



**Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Departamento de Saúde Coletiva**

**Doutorado em Saúde Pública**

---

**Triagem familiar ampliada para o gene  
da hemoglobina S**

---

**Flavia Miranda Gomes de Constantino Bandeira**

---

**Recife, 2006**

**FLAVIA MIRANDA GOMES DE CONSTANTINO BANDEIRA**

**Triagem familiar ampliada para o gene da  
hemoglobina S**

Tese submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães para obtenção do grau de Doutor em Ciências na área de Saúde Pública.

**Orientadores:**

Dr. Frederico Guilherme Coutinho Abath

Dra. Maria Cynthia Braga

Dr. Wayner Vieira Souza

**RECIFE**

**2006**

**Catálogo na fonte: Biblioteca do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães**

---

B214t      Bandeira, Flavia Miranda Gomes de Constantino.  
Triagem familiar ampliada para o gene da hemoglobina S. / Flavia Miranda Gomes de Constantino Bandeira. — Recife: F. M. G. C. Bandeira, 2006.

80 f.: il., tabs, figs.

Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Departamento de Saúde Coletiva, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2006.

Orientadores: Frederico G. C. Abath, Maria Cynthia Braga, Wayner Vieira de Souza.

1. Anemia falciforme. 2. Anemia falciforme – diagnóstico. 3. Triagem neonatal.  
4. Hemoglobinopatias. I. Abath, Frederico G. C. II. Braga, Maria Cynthia. III. Souza, Wayner Vieira de. IV. Título.

---

CDU 616-005.4

**DEDICO ESTE TRABALHO**

**Aos meus pais Wilson (*in memoriam*) e Yara**

Que me deram condições para ir em busca dos meus sonhos, dedicando a mim apoio e amor incondicionais.

**Aos meus filhos, Bruno e Renata**

Por serem pessoas das quais orgulho-me e rogo a Deus para que sejam muito felizes. Obrigada pelo amor, carinho e compreensão.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof.<sup>a</sup> Dr. Frederico Guilherme Coutinho Abath, do Departamento de Imunologia do CPqAM/FIOCRUZ, pela orientação e confiança depositada em mim durante todo o período desta pesquisa, mantendo-se sempre sensato e coerente com os preceitos da pesquisa científica.

À Prof<sup>a</sup> Dra. Maria Cynthia Braga, do Departamento de Parasitologia do CPqAM, pela orientação, incentivo e apoio.

Ao Prof<sup>o</sup> Dr. Wayner Vieira Souza, do Laboratório de Métodos Quantitativos do CPqAM pela orientação prestimosa e sempre bem humorada.

Ao Prof<sup>o</sup> Dr. Eduardo Freese, Coordenador da Pós-Graduação do CPqAM, e a todos os professores do curso de Doutorado por estarem continuamente empenhados em nos proporcionar chances e oportunidades para trilhar os caminhos da pesquisa com competência e seriedade.

À Presidenta do HEMOPE, Dra. Alita Azevedo, pelo incentivo e apoio incondicional à realização do presente curso.

Ao Dr. Aderson Silva Araújo, médico do HEMOPE, colega de trabalho, pelo imenso apoio e entusiasmo contagiante que fez com que me interessasse pela área de hemoglobinopatias.

A todos os meus queridos colegas de trabalho do Hemope, pela compreensão e ajuda essenciais, dispensadas a mim para a realização deste curso.

Ao Mestre Mineo Nakazawa, do Departamento de Imunologia pelo apoio amigo e sempre constante.

A todos que fazem o Departamento de Imunologia pela acolhida, especialmente a Rodrigo Lira, Alinne Verçosa e Virginia Lorena pela disponibilidade de colaboração na organização da tese.

A todos que compõem a Secretaria Acadêmica, especialmente a Nilda Lima, Fabiana Souza e Alexandro Araújo, pela assistência sempre pronta e carinhosa.

A equipe de triagem neonatal do LACEN em nome de Ana Lima, Yeda Lopes e Telma Tenório que sempre me atenderam durante a coleta de dados para a presente tese.

A Dra. Pérola Martins, coordenadora do programa de Triagem Neonatal/PE pelo apoio.

A Ivane Bezerra do HEMOPE pela paciência e dedicação com que ministrou nosso treinamento para a realização dos testes laboratoriais.

A Magnum Nunes e Marcos André Bezerra, sem os quais teria sido impossível a realização deste trabalho.

Aos bibliotecários do CPqAM, Adagilson B. B. da Silva, Mégine C. C. da Silva, e Virgínia Guimarães, pela ajuda na obtenção das referências bibliográficas.

A todos os colegas de Doutorado pela excelente convivência e amizade firmada a partir dos momentos que passamos juntos.

A Vaccuet<sup>®</sup> pelo fornecimento do material para a coleta de sangue periférico.

A Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia (FACEPE), pelo apoio dado ao nosso trabalho através de bolsas PIBIC e BFT.

A todos os familiares dos casos-índice que concordaram sempre com muito boa vontade e interesse em participar da presente pesquisa.

A todas as pessoas amigas ou desconhecidas que me apoiaram e inspiraram direta ou indiretamente na realização deste trabalho.

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AA** – Homozigoto A
- AC** - Heterozigoto AC
- AIH** – Autorização de Internamento Hospitalar
- AS** - Heterozigoto AS
- AT** - Heterozigoto A $\beta$  talassemia
- CPqAM** - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães
- EPM** - Erro padrão da média
- FACEPE** – Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia – Governo de Pernambuco.
- FIOCRUZ** – Fundação Oswaldo Cruz.
- Hb AS** – Hemoglobina AS
- HBB\*S** – Gene da hemoglobina S
- HbF** – Hemoglobina fetal
- HbS** – Hemoglobina S
- HEMOPE** – Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco.
- HPLC** – Cromatografia líquida de alta resolução.
- IMIP** – Instituto Materno Infantil de Pernambuco.
- LACEN** – Laboratório Central de Saúde Pública
- MS** – Ministério da Saúde.
- OMS** – Organização Mundial da Saúde.
- OPAS** – Organização Pan-Americana de Saúde.
- PIBIC** – Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica.
- PKU** – Fenilcetonúria
- PTN-PE** - Programa de Triagem Neonatal do Estado de Pernambuco
- RN** – Recém-nascido
- RP** – Razão de prevalência
- S $\beta$**  - doença falciforme S $\beta$  talassemia
- SC** - Doença falciforme SC
- SIA** – Sistema de Informações Ambulatoriais
- SIH** – Sistema de Informações Hospitalares
- SS** - Anemia falciforme
- SUS** – Sistema Único de Saúde
- WHO** – World Health Organization

## LISTA DE TABELAS

	Pág.
<b>Tabela 1</b> Característica dos familiares estudados, relativos aos casos-índice portadores do gene HBB*S.....	45
<b>Tabela 2</b> Distribuição do gene HBBB*S quanto ao sexo entre familiares de casos-índice.....	48
<b>Tabela 3</b> Número de familiares estudados, fenótipos e de HbS por caso-índice .....	49
<b>Tabela 4</b> Prevalência do gene HBB*S nos núcleos familiares estudados.....	50
<b>Tabela 5</b> Frequência de portadores do gene B*S entre familiares de casos-índice considerando a faixa etária.....	51
<b>Tabela 6</b> Presença do gene HBB*S entre familiares de casos-índice considerando idade reprodutiva.....	52
<b>Tabela 7</b> Distribuição de portadores do gene B*S entre familiares de caos-índice de acordo com a procedência.....	53
<b>Tabela 8</b> Proporção de pessoas que já procriaram e sua associação com a presença do gene HBB*S.....	54



## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1</b> Regiões geográficas de alta frequência do gene da HbS.....	5
<b>Figura 2</b> Representação esquemática da migração de escravos africanos para as Américas.....	6
<b>Figura 3</b> Padrão de transmissão do gene da HbS a partir de pais portadores de traço falciforme.....	8
<b>Figura 4</b> Representação esquemática da fisiopatologia da falcização.....	10
<b>Figura 5</b> Palestra aos familiares do caso-índice.....	29
<b>Figura 6</b> Procedimentos adotados para obtenção das amostras.....	32
<b>Figura 7</b> Eletroforese das hemoglobinas com defeitos estruturais.....	35
<b>Figura 8</b> Detecção das hemoglobinas através da HPLC.....	37
<b>Figura 9</b> Teste de solubilidade.....	39
<b>Figura 10</b> Distribuição do perfil eletroforético de hemoglobinas definido por HPLC nos familiares de caso-índice.....	42
<b>Figura 11</b> Distribuição da cor ou raça definida pelo entrevistador.....	43

## RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo determinar a prevalência de síndromes falciformes em familiares selecionados a partir de casos índice, com particular interesse em determinar o número de afetados adicionais detectados pelo modelo de triagem familiar ampliado. Para isso utilizamos um estudo de corte transversal de base populacional, realizado em familiares dos casos-índice identificados pela triagem neonatal no Recife, região metropolitana do Recife e em algumas cidades do interior do estado de Pernambuco. Foram estudados os membros familiares dos casos-índice recrutados a partir da listagem fornecida pelo Programa de Triagem Neonatal de Pernambuco alocados em núcleos definidos como: 1) núcleo reduzido (NR): constituído de pai, mãe e irmãos; 2) núcleo de primeiro grau (N1): constituído de avós, tios e primos de primeiro grau; 3) núcleo de segundo grau (N2): filhos dos primos de primeiro grau; 4) núcleo ampliado (NA): NR+N1+N2 e 5) núcleo ampliado de primeiro grau (NA1): NR+N1. Foram coletadas de agosto de 2004 a junho de 2005, informações e amostras de sangue periférico de 463 membros familiares pertencentes a 21 casos-índice. A mediana de idade foi de 22 anos onde 81,5% desconheciam o que era anemia falciforme. Destes, 90,5% eram do Recife e região metropolitana. O gene HBB\*S esteve presente em 114 indivíduos. A frequência deste gene foi maior no NR (69%), mas também elevada no N1 (22,8%). De fato, o NA1 resultou na detecção de 69 portadores adicionais (cerca de 172% de casos adicionais). Também ocorreu um incremento de 73% na média comparando o NR com o N1. Esses resultados indicam que um número relevante de indivíduos portadores do gene HBB\*S seria detectado com a ampliação do NR através da inclusão do N1. Observou-se que 53,3% da população estudada, estava na faixa considerada reprodutiva e 80% das pessoas que carregavam o gene HBB\*S já tinham gerado filhos. Os resultados obtidos no presente trabalho permitem as seguintes recomendações: 1) A triagem para hemoglobinopatias deve permanecer de maneira universal no estado de Pernambuco. 2) A triagem familiar ampliada, para identificação de portadores de síndrome falciforme deve ser estendida para os familiares até o primeiro grau. 3) É recomendável que ações educativas sobre as síndromes falciformes ocorram de forma sistemática em

Pernambuco. 4) É necessário o envolvimento dos atores do sistema de atenção básica à saúde no tocante a multiplicação do conhecimento sobre estas síndromes.

## ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the prevalence of sickle-cell syndromes in selected family-members using index cases, with a particular interest in determining the number of other people detected to be affected using the broader model of family triage. To this end, we used a people based cross-sectional study, using the relatives of index cases identified in various health centers where the newborn screening test is carried out, both within the metropolitan region of Recife and in some other cities in the State of Pernambuco. Relatives of index cases were recruited for the study using the list of index cases provided by the Pernambuco Neonatal Screening Programme, irrespective of sex or race in family nuclei defined as: 1) the restricted nucleus (RN): comprising father, mother and siblings; 2) first degree nucleus (N1): comprising grandparents, uncles and aunts and first cousins; 3) second degree nucleus (N2): children of first cousins; 4) the extended nucleus (NA): NR+N1+N2 and 5) extended first degree nucleus (NA1): NR+N1. Between August 2004 and June 2005, information and peripheral blood samples were taken from 463 relatives of 21 index cases. The median age was 22 and 81.5% were unaware of the existence of sickle-cell anaemia. Of these, 90.5% were from the Recife and metropolitan region. The HBB\*S gene was present in 114 individuals. The prevalence of the sickle-cell trait is higher in the RN (69%), but is also high in N1 (22.8%). In fact, NA1 resulted in the detection of 69 additional carriers (an increase of around 172%). It was also noticed an increment of 73% on the average while comparing RN to N1. It was observed that 53.3% of the population studied was considered to be of child-bearing age. From the point of view of genetic guidance, it should be pointed out that 80% those carrying the HBB\*S gene had already produced children, and had thus already been exposed to the risk of having children with a partner at risk for sickle-cell syndromes. The results obtained by the present study allow us to make the following recommendations: 1) Screening for haemoglobin pathologies should be universal in the State of Pernambuco. 2) Extended family screening to identify carriers of sickle-cell syndrome should be extended to first-degree family members. 3) It is recommended that educational activities regarding sickle-cell syndromes be carried out in systematic fashion in the State of

Pernambuco. 4) There is a need to involve the basic health care system team in spreading knowledge of these syndromes, as these are increasingly the first to have contact with the families.

## SUMÁRIO

	Pag.
<b>AGRADECIMENTOS</b>	
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	
<b>LISTA DE TABELAS</b>	
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	
<b>RESUMO</b>	
<b>ABSTRACT</b>	
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Conhecimento histórico.....	1
1.2 Hemoglobina normal e hemoglobina S .....	2
1.3 Síndrome, doença e anemia falciforme.....	2
1.4 O traço falciforme.....	3
1.5 Disseminação da mutação genética entre os continentes.....	4
1.6 Modo de transmissão genética.....	7
1.7 Características clínicas da anemia falciforme na população pediátrica.....	9
1.8 Importância das hemoglobinopatias no Brasil.....	12
1.9 Programas de triagem neonatal para síndromes falciformes e homoglobinopatias.....	15
1.10 Implantação dos programas de triagem neonatal no Brasil.....	17
1.11 Seguimento dos casos.....	19
1.12 Visão do problema pelas organizações de saúde.....	20
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>22</b>
<b>3. HIPÓTESE.....</b>	<b>24</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
4.1 Geral.....	25
4.2 Específicos.....	25
<b>5. METODOLOGIA.....</b>	<b>26</b>
5.1 Local do estudo.....	26
5.2 Desenho do estudo.....	27
5.3 Definição de caso-índice e caso.....	27
5.4 População do estudo.....	28
5.5 Critérios de exclusão e perdas.....	28
5.6 Questões éticas.....	28

5.7 Cálculo da amostragem e processo de seleção dos sujeitos.....	30
5.8 Fluxo operacional.....	30
5.9 Variáveis estudadas.....	33
5.10 Coleta de amostras.....	33
5.10.1 Análise de índice eritrocitários e morfologia das hemácias.....	34
5.10.2 Eletroforese quantitativa de Hb em pH alcalino (pH 8,6).....	34
5.10.3 Análises das hemoglobinas por HPLC.....	36
5.10.4 Teste de solubilidade.....	38
5.11 Análise dos dados.....	40
6. RESULTADOS.....	41
6.1 Dados epidemiológicos.....	41
6.1.1 Características demográficas dos indivíduos estudados	41
6.1.2 Receptividade e aceitação do estudo pelos familiares.....	44
6.1.3 Conhecimento prévio sobre anemia falciforme.....	44
6.1.4 Planejamento familiar após conhecimento do problema.....	44
6.2 Presença do gene HBB*S.....	46
7. DISCUSSÃO.....	55
8. CONCLUSÕES.....	67
9. RECOMENDAÇÕES.....	69
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
ANEXOS.....	81
1. Termo de Conhecimento Livre e Esclarecido .....	82
2. Parecer da Comissão de Ética do CPqAM .....	83
3. Parecer da Comissão de Ética do Hemope.....	84
4. Questionário.....	86
5. Publicações.....	87
1) Saúde Pública e Ética na Era da Medicina Genômica: Rastreamentos Genéticos. <i>Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil</i> 6(1), 2006 (no prelo).	
2) Hidroxiuréia em pacientes com Síndromes Falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife, PE. <i>Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia</i> 26:189-194, 2004.	
3) Síndromes Falciformes: Anemia Falciforme e Doença Falciforme. In: <u>Fernando Figueira Pediatría</u> , Editora Guanabara Koogan, 3ª Edição, p. 877-882, 2004.	
4) A Different Molecular Pattern of $\beta$ -Thalassemia Mutations in Northeast Brazil. <i>Hemoglobin</i> 27:211-217, 2003.	
5) Diagnóstico da hemoglobina S: análise comparativa do teste de solubilidade com a eletroforese em pH alcalino e ácido no período neonatal. <i>Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil</i> 3:265-270, 2003.	

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Conhecimento histórico

Os primeiros casos de hemoglobinopatia S foram relatados na América do Norte, em escravos que durante sua vida apresentavam doença crônica e à necrópsia apresentavam agenesia do baço (RUIZ, 1985).

O primeiro relato científico sobre esta condição aconteceu em 1910, sendo publicado no “Archives of International Medicine” pelo Dr. James Herrick, que descreveu o caso de um estudante de odontologia da Universidade das Índias Ocidentais procedente de Granada, em cuja lâmina de esfregaço sangüíneo observou hemácias com uma intensa poicilocitose caracterizada por uma forma que lembrava uma foice (HERRICK, 1910). A propriedade da falcização *in vitro* em preparação fechada, isto é, na ausência de oxigênio foi demonstrada por Emmel (1917) e o termo anemia falciforme foi utilizado por Manson em 1922 (*apud* GALIZANETO & PITOMBEIRA, 2003). A necessidade da presença de oxigênio para evitar a alteração na forma da hemácia foi proposta por Hahn & Gillepsie (1927). A distinção entre traço e anemia falciforme foi detectada através das observações de Diggs et al. (1933). A base genética da doença foi esclarecida em 1946, independentemente por Accioly (*apud* RUIZ, 1985) na Bahia e por Neel (1947) e Beet (1949) entre africanos Bantos, concluindo que o traço falciforme era a expressão genética do heterozigoto, enquanto o homozigoto sofreria a expressão clínica da moléstia (RUIZ, 1985). Pauling et al. (1949) classificaram a hemoglobina S (HbS) como alteração de base molecular e demonstraram que a hemoglobina de pacientes portadores de anemia falciforme diferia eletroforeticamente da Hb de indivíduos normais.



## 1.2 Hemoglobina normal e hemoglobina S

A hemoglobina é uma proteína existente no interior das hemácias, cuja função principal é o transporte de oxigênio para os tecidos e a retirada de gás carbônico dos mesmos. Em indivíduos normais, após os seis meses de idade, a molécula predominante de hemoglobina é composta por duas cadeias  $\alpha$  e duas cadeias  $\beta$ , sendo chamada de hemoglobina A<sub>1</sub> (HbA), constituindo 96% do total desta proteína (NAOUM, 1987).

Uma mutação na cadeia  $\beta$  da hemoglobina (substituição de ácido glutâmico pela valina na posição 6 leva à formação de uma hemoglobina anormal, denominada HbS. Essa mutação faz com que a HbS sofra polimerização quando em baixas concentrações de oxigênio, acarretando mudança em sua forma, o que conseqüentemente conduz à deformação da hemácia, aumento da viscosidade sangüínea e formação de cristais tactóides. Essa alteração de forma e conseqüente rigidez em sua estrutura são a base da fisiopatologia das síndromes falciformes (NAOUM, 1987; EATON & HOFRICHTER, 1996; ROCHA, 2004).

## 1.3 Síndrome, doença e anemia falciforme

Síndrome falciforme (SF) é um termo genérico usado para identificar toda a condição em que existe a presença do gene HBB\*S. Doença falciforme ocorre quando há presença de HbS em associação com outra hemoglobina anormal como Hb C, D ou associação com o gene da  $\beta$  talassemia. Anemia falciforme se diz quando há homozigose para o gene da HbS, herdados de ambos os pais, isto é, o paciente tem HbSS (RUIZ, 1985; NAOUM, 1987; STEINBERG, 2005). Vários estudos sugerem que a expressão clínica e hematológica da doença falciforme pode ser modificada por outros fatores genéticos determinantes, tais como, os níveis de

Hb fetal, presença de  $\alpha$  talassemia e haplótipos do gene da  $\beta$ -globina (STEINBERG & EMBURY, 1986; FALUSI & KULOZIK, 1990; NAGEL et al., 2001; STEINBERG, 2005; ADEKILE, 2005).

