

Artigo / Article

Triagem neonatal como um problema de saúde pública

The importance of the hemoglobinopathy detection in National Neonatal Screening Programs

Carlos Eduardo Backes¹Fernanda G. Mallmann¹Thais Dassi¹Maria Luiza Bazzo²Maria Cláudia Santos-Silva²

Estudos realizados na população brasileira revelam que, no Brasil, existem aproximadamente 10 milhões de indivíduos heterozigotos para os genes da Hb S, da Hb C e da talassemia beta. Embora mais de 700 hemoglobinas variantes tenham sido descritas, apenas a forma homozigótica para HbS apresenta expressão clínica mais evidente; no entanto, as formas heterozigóticas HbAS e HbSC também representam um problema de saúde pública. Em geral, os indivíduos heterozigóticos desconhecem o fato de serem portadores assintomáticos (AS, AC) e, por isso, facilitam a propagação desses genes anômalos e sua interação com outras hemoglobinas variantes, talassemias, enzimopatias e esferocitoses. Como medida de prevenção e controle das hemoglobinopatias no Brasil, o Ministério da Saúde instituiu a portaria 822/01, que inclui a triagem de hemoglobinopatias no programa nacional de triagem neonatal (PNTN). O objetivo deste trabalho foi analisar a prevalência das hemoglobinopatias em crianças nascidas no período de janeiro a junho de 2003 no estado de Santa Catarina. Do total de 40.028 amostras analisadas, 399 (1%) apresentaram hemoglobinopatias, e, dessas, 88,47% apresentaram o fenótipo AS; 7,76% AC; 2,25% AD; 0,75% SS e 0,5% SC. A triagem de hemoglobinopatias é uma análise importante para a prevenção das hemoglobinopatias, as quais representam um problema de saúde pública. Rev. bras. hematol. hemoter. 2005;27(1):43-47.

Palavras-chave: Hemoglobinopatias; triagem neonatal; saúde pública.

Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mundialmente, 270 milhões de pessoas carregam genes que determinam a presença de hemoglobinas anormais. Estudos epidemiológicos mostram que 300 a 400 mil crianças nascidas vivas apresentam anemia falciforme ou alguma forma de talassemia grave.¹ No Brasil, a característica miscigenação entre os povos colonizadores favoreceu a dispersão desses genes anormais, principalmente daqueles que originam as falcemias e as talassemias.² Vários trabalhos revelam que a Hemoglobina S (HbS) e a Hemoglobina C (HbC) são as hemoglobinas variantes mais prevalentes na população brasileira.^{2,3}

Embora mais de 700 hemoglobinas variantes tenham sido descritas, apenas a forma homozigótica para HbS apresenta expressão clínica mais evidente; no entanto, as formas heterozigóticas HbAS e HbSC também representam um problema de saúde pública.¹ A doença falciforme agrupa um conjunto de genótipos diferentes, variando de formas leves, quase assintomáticas, a formas graves com alta taxa de mortalidade.⁴ A Hb S é o resultado de uma mutação no gene da globina beta, devido à troca de uma base nitrogenada no sexto aminoácido; por isso, o ácido glutâmico (GAG) é substituído por outro aminoácido, a valina (GTG), o que resulta numa alteração na estrutura da hemoglobina.^{4,5} Em decorrência disso, a HbS apresenta estabilidade e solubilidade dife-

¹Alunos do Curso de Farmácia – Análises Clínicas,

²Professora do Departamento de Análises Clínicas, Laboratório Avançado de Qualidade em Saúde – LAQUAS, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

