

# PREVALÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE PACIENTES COM HEMOGLOBINOPATIAS EM UM AMBULATÓRIO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO

## PREVALENCE AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PATIENTS WITH HEMOGLOBINOPATHIES IN A GENETIC COUNSELING OUTPATIENT CLINIC

## PREVALENCIA Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE PACIENTES CON HEMOGLOBINOPATIAS EN UN AMBULATORIO DE CONSEJAMIENTO GENÉTICO

Diego Nunes\*, Camila Manzati Galvani\*, Paula Paiva Pegoraro\*, Talita Alvarez Sucena\*, Nilce Barril\*\*

### Resumo

**Introdução:** Hemoglobinopatias são doenças genéticas de caráter étnico em que mutações na estrutura molecular das globinas podem acarretar em modificações funcionais dessas moléculas. **Objetivo:** Verificar a prevalência e os aspectos epidemiológicos de pacientes afetados por hemoglobinopatias atendidos no Ambulatório de Aconselhamento Genético do Hospital Emílio Carlos (HEC) da cidade de Catanduva-SP. **Material e Método:** Estudo retrospectivo, descritivo, observacional, realizado através da análise dos prontuários médicos dos pacientes atendidos no período compreendido entre setembro/2005 a setembro/2014. A amostra estudada foi composta por 87 indivíduos com idade média de 10,8 anos. **Resultados:** A classificação socioeconômica revelou que metade das famílias pertencia às classes D e C2. Praticamente 92% dos pais estavam empregados, 67% possuíam ensino fundamental incompleto, 95% residiam em casa de alvenaria e 100% das moradias dispunham de água encanada e rede de esgoto. A prevalência de traço para anemia hereditária por talassemias e hemoglobinas variantes na amostra avaliada foi de aproximadamente 29%: 26,44% de talassemia alfa heterozigota, 1,15% de heterozigose para hemoglobina S (HbAS) e 1,15% de heterozigose para hemoglobina C (HbAC). Com uma maior prevalência na população caucasóide (64%) que entre os negróides (36%). A ocorrência de antecedentes familiares para anemias hereditárias foi verificada em 44% da população avaliada. **Conclusão:** Os resultados obtidos revelam a necessidade de implantação de serviços de saúde pública direcionados à realização de diagnóstico molecular para hemoglobinopatias no HEC.

**Palavras-chave:** Hemoglobinopatias. Aconselhamento genético. Anemia.

### Abstract

**Introduction:** Hemoglobinopathies are ethnic genetic diseases in which mutations in the molecular structure of globins can cause functional modifications of these molecules. **Objective:** To evaluate the prevalence and the epidemiological aspects of patients affected by hemoglobinopathies treated at the Genetic Counseling Outpatient Clinic of Hospital Emilio Carlos (HEC) in the city of Catanduva-SP, Brazil. **Materials and Method:** It was a retrospective, descriptive, observational study, carried out through the analysis of medical records of the patients attended from September 2005 through September 2014. The study sample consisted of 87 individuals with a mean age of 10.8 years. **Results:** socioeconomic classification revealed that half of the families belonged to the D and C2 classes. Almost 92% of the parents were employed, 67% had incomplete elementary education, 95% lived in masonry houses and 100% of the households had piped water and sewage network. In the sample evaluated, the prevalence of trait for hereditary anemia due to thalassemias and variant hemoglobins was approximately 29%: 26.44% of heterozygous alpha thalassemia, 1.15% of heterozygous for hemoglobin S (HbAS) and 1.15% of heterozygous for hemoglobin C (HbAC), with a higher prevalence in the Caucasian population (64%) than among the negroids (36%). The occurrence of a family history for hereditary anemia was verified in 44% of the evaluated population. **Conclusion:** The results obtained suggest the need for implementation of public health services aimed at performing a molecular diagnosis of hemoglobinopathies in ECH.