#### 1.4 O traço falciforme

Um indivíduo é dito portador do traço falciforme quando herda um gene da HbA de um dos pais e um gene da HbS do outro. Esta condição é bastante freqüente na África, Arábia, Índia, Israel, Turquia, Grécia e Itália (SERJEANT, 1985; BUNN & FORGET, 1986).

O traço falciforme caracteriza o portador assintomático, heterozigoto para HbS. Os portadores não apresentam a doença e nem possuem deformidade eritrocítica (WINTROBE et al., 1998; TOME-ALVES et al., 2000). O portador do traço falciforme pode possuir HbS em várias concentrações (BRITTENHAM et al., 1985), estando estas relacionadas com prováveis complicações nestes pacientes, embora na maioria dos casos sejam considerados e evoluam como pessoas saudáveis. A sobrevivência das hemácias também é normal (JANERICH et al., 1973; BARBEDO & MC CURDY, 1974; SERJEANT, 1985).

Em 1978, após a publicação de vários estudos, concluiu-se que as seguintes condições poderiam estar associadas ao traço falciforme: infarto esplênico, bacteriúria, bacteriúria e pielonefrite na gravidez, hipostenúria e hematúria (SEARS, 1978).

Quanto à gestação e ao desenvolvimento do concepto de uma mãe portadora do traço falciforme, a única associação que se mostrou significativa foi a freqüência de bacteriúria materna e pielonefrite (SEARS, 1978). Baixo peso ao nascer foi citado em pequenas séries de casos. Segundo Roopnarinesingh & Ramsewak (1986) em

estudo realizado na Índia, foi encontrada diminuição do tamanho do fêmur e baixo peso ao nascer entre filhos de mães portadoras do traço S. Posteriormente outros estudos realizados em Baltimore (EUA) e em Ile-Ife (Nigéria) não confirmaram esses achados (BAILL & WITTER, 1990; OKONOFUA et al., 1990). Em estudo realizado em Connecticut (EUA) não se observou diferenças no padrão de crescimento e desenvolvimento de crianças portadoras de traço falciforme entre os 3 e 5 anos de idade quando comparadas a crianças com hemoglobina normal (KRAMER et al., 1978a).

É importante salientar que a correta explicação sobre a condição de portadores de traço falciforme é de fundamental importância para a não estigmatização desses indivíduos.

### **1.5 Disseminação da mutação genética entre os continentes**

A mutação determinante da HbS provavelmente ocorreu de forma multicêntrica, já que não se observa uma apresentação única de sua estrutura ao nível de DNA nas populações acometidas (NAGEL, 1996). Isso implica ocorrência de vários subtipos, chamados haplótipos, que são determinados por sua seqüência de nucleotídeos ao nível do DNA e são característicos de cada região onde se originou. Como exemplos, citam-se os haplótipos Benin (BEN), Senegal (SEN), Banto (BAN), Camarões (CAM) e Indu-Arábico (SAI) (NAGEL, 1996) (Figura 1).

A HbS foi trazida para as Américas através da migração forçada de escravos africanos a partir do século XVI, prolongando-se por cerca de 300 anos. Mais recentemente deveu-se à migração de povos mediterrâneos (Figura 2).

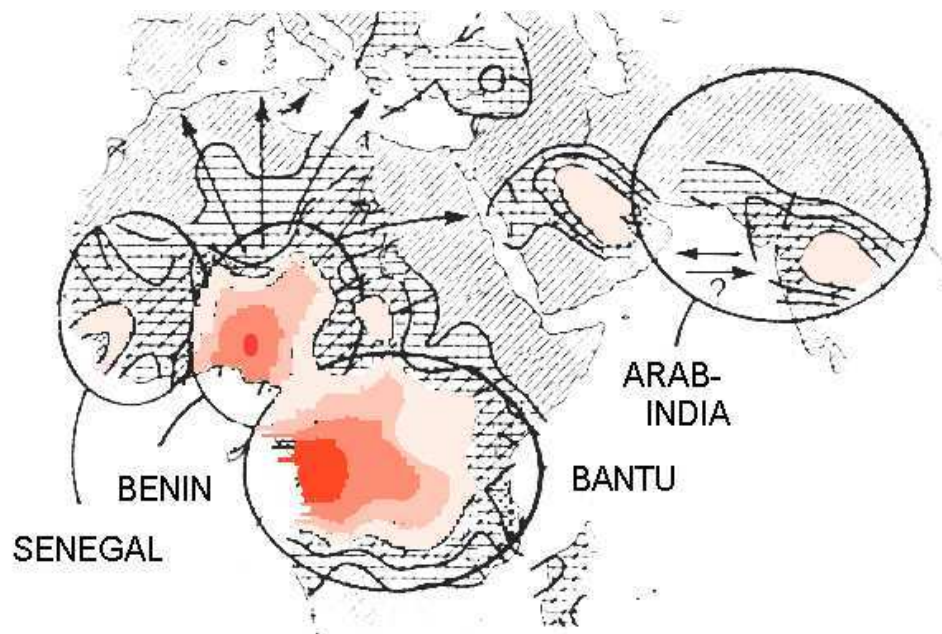


Figura 1 – Regiões geográficas de alta frequência do gene  $HBB^*S$ . Os círculos delimitam as áreas geográficas nas quais os haplótipos Senegal, Benin, Bantu e Indo-Arábico encontram-se com maior frequência (em proporção direta à intensidade da cor) (Segundo NAGEL, 1996).

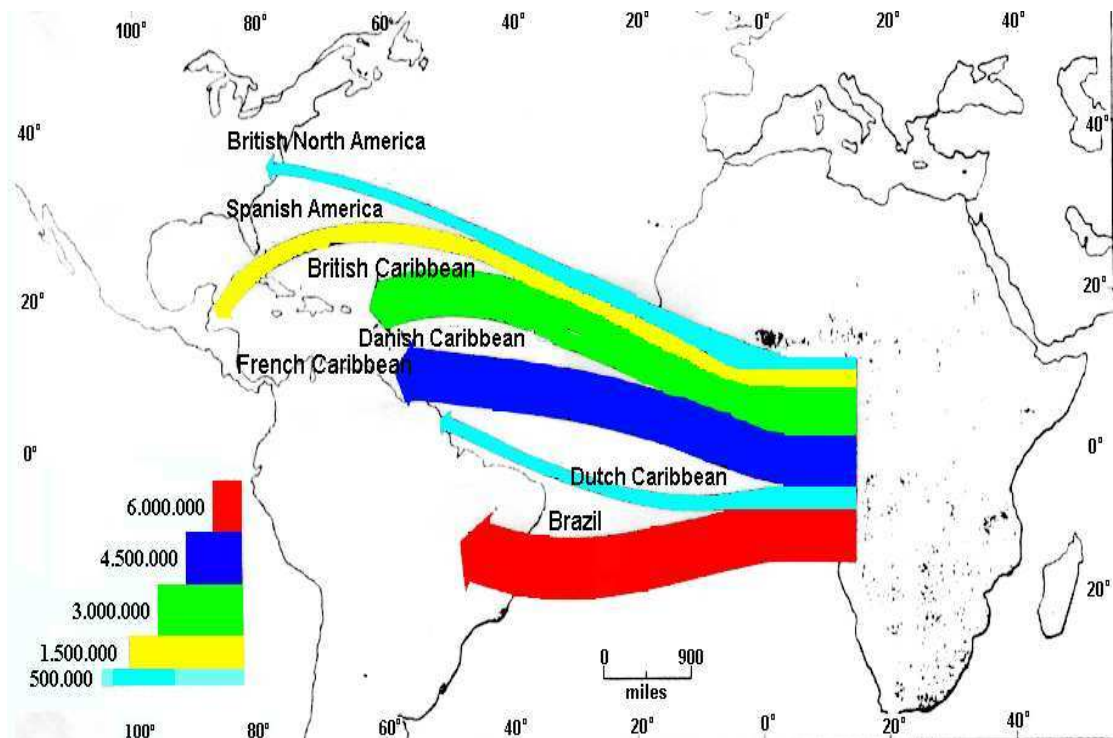


Figura 2 – Representação esquemática da migração de escravos africanos para as Américas (Segundo NAGEL, 1996).

Não se observa a presença do gene da HbS em população nativa das Américas, mas sim em populações miscigenadas. O gene da HbS é um gene de alta frequência nos Estados Unidos da América (EUA), Canadá, América Central, Caribe e países da América do Sul, como Colômbia, Venezuela, Brasil (com especial ênfase no Nordeste) e Suriname (SALZANO et al. 1985; NAGEL, 1996). Nos EUA, chega a estar presente em 10% da população afro-americana.

### **1.6 Modo de transmissão genética**

O gene da globina  $\beta$  é autossômico, está localizado no braço curto do cromossomo 11 e obedece ao padrão Mendeliano de transmissão (WONKE & DAVIES, 1991; NAOUM, 1997; ROCHA, 2004). Em geral, os pais são portadores assintomáticos de um único gene afetado, produzindo então HbA e HbS. Sendo o casal portador do traço falciforme, a cada gestação eles terão 25% de chance de gerar uma criança doente, isto é homozigoto SS, portador de anemia falciforme (Figura 3).

Não existe predominância em nenhum dos sexos (FOSTER et al., 1981), embora em uma investigação de uma série de 3.976 recém-nascidos (RN) de origem negra, foi observada predominância no sexo feminino quanto à presença do gene da HbS (KRAMER et al., 1978b).