Correspondência para: Maria Cláudia Santos-Silva
Laboratório de Análises Clínicas/Hospital Universitário –UFSC
Campus Universitário, Florianópolis, 88040-900, SC, Brasil
Fax: 48 3319542
Email: maclau@ccs.ufsc.br

rente da hemoglobina A (HbA), ou seja, quando essa hemoglobina está na forma de desoxiemoglobina há polimerização da sua estrutura, o que ocasiona a deformação e enrijecimento da membrana do eritrócito. Algumas condições favorecem a polimerização da HbS, como o grau de desoxigenação, a concentração intracelular de HbS, a concentração intracelular de hemoglobina fetal (HbF), a desidratação celular e a acidez.⁵ Nessas condições, o eritrócito toma conformação de foice, justificando a origem do nome anemia falciforme (do inglês *sickle*). O eritrócito em forma de foice é patognomônico da anemia falciforme, e é o responsável pela vasclusão, que representa o evento fisiopatológico determinante na origem da maioria dos sinais e sintomas observados nessa anemia, como isquemia, dor, infarto e necrose em vários órgãos.^{4,5,6} A anemia falciforme tem importância clínica, hematológica, bioquímica, genética e epidemiológica, devido à sua morbidade e alto índice de mortalidade.

O traço falciforme caracteriza o portador assintomático, heterozigoto para HbS. Os portadores não apresentam a doença e nem possuem deformidade eritrocítica. A heterozigose para HbS define uma situação relativamente comum e clinicamente benigna.^{6,7}

Assim como a HbS, a HbC é decorrente de uma mutação no gene da cadeia beta, que tem como consequência a substituição do ácido glutâmico por lisina; no entanto, diferente do portador homozigoto para a HbS, os indivíduos homozigotos para a HbC geralmente apresentam uma condição clínica benigna associada a anemia hemolítica e a esplenomegalia leves. Entretanto, quando em associação com outra hemoglobina variante ou talassemia, pode apresentar manifestações clínicas mais expressivas.⁶ Mutações em genes reguladores das cadeias de globinas resultam no desequilíbrio quantitativo de cadeias alfa e/ou beta, e, conseqüentemente, das hemoglobinas normais causando as alfa e/ou beta talassemias.⁷

Estudos realizados na população brasileira revelam que, no Brasil, há aproximadamente 10 milhões de indivíduos heterozigotos para os genes da HbS, da HbC e da talassemia beta.^{2,9} A prevalência média de heterozigotos AS é de 2%, valor que sobe a cerca de 6% a 10% entre afro-descendentes, embora a prevalência de heterozigotos AC também seja significativa, com valores que variam de 1% a 3%. No sul e sudoeste do País, onde a colonização foi mais européia, os portadores de talassemia beta perfazem cerca de 1% a 6% dos euro-descendentes.^{8,9} Em geral, esses indivíduos desconhecem o fato de serem portadores assintomáticos (AS, AC), e, assim, facilitam a propagação e a interação desses genes anômalos com outras hemoglobinas variantes, talassemias, enzimopatias e esfereocitoses.⁸

Por isso, a importância da implantação de programas de prevenção e controle dessas doenças no Brasil. O Ministério da Saúde instituiu a Portaria GM/MS Nº 822 que prevê, no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), o diagnóstico, tratamento e acompanhamento da fenilcetonúria, do

hipotireoidismo congênito, da fibrose cística, da doença falciforme e de outras hemoglobinopatias. A inclusão da triagem de hemoglobinas representa o reconhecimento da relevância das hemoglobinopatias como um problema de saúde pública no País. Como este programa está em fase inicial de implantação, é necessária uma ampla divulgação da frequência das hemoglobinopatias entre os profissionais da saúde pública, sobretudo entre aqueles que atuam na triagem neonatal, e nos serviços de puericultura e aconselhamento genético, para que medidas de prevenção e controle sejam tomadas.⁸ Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi analisar a prevalência das hemoglobinopatias em crianças nascidas no período de 1º de janeiro a 30 de junho de 2003 no estado de Santa Catarina.

Casística e Método

Foram analisados os dados das triagens realizadas no Laboratório Central de Saúde Pública de Santa Catarina – Lacen-SC, pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), no período de 1º de janeiro a 30 de junho de 2003. A triagem de hemoglobinopatias foi realizada por eletroforese, de hemoglobinas por focalização isoeletrica em gel de agorose (Wallac-Isolab akron/EUA), a partir de amostras de sangue total de recém-nascidos, coletadas por punção do calcanhar em papel filtro.

