 | 1 | 3 | 0 | 4 | 4 |
| 19 | AS | 11 | 1 | 3 | 0 | 4 | 4 |
| 20 | AS | 20 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 21 | AS | 27 | 2 | 4 | 1 | 6 | 7 |
| Total | | 463 | 40 | 69 | 5 | 109 | 114 |
| Média (EPM) | | 22,05 (1,91) | 1,91 (0,18) | 3,29 (0,51) | 0,24 (0,12) | 5,19 (0,61) | 5,43 (0,66) |

EPM: erro-padrão da média

NR=núcleo reduzido; N1= núcleo de primeiro grau; N2=Núcleo de segundo grau; NA1=Núcleo ampliado de primeiro grau; NA=Núcleo ampliado

de traço falciforme seria detectado com a ampliação do NR por meio da inclusão do N1. O NA1 resultou na detecção de 69 portadores adicionais (cerca de 172% de casos adicionais) (Tabelas 2 e 3).

A Tabela 4 mostra a implicação da presença desse gene no grupo estudado, quando analisada a condição de possibilidade reprodutiva associada à idade. Foram

considerados na faixa etária reprodutiva os indivíduos entre 14 e 45 anos, que corresponderam a 53,3% da população estudada (p=0,04).

Do ponto de vista da oportunidade para orientação genética, 80% das pessoas que carregam o gene HBB*S já tinham gerado filhos, portanto já haviam sido expostos ao risco do cruzamento com parceiro ou parceira de

Tabela 3. Prevalência do gene HBB*S nos núcleos familiares. Pernambuco, 2001-2005.

| Núcleo familiar (N) | Prevalência do gene HBB*S | | IC 95% |
|---------------------|---------------------------|------|-----------|
| | HBB*S | | |
| | N | % | |
| NR (58) | 40 | 69,0 | 57,0;81,0 |
| N1 (303) | 69 | 22,8 | 18,1;27,5 |
| N2 (102) | 05 | 4,9 | 0,7;9,1 |
| NA1 (361) | 109 | 30,2 | 25,5;34,9 |
| NA (463) | 114 | 24,6 | 20,7;28,5 |

risco para síndromes falciformes ($p=0,01$). A Tabela 5 informa a proporção de pessoas que já procriaram e sua associação com a presença do gene HBB*S.

DISCUSSÃO

Muitos são os estudos que abordam as hemoglobinopatias, principalmente as síndromes falciformes, do ponto de vista de frequência e características clínicas.¹ Apenas recentemente aspectos relacionados à saúde pública nesse grupo populacional têm sido enfatizados.^{7,9,18}

A aceitação em participar do presente estudo foi alta (91%). Em pesquisa publicada por Ramalho et al¹⁸ (1999), a aceitação foi alta entre gestantes e doadores de sangue (100%) e menor entre os estudantes (54%). O alto índice de aceitação em participar do presente trabalho foi semelhante àqueles encontrados por Ramalho et al¹⁸ com relação as gestantes e doadores de sangue. Isso indica que o sucesso de programas comunitários direcionados ao diagnóstico de hemoglobinopatias está diretamente ligado à receptividade da comunidade a esses programas.

Em artigo semelhante ao presente estudo, Al-Ahmed et al² (2002) examinou maior número de pessoas em famílias com elevado grau de consangüinidade no Paquistão. Fatores como o número maior de familiares e o costume da consangüinidade marital naquela região, além do conhecimento sobre o problema da herança genética nas hemoglobinopatias, podem explicar a diferença do número amostrado.

Na região de Pernambuco não existe a cultura de casamentos consangüíneos, o que pode explicar a menor frequência do gene entre os familiares examinados. Os resultados do presente estudo indicam que a maior parte da população estudada era jovem e encontrava-se em idade reprodutiva. Esse dado deve ser considerado em programas de triagem para hemoglobinopatias.

Vários estudos versam sobre o melhor momento para a realização desse tipo de rastreamento genético. Alguns⁵ advogam que sejam realizados na adolescência, outros¹⁰ no pré-natal. Alguns não recomendam a triagem de portadores na infância, pois a eficácia do programa nessa fase é questionada.³ A *American Academy of Pediatrics*⁴ (2000) enfatiza que menores de idade podem não ser capazes de fornecer consentimento informado para realização de testes de triagem. Algumas questões devem ser consideradas na ocasião da realização desses rastreamentos, justificando-os em menores:⁴ 1. quando há necessidade de intervenção que traga benefício imediato como prevenção de agravo ou retardo de alguma complicação identificável nos testes; 2. quando eventualmente a realização do teste proporcione algum benefício a outro membro familiar e não traga, a princípio, nenhuma complicação para o menor em questão. A *American Academy of Pediatrics* recomenda ainda que os rastreamentos para fins de