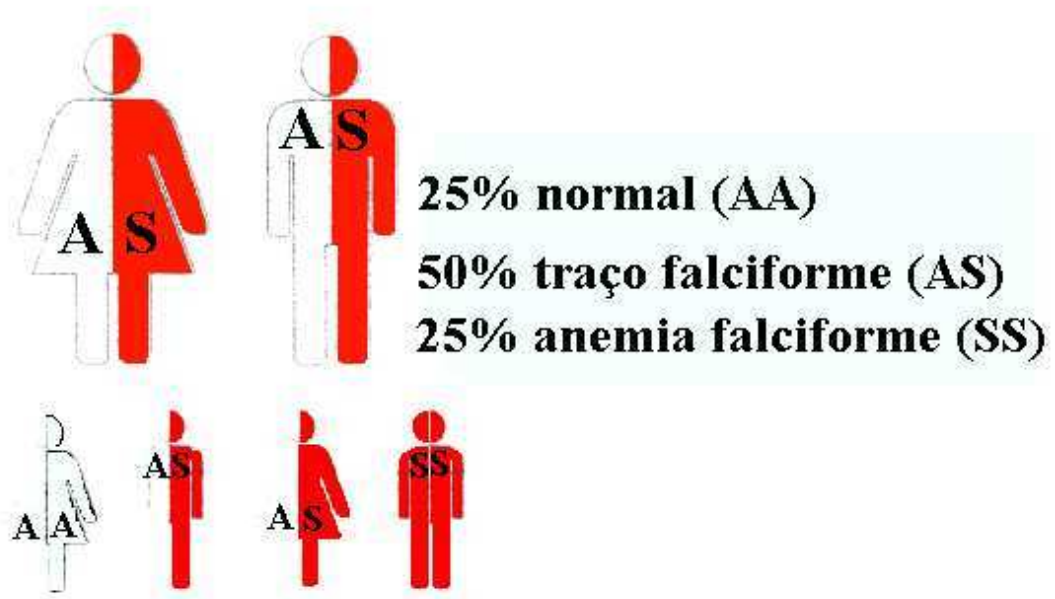


Figura 3 – Padrão de transmissão do gene HBB\*S a partir de pais portadores de traço falciforme.

## 1.7 Características clínicas da anemia falciforme na população pediátrica

A anemia falciforme é caracterizada, nas primeiras duas décadas de vida, por períodos assintomáticos intercalados com períodos de intensa sintomatologia envolvendo diversos órgãos e sistemas do corpo humano. O início das manifestações clínicas ocorre a partir do momento em que o nível de Hb Fetal (HbF) reduz-se a níveis inferiores a 30%, com predomínio de HbS no sangue, isto geralmente acontece por volta do sexto mês de vida (POWARS, 1975).

O RN portador de anemia falciforme não difere de um RN normal no que diz respeito a peso, maturidade, icterícia neonatal, etc. (KRAMER et al., 1978b; KRAMER et al., 1980; ADEWMGI, 1988; EL MOUZAN et al., 1990). No entanto, Karayalcin (1979) após descrição de um caso de icterícia neonatal em um RN, sugere que os RN portadores de doenças falciformes possam, já no período neonatal, apresentar problemas que sugiram tal etiologia. Os três primeiros anos dos pacientes portadores de anemia falciforme são marcados por episódios vaso-oclusivos, principalmente pela síndrome mão - pé, por hipofunção esplênica, seqüestro esplênico e maior susceptibilidade às infecções. O nível de HbF e a freqüência dos episódios de dactilite, assim como hemoglobina e leucometria basais, podem predizer o grau de gravidade na evolução da doença (STEVENS et al., 1981). A Figura 4 mostra a representação esquemática da fisiopatologia da falcização.



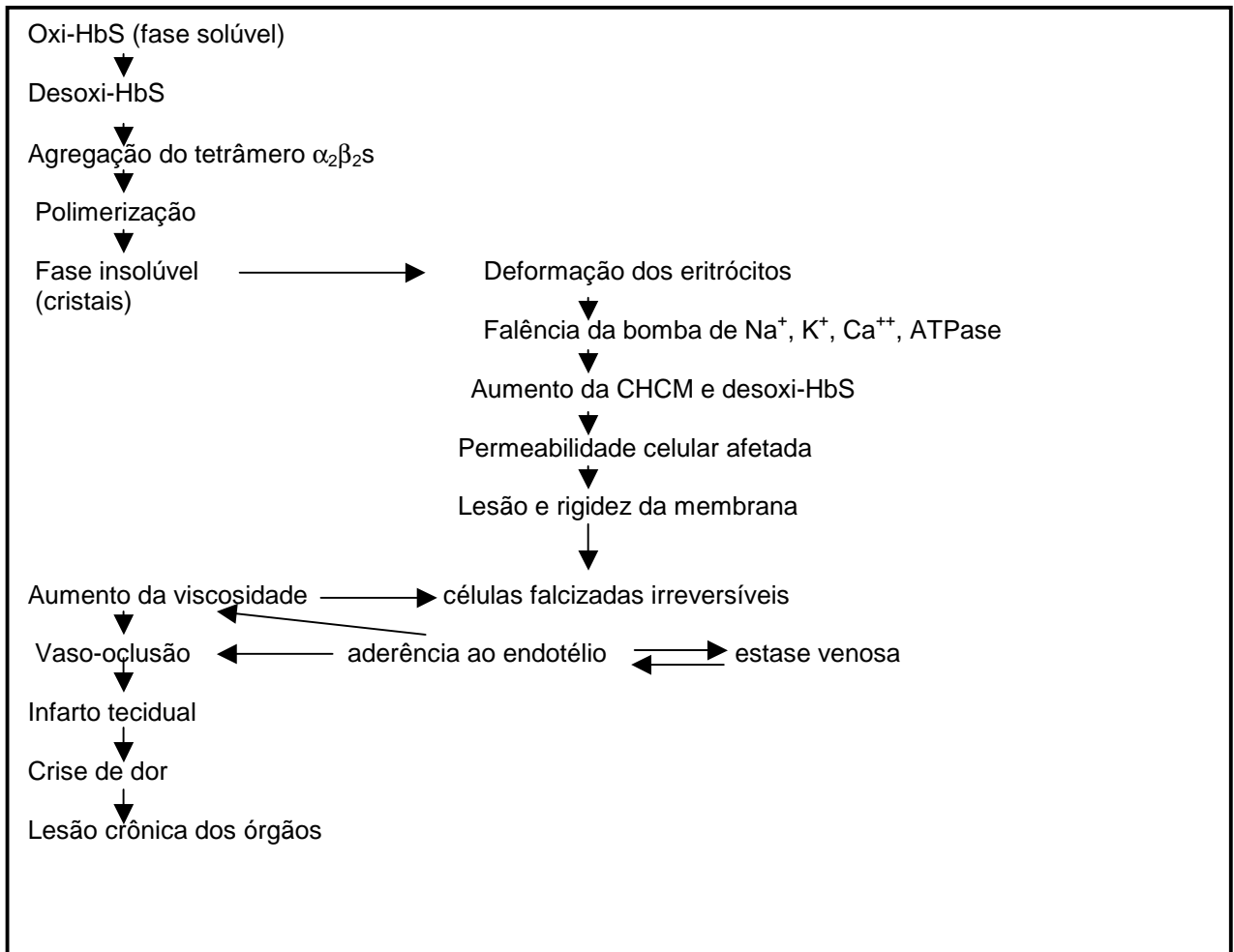


Figura 4 – Representação esquemática da fisiopatologia da falcização (Segundo Naoum,1990) modificado por Bandeira (2004).

A partir dos três anos, aumenta o risco de complicações neurológicas, como acidentes vasculares isquêmicos e hemorrágicos, isquemias transitórias, lesões de nervos cranianos, mudanças de comportamento, síndromes de cordão espinhal (WONKE & DAVIES, 1991), síndrome torácica aguda e osteonecrose, tudo isso com maior exacerbação na adolescência, principalmente na puberdade (BARRET-CONNOR, 1973; POWARS, 1975; JOHNSON & VERDEGEM, 1988; WASSERMAN et al., 1991).

Na segunda década de vida aumentam as chances de acidentes vasculares cerebrais, problemas cognitivos, priapismo (podendo levar a impotência sexual) além de danos a órgãos como rins, pulmões e olhos (ZAGO et al., 1980; RUIZ, 1985; POWARS et al., 1988; POWARS et al., 1990; POWARS, 1990; SHARPSTEEN et al., 1993; POWARS, 1996; ROCHA, 2004).

A taxa de mortalidade por anemia falciforme é alta principalmente nos primeiros 5 anos, com maior risco no segundo semestre de vida. As principais complicações nesses períodos são as infecções, principalmente por bactérias encapsuladas, e as crises de seqüestração esplênica, sem falar nos episódios dolorosos provocados por obstrução vascular decorrente da falcização de hemácias (MC INTOSH & ROOKS, 1980; POWARS et al., 1981).

Segundo Vichinsky et al. (1988), pesquisas do Grupo Cooperativo para estudo de doença falciforme sobre penicilinoterapia profilática nos EUA revelaram uma incidência de 8% de sepsis em crianças com anemia falciforme, com uma taxa de mortalidade de 25%. Nos menores de 1 ano, foi observada uma ocorrência de sepsis de 20% neste mesmo estudo.

A evidência de que a penicilinoterapia profilática, quando iniciada nos primeiros meses de vida, contribui para a prevenção da morbimortalidade fez com

que programas de triagem neonatal fossem adotados nos Estados Unidos e em alguns países da América Central (SCHOEN et al., 1993). O uso da penicilina profilática chega a reduzir em 85% a incidência de septicemia pneumocócica (GASTON et al., 1986; CHARACHE et al., 1991; PEARSON, 1996). A taxa de mortalidade dos pacientes sem penicilinoprofilaxia durante os primeiros anos de vida é em torno de 10% nos países desenvolvidos, chegando a 100% em algumas regiões rurais da África (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1994).

O diagnóstico neonatal, acompanhado de adequado seguimento dos pacientes incluindo penicilioterapia profilática, aconselhamento e orientação genética, chega a reduzir a taxa de mortalidade de 10% a próximo de zero em países desenvolvidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1994).

### **1.8 Importância das hemoglobinopatias no Brasil**

As hemoglobinopatias são alterações conseqüentes a problemas tanto estruturais quanto de síntese das cadeias da hemoglobina, representadas pelas síndromes falciformes e talassemias, respectivamente. Constituem as enfermidades genéticas de maior freqüência no mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mundialmente, 270 milhões de pessoas possuem genes que determinam hemoglobinas anormais. Estudos epidemiológicos mostram que 300 a 400 mil crianças nascidas vivas apresentam anemia falciforme ou alguma forma de talassemia grave (WEATHERALL & CLEGG, 2001).

No Brasil, a anemia falciforme tem significativa importância epidemiológica em virtude da prevalência e da morbimortalidade que apresenta e, por isso, tem sido apontada como uma questão de saúde pública (PAIVA e SILVA et al., 1993; PAIVA e SILVA & RAMALHO, 1993).