Para a análise dos dados foi usada a estatística descritiva e teste qui-quadrado.

Resultados

Do total de 40.028 amostras analisadas, 38.998 (97,4%) eram crianças de cor branca, 790 (1,9%) crianças de cor negra, 90 (0,2%) crianças de cor amarela e 150 (0,4%) crianças não foram incluídas nas categorias citadas anteriormente. Dos 40.028 recém-nascidos analisados, 399 (1%) apresentaram algum tipo de hemoglobina variante (Figura 1). Desses, como pode ser visto na Figura 2, 353 (88,47%) apresentam o fenótipo AS, 31 (7,76%) AC, nove (2,25%) AD, três (0,75%) SS, dois (0,5%) SC, e um (0,25%), fenótipo inconclusivo.

Como pode ser visto na Figura 3, que mostra a distribuição percentual das crianças portadoras de hemoglobinopatia S submetidas ao PNTN, segundo a origem racial, 325 (92%) recém-nascidos de cor branca apresentaram fenótipo AS. Do total de 790 recém-nascidos de cor negra analisados, 25 (3,2%) apresentaram fenótipo AS e 0,2% SS. Destacam-se também nessa figura, 3 (1%) recém-nascidos de cor amarela com fenótipo AS.

A Tabela 1 mostra a distribuição das crianças portadoras de hemoglobinopatia S por Secretaria Regional do Estado de Santa Catarina. Como pode ser visto, as Regionais que apresentaram maior prevalência de crianças portadoras de hemoglobina S foram Curitiba (1,79%), Itajaí (1,61%), Joaçaba (1,58%) e Joinville (1,53%).

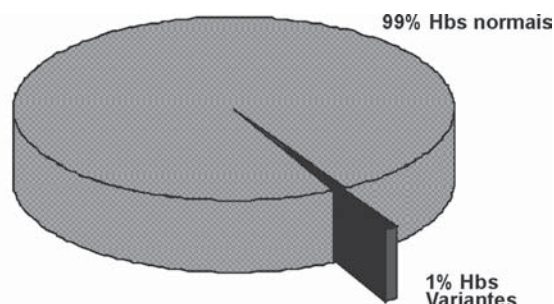


Figura 1. Distribuição percentual dos tipos hemoglobinas encontradas nas crianças submetidas ao PNTN no período de 01/01/2003 a 30/06/2003

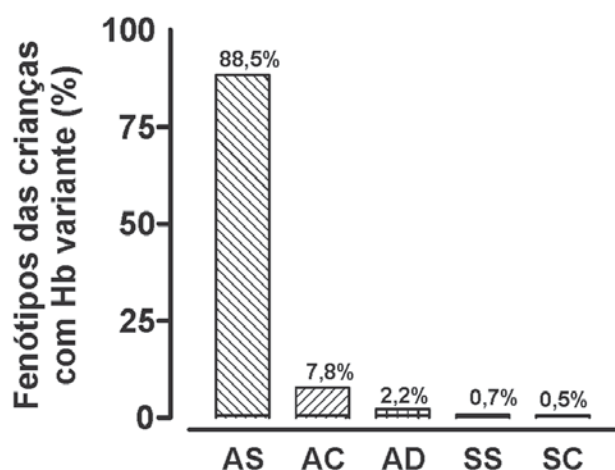


Figura 2. Distribuição percentual dos fenótipos das crianças com hemoglobinas variantes analisadas no PNTN no período de 01/01/2003 a 30/06/2003