Tabela 4. Presença do gene HBB*S entre familiares de casos-índice de síndrome falciforme em idade reprodutiva. Pernambuco, 2001-2005.

| Idade reprodutiva | Positivo | | Negativo | | Total | | IC 95% |
|-------------------|----------|-------|----------|-------|-------|------|-----------|
| | N | % | N | % | N | RP | |
| Sim | 72 | 63,2 | 175 | 50,1 | 247 | 1,00 | - |
| Não | 42 | 36,8 | 174 | 49,9 | 216 | 1,50 | 1,07;2,09 |
| Total | 114 | 100,0 | 349 | 100,0 | 463 | - | - |

χ^2 (com correção de Yates) = 5,34; g.l. = 1 $p=0,02$

RP=razão de prevalência

Tabela 5. Proporção de pessoas que já procriaram e associação com a presença do gene HBB*S. Pernambuco, 2001-2005.

| Filhos | Positivo | | Negativo | | Total | | IC (95%) |
|--------|----------|-----|----------|------|-------|------|-----------|
| | N | % | N | % | N | RP | |
| Sim | 68 | 80 | 155 | 64,3 | 223 | 1,00 | - |
| Não | 17 | 20 | 86 | 35,7 | 103 | 1,85 | 1,15;2,98 |
| Total | 85 | 100 | 241 | 100 | 463 | - | - |

χ^2 (com correção de Yates)=6,45; g.l. = 1; $p=0,01$

RP=razão de prevalência

orientação reprodutiva ou por solicitação dos pais devam ser retardados até que o menor tenha capacidade de fornecer o consentimento.³

De acordo com dados do Censo 2000, 45,3% da população brasileira foi considerada como preta ou parda; na região Nordeste foi de 70,1%, e na amostra estudada este índice chegou a 87,5%. Vários fatores podem explicar essa diferença, dentre eles, a condição socioeconômica da população estudada e a predominância do gene HBB*S entre pretos e pardos. A etnia tem importância no contexto histórico da disseminação do gene HBB*S, uma vez que essa mutação era freqüente nos negros vindos da África forçadamente para trabalhar em terras brasileiras.⁸ A predominância de descendentes de africanos na população do presente estudo pode ter influenciado positivamente na ocorrência desse gene. De fato, essa distribuição pode levantar a discussão sobre quem deve ser triado. Alguns estudos postulam a triagem direcionada para populações de risco, enquanto outros argumentam que populações de alto risco para essas síndromes sejam triadas de maneira universal e que os governos desenvolvam programas para controle e manuseio.⁶ Segundo Peckham & Dezateux¹⁴ (1998) os programas de triagem são justificáveis para determinadas condições consideradas problemas de saúde pública e para as quais existam medidas terapêuticas ou de controle.¹⁹

A discussão sobre o modelo ideal de triagem familiar e sua prática deve envolver não só autoridades de saúde, mas também associações de pacientes e comunidade. A triagem de portadores e a orientação ou aconselhamentos genéticos são de grande importância ao permitir decisões sobre vida reprodutiva de maneira consciente e informada. No entanto, é primordial que seja esclarecida a diferença entre o estado de portador e o de doente, pois existe o risco de erros de interpretação e estigmatização das pessoas em questão.¹²

Apesar de o número de casais consanguíneos do presente estudo não ter sido elevado quando comparado com comunidades onde casamentos consanguíneos são freqüentes,² não deixa de ser relevante devido ao desconhecimento dessas pessoas sobre sua condição genética. O fato de que 81% da população estudada não tinham conhecimento sobre a anemia falciforme mostra que qualquer intervenção relativa à triagem e

orientação genética de uma população deve ser seguida de informação e debate dentro da própria comunidade. Estratégias como palestras e o envolvimento direto de agentes de saúde na orientação a população poderão ser aliados no esclarecimento dessa condição, permitindo maior autonomia sobre condição de procriação.

O nível de escolaridade é importante, tanto para o grau de conhecimento de uma população, quanto para a introdução de medidas de controle de determinada condição genética.

O encontro de incremento no número de portadores de HBB*S subsidia uma proposta de ampliação da triagem em população de risco. Quando apresentada a distribuição de todas as hemoglobinopatias encontradas na amostra, notou-se que outras mutações como a presença de HbC ou do traço β talassêmico seguem a mesma herança genética. A falta de conhecimento do estado de portador destes indivíduos e a conseqüente ausência de aconselhamento genético e de decisão consciente no planejamento familiar são preocupantes.

A prevalências encontradas nos núcleos familiares devem ser levadas em consideração quando do planejamento de programas de saúde dentro da linha de triagem de hemoglobinopatias, mais especificamente as síndromes falciformes.