Como relata Ramalho (1986), a anemia falciforme é a doença hereditária mais prevalente no Brasil, chegando a acometer 0,1% a 0,3% da população negra, com tendência a atingir parcela cada vez mais significativa da população devido ao alto grau de miscigenação em nosso país. As regiões onde a condição tanto de portador quanto de doente é mais prevalente são Sudeste e Nordeste (RAMALHO et al., 1976; RAMALHO, 1986).

Segundo dados do Ministério da Saúde as prevalências referentes à doença em diferentes regiões brasileiras permitem estimar a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene HBB\*S; mais de 8.000 afetados com a forma homocigótica (HbSS) (ZAGO, 2002). Estima-se o nascimento de 700 a 1.000 casos novos anuais de doenças falciformes no país (ZAGO, 2002).

Através de estudos de prevalência na cidade de Campinas, Ramalho (1985) encontrou um valor de 6% de ocorrência de portadores do traço falciforme em um grupo heterogêneo formado por RN, doadores de sangue, parturientes, pacientes de serviços de triagem e dos serviços de ambulatórios e enfermarias do Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas (UNICAMP). Paiva et al. (1993) mostraram que a anemia falciforme traz, para a população adulta acometida, sérios problemas emocionais e econômicos. Os autores sugerem a necessidade de implementação de programas comunitários de diagnóstico precoce, assim como orientação médica, social e psicológica, além de aconselhamento genético aos casais portadores de traço falciforme.

No Brasil, as hemoglobinopatias têm sido muito estudadas no âmbito de distribuição racial, com alguns estudos ao nível de diagnóstico neonatal, merecendo ser citado o trabalho de Ruiz et al. (1986), onde foi feito um estudo sobre hemoglobinas anormais em RN utilizando sangue de cordão umbilical na cidade de

Santos, São Paulo. Os autores encontraram a HbS em 2,85% dos RN, sendo 2,72% em heterozigose e 0,13% em homozigose (SS) em um total de 2.281 crianças examinadas. A prevalência de HbS entre os negróides foi de 4,92% e entre os caucasóides, 0,45%. Em outro estudo utilizando sangue de cordão umbilical realizado em João Pessoa – Paraíba, foi encontrada a presença HbS em 0,2% dos 1.006 RN estudados oriundos de hospitais da zona urbana de João Pessoa, todos na forma heterozigota (PANTALEÃO et al., 1993). Os autores comentam mas não explicam essa ocorrência aquém da esperada para a região. Em Pernambuco, pesquisa realizada em doadores de sangue na Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Fundação HEMOPE) por Silva et al. (1984), revelou uma prevalência em torno de 3% de portadores de traço falciforme. Um estudo de Bandeira et al. (1999), nesse mesmo Estado, mostrou uma prevalência de 5,3% de portadores dessa condição em 1988 RN no Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP), diagnosticados através de eletroforese de hemoglobina em pH alcalino, realizada em sangue de cordão umbilical. Estudando 1.500 RN de quatro maternidades públicas do Recife, Araújo (2001) encontrou 3,47% de crianças portadoras do traço falciforme, desta feita utilizando cromatografia líquida de alta performance (HPLC). A triagem neonatal de hemoglobinopatias em todos os RN do município do Recife, com posterior seguimento dos casos positivos e suspeitos e subsequente aconselhamento genético às famílias acometidas, foi sugerida na ocasião por Bandeira et al. (1999).

## **1.9 Programas de triagem neonatal para síndromes falciformes e hemoglobinopatias**

O programa de triagem neonatal teve início na década de 50, orientado para doenças metabólicas como a fenilcetonúria (PKU) e foi estabelecido como rotina na década de 60 em países como os Estados Unidos (PANTALEÃO et al., 1993). Desde então as triagens populacionais de rotina no período neonatal têm ganho importância no campo da pediatria preventiva (NAYLOR, 1985). A anemia falciforme coloca-se como a primeira doença genética onde se é possível detectar precocemente o estado de portador.

Com base nesses aspectos, vários países a começar pelos Estados Unidos iniciaram programas de triagem neonatal visando estabelecer o diagnóstico precoce das síndromes falciformes e estabelecer programas de acompanhamento destes pacientes, aconselhamento e orientação de seus familiares.

Na América Central, em países como a Jamaica e República Dominicana, onde a frequência do gene S é relativamente alta, existem programas mais amplos como a detecção, tratamento e aconselhamento genético de indivíduos portadores de HbS. Na Jamaica, desde 1952 trabalha-se dentro de normas eficientes e bem documentadas voltadas para a importância deste tipo de prevenção (SERJEANT et al., 1974).

Desde a década de 70, programas de triagem neonatal de hemoglobinopatias vem sendo implantados em vários países como os Estados Unidos e Cuba. Alguns países trabalham com o estudo pré-natal, usando técnicas de análise de DNA para o exame de vilosidades coriônicas nos primeiros 3 meses de gestação, ou para o exame do líquido amniótico, este último com a desvantagem de só poder ser realizado a partir da 16<sup>a</sup> semana. Estas duas últimas abordagens apresentam dois

problemas principais: o alto custo do procedimento e a necessidade de mão de obra especializada. Além do que, em nosso país, não existe legislação que aprove a interrupção da gravidez, caso seja feito o diagnóstico nessas condições (NAOUM, 1997).

Países da América Central como Cuba, República Dominicana, Porto Rico, entre outros, dispõem de programas de diagnóstico pré ou neonatal, por possuírem importante contingente populacional descendente de negros africanos, além de altos índices de portadores de HbS (GUTIÉRREZ, 1992). Como já citado anteriormente, vários autores ressaltam a diminuição da morbimortalidade neste grupo de crianças quando o diagnóstico é feito durante o período neonatal (GROVER et al., 1986; GROVER, 1989).

Um fato importante na instituição desses programas é que seja assegurado acompanhamento clínico e suporte emocional para os pais e filhos afetados. O consentimento prévio das gestantes sobre a realização ou não da investigação em questão também é alvo de inúmeras discussões pelas pessoas envolvidas com esses programas (BOWMAN, 1991).

Del Villar & Borjas (1986) avaliaram o programa de triagem neonatal na Ilha de Toas, Venezuela, e encontraram o gene da HbS em 7% da população. Os autores ressaltam o desconhecimento daquela população sobre o modo de transmissão da condição em estudo. Na República Dominicana 5% a 10% da população, e um em cada dez RN são portadores do gene S. Neste país 1,4% dos pacientes hospitalizados é falcêmico (GUTIÉRREZ, 1992). Em Cuba estima-se que 3 a 7% da população sejam portadores do gene da HbS. De 1983 até 1989, 806.935

gestantes foram triadas observando-se uma prevalência de Hb anormal de 3,7% (GRANDA et al., 1991).

A avaliação de quatro anos do programa de triagem neonatal no estado da Califórnia, EUA, foi relatada por Shafer et al. (1996) como um programa de sucesso. Naquela localidade, dos 2 milhões de RN triados nos primeiros quatro anos do programa, 492 foram diagnosticados com alguma forma de síndrome falciforme, dos quais 58,9% eram portadores de HbSS, 29% de HbSC e 9,5% de S $\beta^+$  talassemia.

Uma discussão em relação aos programas de triagem de hemoglobinopatias em RN é se a mesma deve ser universal ou restrita às populações de risco. Vários trabalhos mostram que em determinadas situações, caso a triagem fosse seletiva, muitos casos e portadores deixariam de ser detectados (GALÉS & GALACTÉROS, 1994; PERES et al., 1996). Em estudo realizado em Londres, Adjaye et al. (1989) ressaltaram a dificuldade em determinar a raça da genitora e consideraram alta a desinformação da população negra ou mestiça sobre a alta prevalência desta condição entre eles. Segundo uma avaliação feita sobre o custo-benefício da triagem universal nos EUA, este procedimento poderia ser colocado à disposição da população americana com custos socialmente aceitáveis para a população de vários estados (SPRINKLE et al., 1994).

### **1.10 Implantação dos programas de triagem neonatal no Brasil**

Na cidade de Campinas - SP, foi iniciado em 1994 um programa de triagem neonatal para doença falciforme onde, até junho de 1995, haviam sido analisadas 12.777 amostras de sangue de cordão umbilical. A prevalência de hemoglobinas anormais neste grupo foi de 2,18%, sendo que a presença de HbS foi detectada em



213 neonatos (1,67%), dois dos quais homozigotos (Pinheiro, s.d.). A partir de então a triagem neonatal de hemoglobinopatias vem sendo realizada em todas as maternidades daquela cidade, onde esse procedimento é obrigatório por Lei Municipal desde setembro/1997 (BRASIL, 1997). No estado de Pernambuco, essa fase foi posta em execução através da portaria GM/MS 452 de outubro de 2001. O Hospital Hemope funciona como rede complementar para o Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Estado de Pernambuco (SRTN/PE) no tocante ao seguimento dos portadores de hemoglobinopatias desde a implantação do Programa de Triagem Neonatal (PTN) em junho de 2001 (Portaria 822 GM/MS) (BRASIL, 2001). Nesse ano, no Recife, apenas 4 (quatro) maternidades ligadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) procediam à coleta do “teste do pezinho”. A interiorização desse programa em Pernambuco, deu-se no período de 2002 a dezembro de 2005, com a introdução dessa rotina nas dez Gerências Regionais de Saúde (GERES) sob a coordenação da Secretaria Estadual de Saúde (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2005). As amostras são coletadas em papel de filtro e encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco (LACEN – PE), onde são processadas. Os resultados são encaminhados ao SRTN que refere os casos positivos para doença falciforme e outras hemoglobinopatias para o Hemope.

Segundo dados do LACEN – PE, a coleta de amostras vem aumentando ano a ano, tendo sido coletados em 2002, 21.280 amostras, em 2003, 40.932, em 2004, 53.459 e até junho de 2005 38.370 amostras. Estes números correspondem a 13,3%, 25,6% e 33,3% dos nascimentos no estado, respectivamente.

As crianças identificadas como portadoras de hemoglobinopatias são encaminhadas para o Hospital de Hematologia do Hemope para seguimento e

orientação genética familiar. A rotina no ambulatório de hematologia do Hemope é fazer o estudo de pais e irmãos. A presente tese pretende avaliar as vantagens de se estender a investigação para os familiares de primeiro grau.