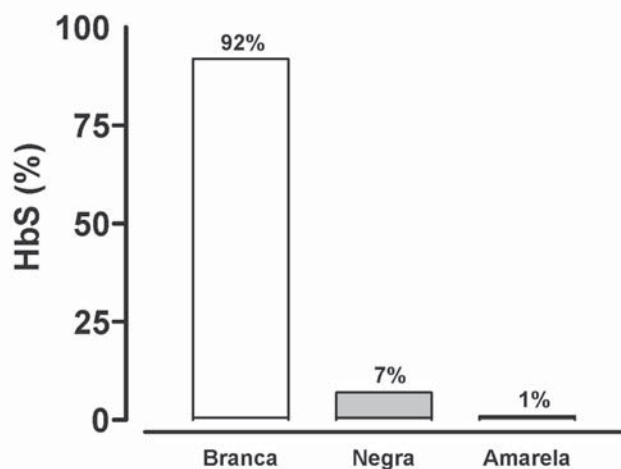


Figura 3. Distribuição percentual das crianças portadoras de hemoglobinopatia S submetidas ao PNTN no período de 01/01/2003 a 30/06/2003, segundo a origem racial

Tabela 1
Distribuição das crianças portadoras de hemoglobinopatia S por Secretaria Regional do Estado de Santa Catarina.

Regionais	Crianças com Hb S N° (%)	Total de crianças
Regional de Araranguá	14 (1,14%)	1.229
Regional de Blumenau	22 (0,81%)	2.689
Regional de Brusque	09 (0,84%)	1.070
Regional de Caçador	03 (0,35%)	856
Regional de Campos Novos	08 (1,49%)	534
Regional de Canoinhas	11 (1,00%)	1.096
Regional de Chapecó	09 (0,64%)	1.396
Regional de Concórdia	09 (1,10%)	813
Regional de Criciúma	21 (0,89%)	2.358
Regional de Curitibaanos	12 (1,79%)	670
Regional de Ibirama	02 (0,35%)	557
Regional de Itajaí	49 (1,61%)	3.034
Regional de Ituporanga	03 (0,55%)	537
Regional de Jaraguá do Sul	09 (0,64%)	1.396
Regional de Joaçaba	11 (1,58%)	692
Regional de Joinville	55 (1,53%)	3.588
Regional de Lages	16 (0,97%)	1.633
Regional de Laguna	05 (0,57%)	869
Regional de Mafra	23 (1,12%)	2.055
Regional de Maravilha	06 (1,21%)	494
Regional de Palmitos	01 (0,23%)	423
Regional de Rio do Sul	03 (0,32%)	920
Regional de São Joaquim	02 (0,48%)	412
Regional de São José	53 (0,98%)	5.399
Regional de São Lourenço D'Oeste	05 (1,03%)	483
Regional de São Miguel D'Oeste	05 (0,52%)	959
Regional de Tubarão	12 (0,80%)	1.483
Regional de Videira	10 (1,46%)	681
Regional de Xanxerê	09 (0,83%)	1.076

Backes et al

Discussão

Considerando os dados epidemiológicos citados anteriormente, apenas os genes da HbS, a HbC e a talassemia beta representam um problema de saúde pública no Brasil, e, por isso, é importante a implantação de programas para sua prevenção e controle.⁸ No entanto, entre essas, a anemia falciforme é a hemoglobinopatia mais prevalente e a que

apresenta maior expressão clínica com conseqüências sociais e financeiras para o portador e para o País.