Concluindo, os dados obtidos no presente trabalho sugerem que:

1. a triagem neonatal para hemoglobinopatias deve permanecer de maneira universal;
2. a triagem familiar ampliada, quando o propósito é detectar portadores de síndromes falciformes, deve ser estendida para os familiares até o primeiro grau;
3. é recomendável que ações educativas sobre as síndromes falciformes ocorram de forma sistemática;
4. é necessário o envolvimento dos atores do sistema de atenção básica à saúde no tocante à multiplicação do conhecimento sobre estas síndromes, uma vez que cada vez mais eles serão os primeiros a terem contato com essas famílias.

REFERÊNCIAS

1. Adekile AD. Mild phenotype sickle cell disease: molecular basis clinical presentation and management recommendations. *Curr Paediatr*. 2005;15(1):57-61.
2. Al-Ahmed S, Saleem M, Modell B, Petrou M. Screening extended families for genetic hemoglobin disorders in Pakistan. *N England J Med*. 2002;347(15):1162-8.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Health supervision for children with sickle cell diseases and their families. *Pediatrics*. 1996;98(3 Pt 1):467-72.
4. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Molecular genetic testing in pediatric practice: a subject review. *Pediatrics*. 2000;106(6):1494-7.
5. ASHG (American Society of Human Genetics) Board of Directors and the ACMG (American College of Medical Genetics) Board of Directors. Points to consider: ethical, legal, and psychological implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet*. 1995;57:1233-41.
6. Aspinall P. The use of ethnicity to identify the population at risk in pre-operative sickle cell screening. *Anaesthesia*. 2003;58(11):1121-3.
7. Bandeira FMGC, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM, Marques NM. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina "S" detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75(3):167-71.
8. Bezerra MAC, Santos MNN, Araújo AS, Gomes YM, Abath FGC, Bandeira FMGC. Molecular variations linked to the grouping of β - and α -globin genes in neonatal patients with sickle cell disease in the state of Pernambuco, Brazil. *Hemoglobin*. 2007;31(1):83-8.
9. Brandalise S, Pinheiro V, Gabetta CS, Hambleton I, Serjeant B, Serjeant G. Newborn screening for sickle cell disease in Brazil: the Campinas experience. *Clin Lab Haematol*. 2004;26(1):15-9.
10. Cunniff C. Prenatal screening and diagnosis for pediatricians. *Pediatrics*. 2004;114:889-94.
11. Harper PS. Insurance and genetic testing. *Lancet*. 1993;341(8839):224-7.
12. Nelson RM, Botkjin JR, Kodish ED, Levettown M, Truman JT, Wilfond BS, et al. Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics*. 2001;107(6):1451-4.
13. Paiva e Silva RB, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. *Rev Saude Publica*. 1993;27(1):54-8.
14. Peckham CS, Dezateux C. Issues underlying the evaluation of screening programmes. *British Med Bull*. 1998;54(4):767-78.
15. Powars D, Overturf G, Weiss J, Lee S, Chan L. Pneumococcal septicemia in children with sickle cell anemia. *JAMA*. 1981;245(18):1839-42.
16. Ramalho AS, Nassim-Jorge R, Oliveira JA, Pereira DA. Hemoglobina S em recém-nascidos brasileiros. *J Pediatr (Rio J)*. 1976;41(1):9-10.
17. Ramalho AS. Talassemia minor, traço falciforme e deficiência de G6PD: dados de prevalência e de morbidade na região de Campinas, SP. *Bol Soc Bras Hematol Hemot*. 1985;7(134):133-6.
18. Ramalho AS, Silva RBP, Teixeira RC, Compri MB. Hemoglobin screening: response of a Brazilian community to optional programs. *Cad Saude Publica*. 1999;15(3):591-5.
19. Ramalho AS, Magna LA, Paiva-e-Silva RB. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2003;19(4):1195-9.
20. Ruiz MA, Guerra CC, Naoum PC. Detecção de hemoglobinas anormais em sangue de cordão de recém-nascidos na cidade de Santos, SP, através de eletroforese em gel de ágar amido. *Bol Soc Bras Hematol Hemot*. 1986;8(137):8-13.
21. Teixeira RC, Ramalho AS. Genetics and public health: response of Brazilian population to an optimal hemoglobinopathy program. *Rev Bras Gen*. 1994;17(4):435-8.
22. World Health Organization. Hereditary diseases programme. Guidelines for the control of haemoglobin disorders. Geneva; 1994.

Artigo baseado na tese de doutorado de FMGC Bandeira, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fiocruz, em 2006.

YM Gomes e WV Souza são apoiados pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – Proc. N. 306.427/2006-0 e 307.484/2007-6, respectivamente; bolsa de produtividade); MAC Bezerra foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes – bolsa de mestrado); MNN Santos foi apoiado pela Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (Facepe – Proc. N. 2345-4.01/04; bolsa de iniciação científica).