### **1.11 Seguimento dos casos**

O esforço em reduzir a morbimortalidade através de triagem neonatal, esbarra na imperiosa necessidade de seguimento dessas crianças e não apenas no estabelecimento de seus diagnósticos (VICHINSKY et al., 1988). O diagnóstico precoce de qualquer doença genética permite que tanto o tratamento quanto os programas de prevenção de futuros casos sejam estabelecidos prontamente (SERJEANT et al., 1974). Quanto mais cedo se tem o diagnóstico de anemia falciforme, mais precocemente pode-se instituir medidas que visem a reduzir a morbimortalidade nesse grupo de pacientes e prevenir seqüelas que interfiram diretamente no bem estar dessa população. A detecção de um caso positivo põe a família de sobreaviso e propicia especial ênfase à prevenção de complicações e à necessidade de aconselhamento genético (LOBEL et al., 1989; LEE et al., 1995; AL-AHMED et al., 2002).

Na década de 80, em Nova York, foi feito um estudo onde se evidenciou que a triagem neonatal de hemoglobinopatias só é efetiva se houver subsequente acesso dessas crianças à unidade de saúde e se for mantido adequado aconselhamento genético às suas famílias (ROWLWY & HUNTZINGER, 1983; MILNE, 1990). A triagem neonatal e a detecção de casos suspeitos devem ser seguidas por programas educacionais bastante firmes, com especial ênfase aos indivíduos portadores do traço falciforme, devido a sua condição de potente transmissor da alteração genética (JONES et al. 1988). A informação sobre essa

situação precisa chegar aos pais de forma clara e objetiva, e a busca dos casos positivos precisa ser muito bem planejada para que o programa surta efeito (BALLAS & PARK, 1996).

Em uma avaliação retrospectiva dos cuidados e assistência prestada às crianças portadoras de doença falciforme diagnosticadas no período neonatal na cidade de Londres, Milne (1990) concluiu pela necessidade de um seguimento mais cuidadoso após o diagnóstico.

Um estudo prospectivo de intervenção realizado entre 1976 e 1980 em Houston, Texas – Estados Unidos da América, tinha entre seus objetivos, informar os pais dos RN que eram diagnosticados como portadores de hemoblobinopatia S, a sua condição genética. Em 1980 foi estabelecido um grupo comparativo para o grupo de intervenção, cujos pais não foram informados da situação. O primeiro grupo prospectivo apresentou pronta procura ao serviço de saúde em caso de episódios febris e menor taxa de mortalidade por complicações infecciosas (NUSSBAUN et al., 1984).

### **1.12 Visão do problema pelas organizações de saúde**

A OMS recomenda que países que enfrentam esse problema de saúde dediquem esforços para sua detecção precoce, principalmente pelo fato da maioria das pessoas acometidas viver em condições precárias (IBARRA et al., 1986). A Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), sugere que a identificação de uma condição particular, que é usualmente prevalente em uma região, deva levar ao desenvolvimento de um programa específico para seu controle ” (GUTIÉRREZ, 1992). O Comitê de Genética da Academia Americana de Pediatria (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1996) estabelece a rotina desde o diagnóstico

neonatal de hemoglobinopatias (ou o mais precoce possível), até o acompanhamento das crianças e famílias atingidas.

O estudo das hemoglobinas humanas anormais é de importância para a saúde pública do Brasil, cuja colonização se deu absorvendo grande contingente de povos oriundos de regiões onde essas alterações apresentam prevalências significativas (ALVARES FILHO et al., 1988).

Existem duas estratégias possíveis para triagem neonatal, que são: i) teste seletivo de RN filhos de casais sabidamente portadores do traço falciforme, ou que já tenham algum filho doente, ou dos RN filhos de mães portadoras do traço falciforme detectado no pré-natal, e ii) triagem universal de todos os RN (esta indicada em populações onde as desordens falciformes são comuns, pois diminui-se o risco de perder casos positivos) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1994).

## 2 JUSTIFICATIVA

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 não se dispõe de tratamento curativo, a não ser transplante de medula óssea, que ainda é um procedimento experimental restrito aos casos graves.

A triagem neonatal de hemoglobinopatias, principalmente da anemia falciforme, tem sido essencial ao diagnóstico precoce e à instituição de medidas preventivas e promotoras de saúde.

A presença de HbS em uma criança identificada no período neonatal, constitui-se em um marcador para um grupo de risco genético. Portanto, a realização de triagem ampliada para os familiares mais próximos (avós, pais, irmãos, tios, primos) pode identificar muitos portadores e/ou casais de risco antes do casamento e procriação, em número maior que na população sem história familiar dessa alteração genética (PETROU et al., 2000; AL-AHMED et al., 2002). Essa abordagem combinada é uma estratégia de efeito em longo prazo, admitindo-se que serão encontradas formas das famílias apreenderem essas informações genéticas e assegurarem que a cada nova geração seja oferecida oportunidade de testes para identificação de portadores (AL-AHMED et al., 2002). O gene HBB\*S existe em frequência significativamente maior, em relação à população geral, entre familiares de crianças identificadas como portadoras de síndromes falciformes na triagem neonatal, justificando a ampliação da triagem familiar visando à orientação genética. Em decorrência disso, a ampliação do rastreamento para outros familiares, levaria à detecção de expressivo número de indivíduos com HbS.

O elevado grau de miscigenação populacional no Brasil, sem controle pré-nupcial ou pré-natal de rotina para detectar portadores de hemoglobinopatias (entre as quais a anemia falciforme e a doença falciforme), induz o surgimento de novos casos dessas condições assim como novos portadores do traço falciforme. Apesar dos fatores responsáveis pela herança genética das síndromes falciformes serem conhecidos, não se sabe com precisão o grau de consangüinidade das relações conjugais na nossa região, que tem implicação no número de familiares afetados.

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda o exame dos pais e irmãos a partir da identificação de heterozigotos (BRASIL, 2004), mas não recomenda a ampliação da triagem para outros familiares. Esse é um dos principais interesses da presente tese, isto é, pretende-se avaliar se a ampliação da triagem para outros familiares permitiria a detecção de expressivo número adicional de indivíduos com HbS. Durante a revisão bibliográfica desta tese, não foi encontrada, citação de nenhum trabalho de rastreamento genético ampliado para familiares de portadores de hemoglobinopatias, a não ser o de Al-Ahmed, 2002.

A detecção precoce de portadores do traço falciforme, permitiria o aconselhamento e/ou orientação genética, e conseqüentemente poderia vir a evitar custos para o sistema de saúde. Na medida em que casais de risco teriam chance de optarem ou não por uma gestação, custos com pacientes falciformes tais como, tratamento de infecções, de crises algicas, profilaxia anti-infecciosa, sobrecarga de ferro, custo transfusional entre outros, poderiam ser evitados ou reduzidos.

### **3 HIPÓTESE**

Existe um incremento significativo na frequência de detecção de portadores do gene HBB\*S com a ampliação da triagem de familiares dos casos-índice para parentes de primeiro grau.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Geral

Determinar a prevalência de síndromes falciformes em familiares selecionados a partir de casos-índice da triagem neonatal em Pernambuco, com particular interesse em determinar o incremento no número adicional de afetados detectados pelo modelo de triagem familiar ampliado e subsidiar a proposição desse modelo.

### 4.2 Específicos

- a) Descrever o perfil sócio-demográfico dos familiares portadores do gene HBB\*S;
- b) Verificar a receptividade de um programa familiar ampliado a partir de caso-índice considerando: taxa de receptividade dos exames pelos familiares, percentagem de familiares do caso-índice que aceitaram realizar exames, média de indivíduos examinados a partir de cada caso-índice;
- c) Verificar a eficiência de um programa familiar ampliado a partir de caso-índice considerando: percentagem de positividade das hemoglobinopatias entre familiares estudados;
- d) Estabelecer a prevalência de síndromes falciformes no grupo familiar ampliado e no grupo familiar reduzido;
- e) Avaliar o grau de conhecimento dos familiares estudados no tocante ao conhecimento da anemia falciforme e à intenção de uso da informação genética para fins de procriação caso portador do traço falciforme;
- f) Baseados nos dados encontrados, propor modelo de triagem familiar ampliado para o gene HBB\*S a partir de casos-índice, visando medidas preventivas precoces, e detecção do gene HBB\*S em um número maior do que identificado pelo programa presentemente adotado em Pernambuco.



## 5 METODOLOGIA

### 5.1 Local do estudo

O presente estudo foi realizado no Hospital de Hematologia da Fundação Hemope, que é centro de referência estadual para doenças hematológicas. O hospital funciona como rede complementar ao SRTN/PE para o seguimento dos casos de hemoglobinopatias, desde junho de 2001 quando foi criado o “Ambulatório de Triagem Neonatal de Hemoglobinopatias” que possuía, até dezembro de 2005, 90 crianças cadastradas. Os heterozigotos AS (portadores do traço falciforme), são atendidos no próprio centro de referência de triagem neonatal do estado, localizado no Hospital da Restauração. Neste centro, é fornecida a orientação genética e o estudo familiar, para os pais e irmãos, uma vez que não necessitam de acompanhamento especializado.

O Hospital Hemope recebe encaminhamentos de usuários de Pernambuco e de estados vizinhos para o diagnóstico de doenças hematológicas. Atende cerca de dois mil usuários/mês em regime ambulatorial e possui em torno de cinco mil registros de usuários ativos. Desses, 1500 são portadores de síndromes falciformes (Fundação Hemope, 2006).

Pernambuco, segundo o Censo 2000 (IBGE, 2000), tem uma população de 7.918.344 habitantes e de acordo com o DATASUS, tomando como base os anos de 2001, 2002 e 2003 nasceram no estado, 478.791 RN vivos (Média = 159.597). Destes, 85.223 (Média = 28.407) crianças nasceram em Recife (BRASIL, 2003).

Após a instituição das Portarias GM/MS N822 e 452 de junho e outubro de 2001, respectivamente, além da investigação de fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, também a investigação de hemoglobinopatias foi introduzida no “teste do pezinho”. Os RN têm suas amostras de sangue periférico coletadas nos diversos

postos de coleta distribuídos pelo estado. No tópico Introdução deste trabalho foi abordada a forma como ocorreu a implantação desse programa em Pernambuco (SILVA, 2002). Essas amostras são coletadas em papel de filtro e encaminhadas ao LACEN/PE, onde são processadas. As crianças identificadas como portadores de doença falciforme ou anemia falciforme, são encaminhadas pelo Serviço de Referência de Triagem Neonatal para o ambulatório do Hospital Hemope.