**Keywords:** Hemoglobinopathies. Genetic counseling. Anemia.

### Resumen

**Introducción:** Las hemoglobinopatías son enfermedades genéticas de carácter étnico en las que las mutaciones en la estructura molecular de las globinas pueden acarrear en modificaciones funcionales de esas moléculas. **Objetivos:** Verificar la prevalencia y los aspectos epidemiológicos de pacientes afectados por hemoglobinopatías atendidos en el Ambulatorio de Asesoramiento Genético del Hospital Emilio Carlos (HEC) de la ciudad de Catanduva-SP, a través del análisis de los prontuarios médicos de los pacientes atendidos en el período comprendido entre septiembre/2005 a septiembre/2014. **Material y Método:** La muestra estudiada fue compuesta por 87 individuos con edad media de 10,8 años. **Resultados:** La clasificación socioeconómica, reveló que la mitad de las familias pertenecían a las clases D y C2. El 92% de los padres estaban empleados, el 67% poseía educación básica incompleta, el 95% residía en casa de albañilería y el 100% de las viviendas disponían de agua potable y red de alcantarilla. La prevalencia de traza para anemia hereditaria por talas y hemoglobinas variantes en la muestra evaluada fue de aproximadamente 29%: 26,44% de talassemia alfa heterozigota, 1,15% de heterozigose para hemoglobina S (HbAS) y 1,15% de heterozigose para hemoglobina C (HbAC). Con una mayor prevalencia en población caucasóide (64%) que entre los negros (36%). La ocurrencia de antecedentes familiares para anemias hereditárias fue verificada en el 44% de la población evaluada. **Conclusión:** Los resultados obtenidos revelan la necesidad de implantación de servicios de salud pública dirigidos a la realización de diagnóstico molecular para hemoglobinopatías en el HEC.

**Palabras clave:** Hemoglobinopatías. Asesoramiento genético. Anemia.

\* Graduandos do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva, SP.

\*\* Doutora em Genética pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP-São José do Rio Preto, SP), docente da disciplina de Genética Humana do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva, SP. Responsável pelo Laboratório de Citogenética Humana e Ambulatório de Aconselhamento Genético do Hospital Emílio Carlos das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva, SP. Contato: medicinailce@gmail.com

## INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias constituem um grupo de alterações genéticas com padrão de herança autossômico recessivo, decorrentes da produção de moléculas estruturalmente alteradas ou pela síntese deficiente de globina alfa ou beta que representam as formas mais comuns de anemia hemolítica hereditária<sup>1</sup>.

As hemoglobinopatias apresentam mais de 1.000 alelos mutantes caracterizados em nível molecular<sup>2</sup>.

A anemia ou doença falciforme (DF) é a hemoglobinopatia com maior prevalência na população brasileira. Originada a partir de uma mutação gênica da cadeia beta da globina, na qual o sexto aminoácido, o ácido glutâmico, é substituído pela valina, que tem como consequência a produção de uma Hb estruturalmente alterada, denominada hemoglobina S (HbS). Das diferentes formas da DF as mais frequentes são: a anemia falciforme (HbSS); a hemoglobinopatia SC resultante da heterozigose entre as Hb S e S e a HbS/ $\beta$ -talassemia, na qual há uma interação da HbS com a  $\beta$ -talassemia. No heterozigoto ou portador do traço falciforme (HbAS) ocorre a produção de HbA e de HbS que caracteriza uma condição benigna<sup>3,4</sup>.

As manifestações clínicas da DF são consequentes da presença da HbS, cujas moléculas, quando desoxigenadas, sofrem cristalização pela formação de feixes poliméricos, que conferem à hemoglobina uma forma alongada e rígida comumente referida como "hemácia em forma de foice"<sup>4,5</sup>.

Do ponto de vista clínico, o afetado pode apresentar-se como assintomático (heterozigoto) ou sintomático (forma homozigota). A DF é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de episódios agudos de anemia hemolítica crônica e pela oclusão dos pequenos vasos sanguíneos, que resultam em lesão tecidual isquêmica com crises de dor, infartamento e necrose em vários órgãos, com morbidade e mortalidade elevadas<sup>3,6,7</sup>.

De acordo com o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), do Ministério da Saúde, no Brasil nascem 3.500 crianças por ano com DF e 20.000 com traço falciforme, e estima-se que cerca de 8 milhões de pessoas sejam portadoras do traço falciforme (HbAS) e aproximadamente 30 mil de DF<sup>4,6</sup>. Cerca de 20% das crianças portadoras de DF não atingem os cinco anos de idade e as demais apresentam redução acentuada do

rendimento escolar<sup>8,9</sup>.

As síndromes talassêmicas são consequentes da diminuição ou ausência de síntese de uma ou mais cadeias da globina, que leva ao acúmulo do outro tipo cuja síntese está preservada. Esta alteração produz modificações na membrana e destruição precoce do eritrócito, resultando em hipocromia e microcitose, anormalidades características deste grupo de hemoglobinopatia<sup>3,10</sup>. As talassemias são classificadas de acordo com a cadeia não produzida, sendo as formas  $\alpha$  e  $\beta$  as mais frequentes. As talassemias  $\alpha$  são causadas por deleções que removem os genes  $\alpha$  e as talassemias  $\beta$  geralmente são resultantes de substituições de bases nitrogenadas nos éxons, íntrons e regiões promotoras dos genes  $\beta$ <sup>3</sup>. Nas formas sintomáticas, as talassemias se apresentam como anemia hemolítica intensa e, muitas vezes, são fatais na infância<sup>7,9</sup>.