Como a triagem neonatal para hemoglobinopatias foi introduzida pelo Ministério da Saúde (Portaria MS nº 822/01) somente em 2001, esse programa ainda está em fase de implantação,¹⁰ por isso é importante ampla divulgação dos resultados obtidos na triagem neonatal entre os profissionais de saúde, para que se conheça a realidade atual das regiões e para reavaliação do programa. Neste trabalho foram analisados os resultados de 40.028 recém-nascidos submetidos ao PNTN no estado de Santa Catarina, no período de 01/01/2003 a 30/06/2003. Como pode ser observado na Figura 1, das crianças analisadas, 399 (1%) apresentaram algum tipo de hemoglobina variante. Entre elas, a hemoglobina S apresentou maior porcentagem (~90%), seja na forma homozigótica (SS), heterozigótica (AS), ou heterozigótica dupla (SC). Esses dados são semelhantes àqueles relatados na literatura, que mostram a HbS como a mais freqüente entre as hemoglobinas variantes no Brasil.^{2,3,9} Entretanto, a porcentagem encontrada para o portador de Hb AS (0,9%) está abaixo da média nacional, que é de 2%. Embora a forma homozigótica tenha maior importância clínica, devido ao seu alto índice de morbidade e mortalidade, a forma heterozigótica tem interesse no sentido preventivo, pois através do aconselhamento genético pode-se evitar o nascimento de novos indivíduos heterozigotos, heterozigotos duplos ou homozigotos.^{11,12} O Ministério da Saúde estima que, no Brasil, anualmente nascem cerca de 700 a 1.000 novos casos de doenças falciformes.¹¹ Esses dados são alarmantes, pois a anemia falciforme é uma doença debilitante, com ônus para o paciente e para o País; entretanto, medidas de prevenção podem ser tomadas, como penicilinoterapia profilática, vacinações específicas e permanente acompanhamento médico especializado, condutas que garantem qualidade de vida digna para os doentes.

Observou-se ainda, que, das 359 crianças portadoras de hemoglobina S, 92% eram brancas, 7% negras e 1% amarela. Embora nossos resultados mostrem que a maior prevalência de HbS ocorre em crianças brancas em relação às negras e amarelas, esses dados contradizem a literatura, a qual relata que a maior prevalência da HbS ocorre em pessoas de cor negra.^{9,11}

Esse resultado sugere uma deficiência nos critérios usados para a avaliação das etnias pelos postos de saúde, que são responsáveis pela coleta do material para o PNTN nas diversas regiões do estado de Santa Catarina. Alguns fatores explicam a discrepância dos dados em relação à literatura, tais como formulários preenchidos de forma errônea, formulários incompletos, que normativamente registram todas as crianças como brancas, o preconceito das pessoas com sua própria cor, a colonização predominantemente européia da região sul do Brasil. Por essa razão, a categorização de cor de pele poderia ser excluída dos programas de triagem.

A análise da distribuição das crianças portadoras de hemoglobinopatia S por Secretaria Regional do Estado de Santa Catarina (Tabela 1) mostra que a maior prevalência ocorreu na Regional de Curitiba, seguida da Regional de Itajaí, de Joaçaba e de Joinville; no entanto, os valores estão abaixo daqueles relatados nas outras regiões do país (~2%). Esse resultado está dentro do previsto, pois, como foi citado anteriormente, o estado de Santa Catarina foi colonizado principalmente por europeus, os quais apresentam baixa prevalência para HbS.⁹ No estado de Santa Catarina, as regionais com maior prevalência (Curitiba, Itajaí, Joaçaba e Joinville), necessariamente não são aquelas de maior contingente negro no estado. Além disso, podemos observar, através da análise estatística dos dados pelo Teste Qui-Quadrado, que não há diferenças significativas de prevalência entre as regionais, exceto entre aquelas de maior incidência (Curitiba, Itajaí, Joaçaba e Joinville) e aquelas de prevalência igual ou menor que 0,35% (Caçador, Ibirama, Palmitos e Rio do Sul). Contudo, a incidência de hemoglobinopatia S nas Regionais de Curitiba, Itajaí, Joaçaba e Joinville não apresenta correlação entre a origem populacional, miscigenação e a presença da hemoglobina S, visto que estas também são regiões com colonização européia, e, como citado anteriormente, 92% das crianças portadoras de HbS eram brancas. Para justificar a discrepância desses resultados, sugere-se um estudo populacional para hemoglobinopatias na região.