## **5.2 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo de corte transversal de base populacional, realizado entre os familiares dos casos-índice identificados nos diversos postos de coleta do “teste do pezinho” no Recife, Região Metropolitana do Recife e em algumas cidades do interior do estado de Pernambuco. Os casos-índice foram encaminhados ao Hemope no período de janeiro de 2001 a junho de 2005 pela Coordenação do PTN/PE após o diagnóstico laboratorial realizado no LACEN/PE.

## **5.3 Definição de caso-índice e caso**

Foi definido como caso-índice as crianças que possuíam o gene HBB\*S em homozigose ou heterozigose identificados através da HPLC na triagem neonatal de Pernambuco no período de 2001 a 2005.

Foi definido como caso, os familiares portadores do gene HBB\*S em homozigose ou heterozigose identificados através dos testes de eletroforese de Hb em pH alcalino, teste de solubilidade com confirmação posterior através da realização da HPLC.

#### 5.4 População do estudo

Foram estudados os membros familiares dos casos-índice nos núcleos definidos abaixo, maiores de seis meses de idade, independentemente de sexo, cor ou raça, recrutados a partir da listagem de casos-índice fornecida pelo PTN de Pernambuco.

- ✓ Núcleo reduzido (NR): constituído de pai, mãe e irmãos.
- ✓ Núcleo de primeiro grau (N1): constituído dos avós, tios e primos de primeiro grau.
- ✓ Núcleo de segundo grau (N2): filhos dos primos de primeiro grau.
- ✓ Núcleo ampliado (NA): NR + N1 + N2.
- ✓ Núcleo ampliado de primeiro grau (NA1): NR + N1.

#### 5.5 Critérios de exclusão e perdas

Foram excluídas as crianças menores de seis meses de idade. As perdas foram decorrentes de familiares que não aceitaram participar do estudo. No entanto, este número (45 pessoas), representou apenas 8,8% do total de familiares estudados.

#### 5.6 Questões éticas

Os familiares, parentes diretos de cada caso-índice até a segunda geração, foram abordados pela equipe responsável pela pesquisa e convidados a participar do estudo, após conhecimento do mesmo através de material escrito e palestra sobre o tema (Figura 5). Aqueles que aceitaram entrar no estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -TCLE (Anexo 1). Para que menores

de 18 anos participassem, os responsáveis assinaram o TCLE. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do CPqAM/FIOCRUZ (Anexo 2) e da Fundação HEMOPE (Anexos 3).



Figura 5 - Palestra aos familiares do caso-índice. Guabiraba, Região Metropolitana do Recife-PE.

## 5.7 Cálculo da amostragem e processo de seleção dos sujeitos

O cálculo do tamanho da amostra baseou-se na necessidade de estabelecer o incremento na detecção do número absoluto de pessoas portadoras de síndromes falciformes (SF) quando o grupo familiar é ampliado. Foi estimado um tamanho amostral de 390 pessoas considerando-se os seguintes parâmetros: prevalência estimada de SF no núcleo ampliado de 10%, com precisão de 3% e intervalo de confiança (IC) de 95%. A amostra foi obtida a partir da estratificação dos casos-índice em três categorias: 1) os homozigotos SS, 2) os heterozigotos AS e 3) os heterozigotos SX (portadores da HBB\*S e outra hemoglobina alterada). A meta foi incluir em cada grupo 130 pessoas. Num estudo piloto previamente realizado, obteve-se em média 20 indivíduos familiares para cada caso-índice, em decorrência disso, estimou-se o número de 7 casos-índice para cada categoria estratificada.

Os sujeitos foram cadastrados numericamente por ordem de admissão no serviço. A seleção dos casos-índice deu-se através da realização de sorteio aleatório, com posterior categorização nos grupos SS, SX e AS.

## 5.8 Fluxo operacional

Para o presente estudo o SRTN comunicou à equipe de triagem neonatal do Hemope a existência dos casos-índice que eram matriculados no ambulatório de triagem neonatal. As famílias sorteadas foram contactadas para os devidos esclarecimentos sobre o estudo. Neste momento foi fornecido material educativo sobre as síndromes falciformes e sobre o estado de portador do gene HBB\*S bem como oferecida a realização dos exames para detecção da hemoglobina variante S entre os familiares até a segunda geração. Estes indivíduos foram avaliados pela

pesquisadora responsável na Unidade de Hematologia do Hospital Hemope, no Ambulatório de Triagem Neonatal, com apoio de consultores em Psicologia, Genética Médica e Serviço Social e responderam a um questionário semi-estruturado (Anexo 4).

O sangue foi coletado e conduzido ao laboratório de hemoglobinopatias do Hemope onde foi submetido aos exames laboratoriais. Os resultados foram entregues pessoalmente a cada familiar e aqueles que foram diagnosticados como portadores do gene HBB\*S receberam orientação genética, de forma individualizada, baseada nas normas internacionais aceitas para este procedimento (HARPER, 1993). No entanto, nenhuma avaliação do desempenho dessa orientação é objeto do presente estudo. Para aqueles em que foram detectadas outras alterações hematológicas, procederam-se aos devidos encaminhamentos para seguimento ambulatorial no próprio Hemope. A Figura 6 mostra os procedimentos adotados para obtenção das amostras.

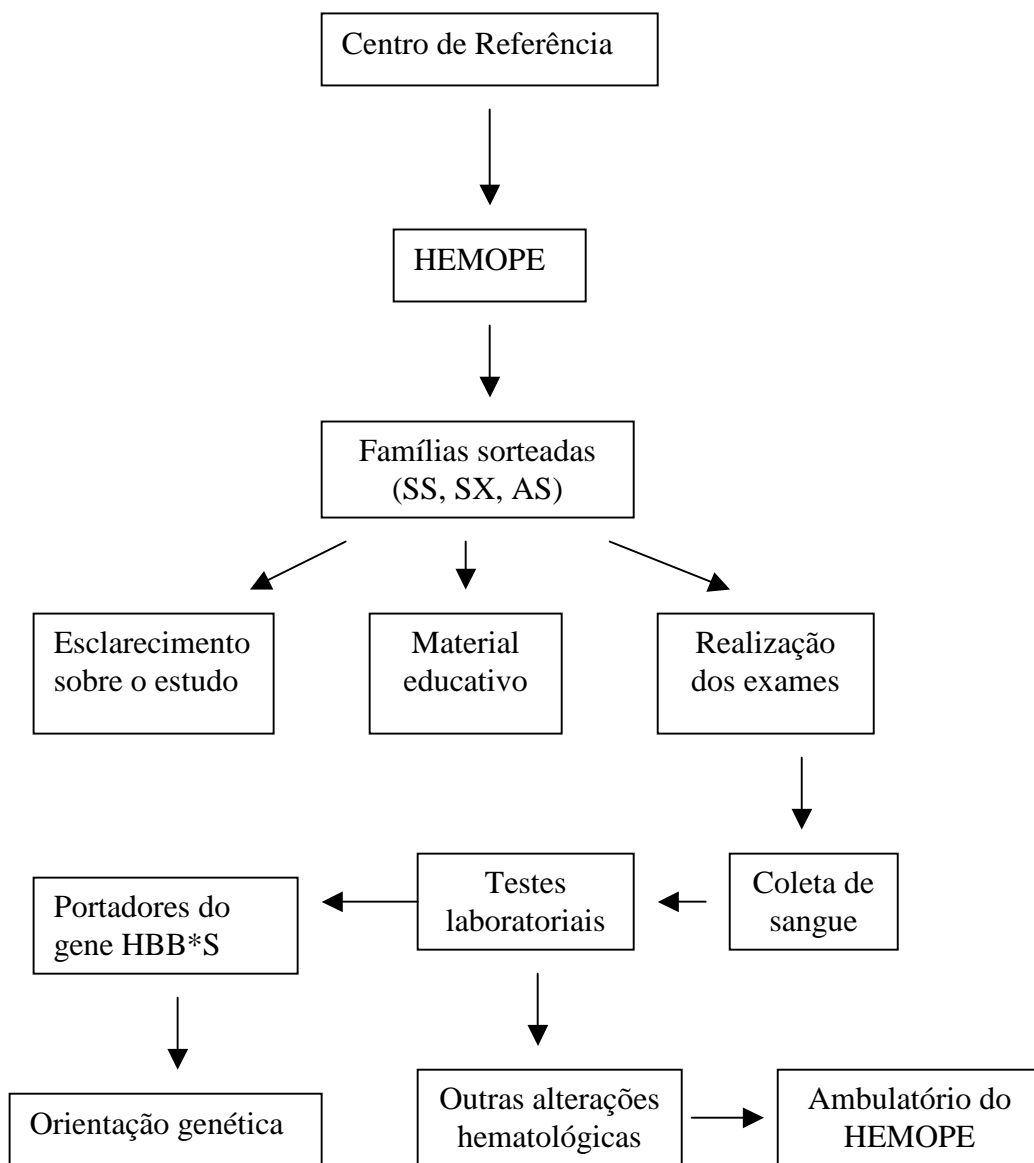


Figura 6 - Procedimentos adotados para obtenção das amostras.

## 5.9 Variáveis estudadas

- ✓ Presença de HbS definida 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: definida pelos critérios adotados pelo Censo 2000 do IBGE (em preto, branco, pardo, amarelo e índio);
- ✓ Consangüinidade dos pais, se positiva ou negativa;
- ✓ Presença HbS definida pela HPLC e teste de solubilidade;
- ✓ Receptividade dos familiares à realização dos exames;
- ✓ Familiares de casos-índice que aceitaram de fato realizar os exames;
- ✓ Positividade de hemoglobinopatias entre familiares estudados;
- ✓ Indivíduos examinados a partir de cada caso-índice;
- ✓ Conhecimento sobre síndromes falciformes;
- ✓ Intenção de uso da informação genética recebida.

Para estudo de variáveis demográficas, observou-se ainda, idade, sexo, procedência e grau de instrução dos familiares.

## 5.10 Coleta de amostras

Amostras de sangue foram coletadas dos indivíduos selecionados por punção venosa, com material descartável em tubos a vácuo de 5 mL contendo EDTA como anticoagulante. O sangue de crianças menores de cinco anos foi coletado em tubos de 2 mL. Essas amostras foram submetidas à realização do eritrograma, eletroforese de Hb em pH alcalino, teste de solubilidade para confirmação da presença de HBB\*S



nos maiores de 6 meses de idade e detecção de hemoglobinas anormais através da HPLC.