## OBJETIVO

A ausência de dados referentes à prevalência dessas patologias na cidade de Catanduva-SP e o fato de que o conhecimento dessas condições pode gerar ações para assistência de pacientes portadores foram os fatores motivadores para a elaboração do presente projeto que teve por objetivo verificar a prevalência e os aspectos epidemiológicos de pacientes afetados por hemoglobinopatias atendidos no Ambulatório de Aconselhamento Genético do Hospital Emílio Carlos da cidade de Catanduva-SP.

## MÉTODO

Para tanto, realizou-se um modelo de pesquisa retrospectivo, descritivo, observacional de caráter quantitativo através da análise dos prontuários médicos dos pacientes atendidos no Ambulatório de Aconselhamento Genético do Hospital Emílio Carlos da cidade de Catanduva, SP, no período compreendido entre setembro/2005 a setembro/2014.

Os dados foram registrados em formulário elaborado para o próprio projeto, contendo informações gerais e epidemiológicas tais como: idade, sexo, gênero, naturalidade, cor da pele, tamanho da família, condições de moradia, escolaridade e comorbidades, além de informações sobre a doença, como: tipo de hemoglobina, tempo e local do diagnóstico, acompanhamento especializado, tipo de tratamento e rendimento escolar.

Os critérios de inclusão no presente estudo foram: realização de consulta no Ambulatório de Aconselhamento Genético e realização do exame de eletroforese para diagnóstico de hemoglobinopatias.

O padrão de hemoglobina foi obtido após realização de exame de eletroforese em acetato de celulose com pH alcalino e a morfologia eritrocitária através de hemograma, que foram realizados pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Emílio Carlos de Catanduva-SP, de acordo com a rotina e metodologia do serviço.

Os resultados foram submetidos a análise descritiva e expressos através das frequências relativa e absoluta.

## RESULTADOS

A amostra estudada foi composta por 87 pacientes com idade média de 10,8 anos, sendo que 60,92% eram do gênero masculino e 39,08% eram do gênero feminino (Tabela 1).

A classificação socioeconômica revelou que metade das famílias pertenciam às classes D e C2. Praticamente 92% dos pais estavam empregados, 67% possuíam ensino fundamental incompleto, 95% residiam em casa de alvenaria e 100% das moradias dispunham de água encanada e rede de esgoto. A maioria dos pacientes

frequentava o ensino fundamental.

**Tabela 1** – Perfil epidemiológico dos portadores de hemoglobinopatias segundo a amostra estudada

	nº (N=87)	% (frequência)
<b>Faixa Etária</b>		
0 - 9 anos	45	51,72
10 - 19 anos	35	40,23
20 - 39 anos	4	4,6
40 - 49 anos	2	2,3
50 - 59 anos	1	1,15
<b>Gênero</b>		
Masculino	53	60,92
Feminino	34	39,08
<b>Cor da Pele</b>		
Negro	6	6,9
Branco	68	78,16
Pardo	2	2,3
NI	11	12,64

nº = número de pacientes

% = frequência relativa de pacientes da amostra

NI = não informado

A prevalência de traço para anemia hereditária por talassemias e hemoglobinas variantes na amostra analisada foi de aproximadamente 29%: 26,44% de talassemia alfa heterozigota, 1,15% de heterozigose para hemoglobina S (HbAS) e 1,15% de heterozigose para hemoglobina C (HbAC). Com uma maior prevalência na população caucasóide (78,16%) que entre os negróides (6,9%). A ocorrência de antecedentes familiares para anemias hereditárias foi verificada em 44% da população analisada (Tabela 2).

**Tabela 2** – Frequência de hemoglobinas anormais encontradas

Tipo de Hemoglobina	Frequência	
	Nº	%
Hemoglobina AA	62	71,26
Talassemia alfa heterozigota	23	26,44
Heterozigose para HbS (HbAS)	1	1,15
Heterozigose para HbC (HbAC)	1	1,15
Total	87	100

## DISCUSSÃO

O predomínio de pacientes na faixa etária entre 0 a 9 anos de idade provavelmente foi decorrente da amostra ter sido obtida no ambulatório de aconselhamento genético, pois a maioria dos pacientes são crianças.