A triagem de hemoglobinas representa uma análise importante para a prevenção das hemoglobinopatias; no entanto, esse programa não contempla o diagnóstico de talassemia, que, segundo dados da literatura, tem importância no Sul e no Sudeste, seja pela sua alta prevalência e/ou pela gravidade clínica.^{10,13} Dessa forma, sugere-se que novas metodologias sejam introduzidas no PNTN a fim de que o diagnóstico de talassemias também seja realizado no País e, em especial, no Sul e Sudeste.

Abstract

Studies performed in the Brazilian population show that in Brazil there are around 10 million heterozygote individuals for the Hb S and Hb C genes and beta thalassemia. Although, over 700 hemoglobin variants have been described, only homozygous states for Hb S present significant and evident clinical disorders. Furthermore, the heterozygous Hb AS and Hb SC forms have important public health aspects. In general heterozygous individuals of hemoglobin variants (AS, AC) do not know that they have hemoglobin disorders because they are asymptomatic, therefore they facilitate the spread of these anomalous genes and interactions with other hemoglobin variants: thalassemias, enzymopathies and spherocytosis. As a preventive measure for hemoglobinopathy control, the Brazilian Health Ministry instituted a Directive that includes hemoglobinopathies in the National Neonatal Screening Program (PNTN). The aim of this work was to analyze the incidence of the hemoglobinopathies in newborn infants from January to June, 2003 in the State of Santa Catarina. A total of 40,028 samples from

newborn infants were analyzed, 399 (1%) presented hemoglobinopathies as follows: 88.47% AS; 7.76% AC; 2.25% AD; 0.75% SS and 0.5% SC phenotypes. Screening for hemoglobinopathies represents an important tool for the prevention of hemoglobinopathies, which is a public health problem in Brazil. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2005;27(1):43-47.

Key words: Hemoglobinopathies; neonatal screening; public health.

Agradecimentos

Aos funcionários do Lacen-SC, e, em especial, às farmacêuticas bioquímicas Igara Edite Noceti Vieira (Coordenadora Estadual do Programa Nacional de Triagem Neonatal), Léa Ruhland (Chefe do Setor de Análises Neonatais), e Nilcéa Santos (Bioquímica responsável pela triagem das hemoglobinopatias).

Referências Bibliográficas

- Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001;79(8):704-12
- Naoum PC. Anemias imigrantes: origem das anemias hereditárias no Brasil. *Ciência Hoje*. 1984;3(14):59-64.
- Bonini-Domingos CR. Prevenção das hemoglobinopatias no Brasil: diversidade genética e metodologia laboratorial. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista – Unesp, São José do Rio Preto. 1993; 138p.
- Galiza-Neto GC, Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2003;39(1):51-6.
- Naoum PC. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2000;22(1):5-22.
- Wintrobe MM, Lee GR, Bithell TC et al. *Hematologia Clínica*. 1 ed. Vol. 1, Ed. Manole, SP, 1998.
- Tome-Alves R, Marchi-Salvador DP, Orlando GM et al. Hemoglobinas AS/ Alfa talassemia - Importância diagnóstica. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2000;22(3):388-94.
- Ramalho AS, Magna LA, Paiva-Silva RB. Government Directive MS # 822/01: unique aspects of hemoglobinopathies for public health in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2003;19(4):1.195-99.
- Naoum PC. Prevalência e controle da hemoglobina S. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2000;22(2):142-48.
- Ramalho AS, Magna LA, Paiva-Silva RB. A Portaria n 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2002;24(4): 244-50.
- Zago MA. Considerações gerais sobre as doenças falciformes, In Manual de diagnóstico e tratamento das doenças falciformes (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, org). Brasília, Ministério da Saúde; 2002; 9-11.
- Orlando GM, Naoum PC, Siqueira FAM et al. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2000;22(2):111-21.
- Prudêncio BCAB, Covas DT, Bonini-Domingos CR. Comparação de metodologia utilizada para a detecção de hemoglobina S (Hb S) em doadores de sangue. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2000;22(2): 99-109.

Avaliação: Editor e dois revisores externos.
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 20/10/04
Aceito após modificações: 28/03/05