Em relação à etnia, os resultados obtidos no presente estudo revelaram uma prevalência maior de caucasóides, diferente dos dados referidos na literatura que evidenciam predomínio de negros, seguidos por pardos, e uma pequena prevalência de brancos<sup>11-13</sup>. Essas diferenças podem ser consequência da possível seleção da população que procura assistência médica no Hospital Emílio Carlos, onde predomina o atendimento pelo Sistema

Único de Saúde, de indivíduos economicamente menos favorecidos, onde o número de caucasóides é maior.

Os resultados obtidos evidenciaram que a prevalência de pacientes com traço para talassemia alfa heterozigota foi de 26,4%. Assim, a talassemia alfa se apresenta como alteração hereditária mais frequente da síntese anormal da hemoglobina. Esse resultado corrobora com outros observados em diferentes regiões do Brasil, que também mostraram maiores prevalências das alfa talassemias, em especial quando exames de biologia molecular são realizados<sup>14-16</sup>.

A HbC na população brasileira, identificada por genótipo Ac, é de cerca de 0,5% com valores próximos a

0,1% e 1% em diferentes estados da região Nordeste<sup>17,18</sup>. A prevalência de 2,3% diagnosticada no presente estudo é relevante por representar o quádruplo dos valores médios descritos para o Brasil e, também, por oferecer possibilidades para direcionar futuros estudos por meio de técnicas de biologia molecular para caracterização precisa dos genótipos alterados.

## CONCLUSÃO

Os resultados permitem concluir que as prevalências obtidas, em especial as referentes ao traço falciforme e os indicadores laboratoriais de talassemia alfa minor, são fatores reveladores da necessidade de implantação de serviços de saúde pública direcionados à realização de diagnóstico molecular para hemoglobinopatias no HEC da cidade de Catanduva, SP.

## REFERÊNCIAS

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson: genética médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
2. Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobinopathies. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007; 67:71-86.
3. Zago MA, Falcão RB, Pasquini R. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu; 2004.
4. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007; 29(3):207-14.
5. Galiza NGC, Pitombeiras MS. Aspectos moleculares de anemia falciforme. *J Bras Patol Lab.* 2003; 39(1):51-6.
6. Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. *Informe Epidemiol SUS.* 1996; 5(4):45-53.
7. Loureiro ML, Rosenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2005; 39(6):943-9.
8. Lin T, Eng HL, Kuo PL. Neonatal screening for alpha-thalassemia in Southern Taiwan. *J Formosan Med Assoc.* 1992; 91(12).
9. Gessner BD, Teutsch SM, Shaffer PA. A cost-effectiveness evaluation of newborn hemoglobinopathy screen from the perspective of state health care systems. *Early Human Development.* 1996; 45:257-75.
10. Wenning MR, Sonati MF. Hemoglobinopatias hereditárias. In: Lopes AC, editor. *Diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Manole; 2007. p. 31-34.
11. Brandalise SR, Tricta Jr DF. Criação de um centro abrangente de atenção ao doente falcêmico: um desafio num país subdesenvolvido. Centro de pesquisa onco-hematológica da infância (CIPOI). Universidade de Campinas, SP: (Divulgação interna); 1996.
12. Robbins SL, Cotran RS, Kuman V. Doença dos eritrócitos e distúrbios hemorrágicos. In: Robbins SL, Cotran RS, Kuman V. *Patologia estrutural e funcional.* 4ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 1991. p. 540-76.
13. Naoum PC. Talassemias. *Diagnóstico das hemoglobinopatias.* São Paulo: Sarvier; 1987. p. 99-117.
14. Naoum PC. *Hemoglobinopatias e talassemias.* São Paulo: Sarvier; 1997.
15. Silvestroni E, Bianco I. Genetic aspects of sickle cell anemia and microrepanocytic disease. *Blood.* 1952; 7:429-35.
16. Melo-Reis PR, Naoum PC, Diniz-Filho JAF, Dias-Penna KGB, Mesquita MM, Balestra FA et al. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes no estado de Goiás, Brasil. *J Bras Patol Med Lab.* 2006; 42(6):425-30.
17. Naoum PC. Hemoglobinopatias no estado de São Paulo. Métodos de estudos, prevalência, distribuição geográfica e relações históricas e antropológicas [tese]. São José do Rio Preto, SP: Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho; 1982.
18. Naoum PC, Alvarez Filho F, Domingos CRB, Ferrari F, Moreira HW, Sampaio ZA et al. Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. *Rev Bras Patol Clín.* 1987; 23(3):68-79.

Recebido em: 18/12/2016

Aceito em: 25/04/2017