#### **5.10.1 Análise de índices eritrocitários e morfologia de hemácias**

Os índices eritrocitários foram obtidos pelo aparelho Coulter T-890 (Coulter Corporation, FL, USA). A morfologia das hemácias foi analisada em sangue distendido em lâmina (esfregaço sangüíneo) corado pela solução de May Günwald-Giemsa.

#### **5.10.2 Eletroforese qualitativa de Hb em pH alcalino (pH 8,6)**

Em pH alcalino a hemoglobina é uma proteína carregada negativamente, migrando em direção ao pólo positivo. Esse método identifica as hemoglobinas normais e grande parte das variantes. As diferentes mobilidades verificadas entre as diversas hemoglobinas com defeitos estruturais (Figura 7) devem-se às alterações de cargas elétricas, causadas por substituições de aminoácidos de diferentes pontos isoelétricos. Para a eletroforese qualitativa de Hb (pH 8,6) é necessário colocar igual quantidade de solução tampão: Tris-EDTA-borato 0,025M pH 8,6 na cuba de eletroforese, embeber a fita de acetato de celulose na solução tampão e sobre a fita aplicar as amostras de sangue, previamente hemolisadas com saponina a 1%, a 2,0 cm do compartimento do pólo negativo (catodo). A eletroforese foi realizada a 300 volts por 20 minutos e os fracionamentos das proteínas foram analisados visualmente (NAOUM, 1997).



Figura 7 - Eletroforese das hemoglobinas com defeitos estruturais. a - Eletroforese mostrando a presença da HbS, HbC e HbA; b – Cuba de eletroforese em pH alcalino (Laboratório de Hemoglobinopatias da Fundação Hemope). SC= Doença falciforme SC; SF= Anemia Falciforme; AS= Heterozigoto AS (Traço Falciforme); AA<sub>2</sub>= Controle normal.

### 5.10.3 Análise das hemoglobinas por HPLC

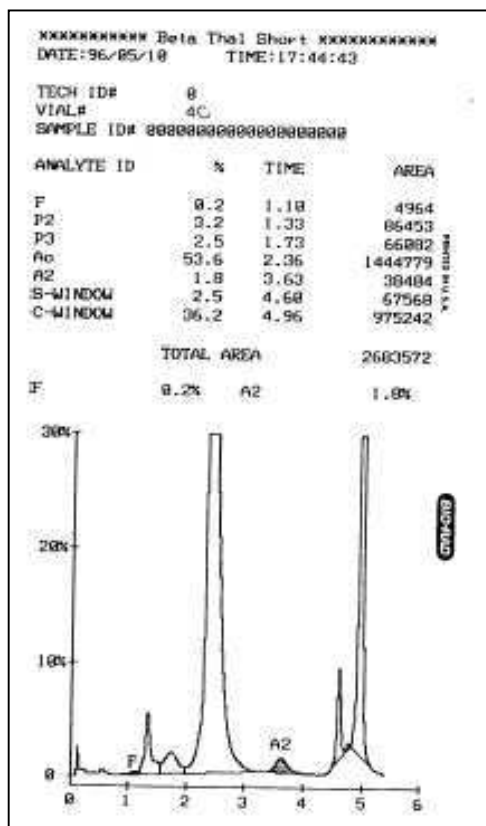
O equipamento utilizado foi o VARIANT-I (BIO-RAD, CA, USA) (Figura 8) com *kit* de análise específico para  $\beta$  talassemias e hemoglobinas variantes. O programa  $\beta$  THAL SHORT VARIANT é projetado para separação e determinação da porcentagem das áreas de hemoglobinas A2 e Fetal, e como auxiliar à identificação de hemoglobinas anormais no sangue total.

A HPLC, neste sistema, está associada à cromatografia de troca iônica em um sistema fechado, onde duas bombas de êmbolo duplo e uma mistura de tampões de diluição com controles de gradientes pré-programados passam através de uma coluna analítica. Um fotômetro de filtro de comprimento de onda duplo (415 e 690nm), monitora a eluição da hemoglobina na coluna, detectando as alterações de absorbância a 415 nm.

O filtro secundário corrige a linha de base para efeitos provocados pela mistura dos tampões com forças iônicas diferentes. As mudanças na absorbância são monitoradas e exibidas como um cromatograma da absorbância x tempo. Os dados de análise provenientes do detector são processados por um integrador embutido e impressos no relatório da amostra de acordo com o tempo de retenção. O tempo de retenção é o tempo transcorrido entre a injeção da amostra até o ápice do pico da hemoglobina. Cada hemoglobina tem um tempo de retenção característico. No final da análise da amostra, uma cópia do cromatograma e os dados do relatório são automaticamente impressos (Figura 8). Essa técnica permite a quantificação das frações da hemoglobina em uma amostra e a identificação do perfil de variantes.



A



B

Figura 8 - Detecção das hemoglobinas através da HPLC. A: Equipamento Variant-I (Bio-Rad) – HPLC. B: Cromatograma HbAC.

#### 5.10.4 Teste de solubilidade

Esse teste é fundamentado na insolubilidade da HbS no estado reduzido. Para o teste de solubilidade 50  $\mu\text{L}$  de sangue foram colocados em cada poço de uma placa de microtitulação, adicionando-se em seguida 200  $\mu\text{L}$  da solução redutora constituída de 10 mg de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (Ditionito de sódio) para cada mL da solução fosfato ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$  – 29,66 g;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 16,89 g; saponina – 1,25 g; 125 mL de água destilada). Após homogeneização, 20  $\mu\text{L}$  foram removidos e aplicados em papel filtro Whatman N° 6 (NAOUM, 1987). A leitura do teste foi feita visualmente, 1 a 2 minutos após a aplicação do hemolisado no papel de filtro (Figura 9). A presença da HbS confere ao papel de filtro a precipitação em forma de um botão (teste positivo) e a ausência da HbS, faz com que haja uma distribuição homogênea do sangue aplicado (teste negativo). O teste de solubilidade foi realizado nos usuários com mais de seis meses de idade.

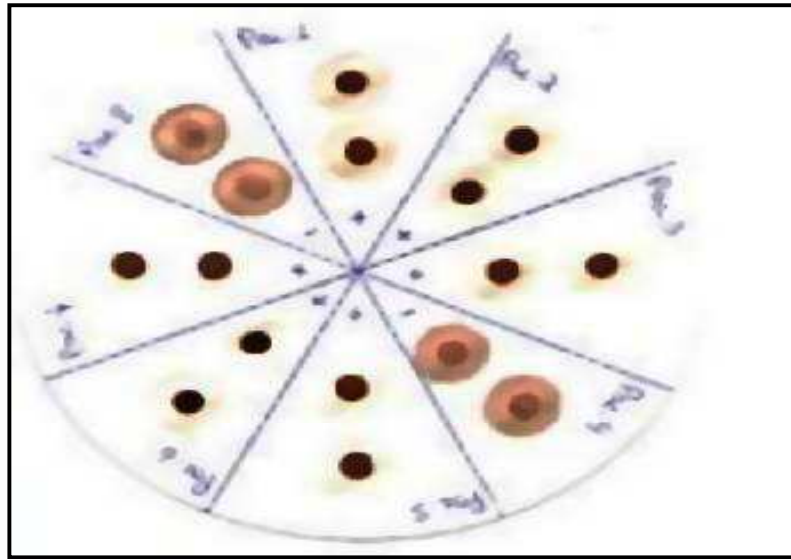


Figura 9 - Teste de solubilidade (Laboratório de Hemoglobinopatias da Fundação Hemope). Pac. 4 e 8= Ausência de HbS; Pac. 1,2,3,5,6,7= Presença de HbS.

## 5.10 Análise dos dados

Os dados foram armazenados em banco de dados criado com auxílio do pacote estatístico EPI-INFO 3.32. Para a avaliação da receptividade e eficiência de uma proposta de triagem familiar ampliada, foram analisados os seguintes indicadores adaptados de Teixeira e Ramalho (1994): i) proporção de receptividade dos exames, ii) índice de positividade das hemoglobinopatias nos familiares estudados, iii) percentagem de familiares com caso-índice que aceitaram realizar os exames, iv) média de indivíduos examinados a partir de cada caso-índice. O intervalo de confiança (IC) para a análise das prevalências apresentadas foi de 95% e calculado através da fórmula  $IC(95\%) = p \pm 1,96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$ , onde IC= intervalo de confiança,  $p$  = prevalência e  $n$  = população (grupo).

Para cada variável considerada (sexo, idade, idade reprodutiva, cor/raça), foram analisadas as razões de prevalência com relação à positividade para o gene HBB\*S com seus respectivos IC (95%) e nível de significância.

Foi realizado cálculo e teste de diferença de médias de familiares positivos por caso-índice do NR versus N1.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Dados epidemiológicos

Foram coletadas, de agosto de 2004 a junho de 2005, informações e amostras de sangue periférico de 463 membros familiares (MF) pertencentes a 21 casos-índice. Como descrito na metodologia, os casos-índice foram divididos em três grupos com a seguinte distribuição: 7 portadores de homozigose S, 8 portadores de dupla heterozigose, (sendo 5 portadores de HbSC e 3 HbS $\beta$ ), e 6 portadores de HbAS.

#### 6.1.1 Características demográficas dos indivíduos estudados

A idade dos casos 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 Figura 10 mostra a distribuição do perfil eletroforético definido por HPLC, na amostra do presente estudo. Chama a atenção a frequência de heterozigoto AS que foi de 23,1%. A Figura 11 apresenta a distribuição dos atributos raça/cor definidos pelo entrevistador relativas aos 463 familiares estudados. Como pode ser observado, predominou a raça negra.

Dos 463 familiares, 451 (97,4%) eram procedentes de zona urbana, sendo 169 (36,5%) da cidade de Recife, 250 (54%) de outros municípios da RMR, 43 (9,3%) da zona da mata e 1 (0,2%) de outro estado.

A distribuição quanto à escolaridade era a seguinte: 203 (44%) com nível elementar completo, 85 (18,3%) com nível médio completo, 2 (0,4%) com nível superior e 25 (5,4%) analfabetos. Dos 463, 30 (6,5%) não informaram a escolaridade e 118 eram menores, fora da idade escolar.



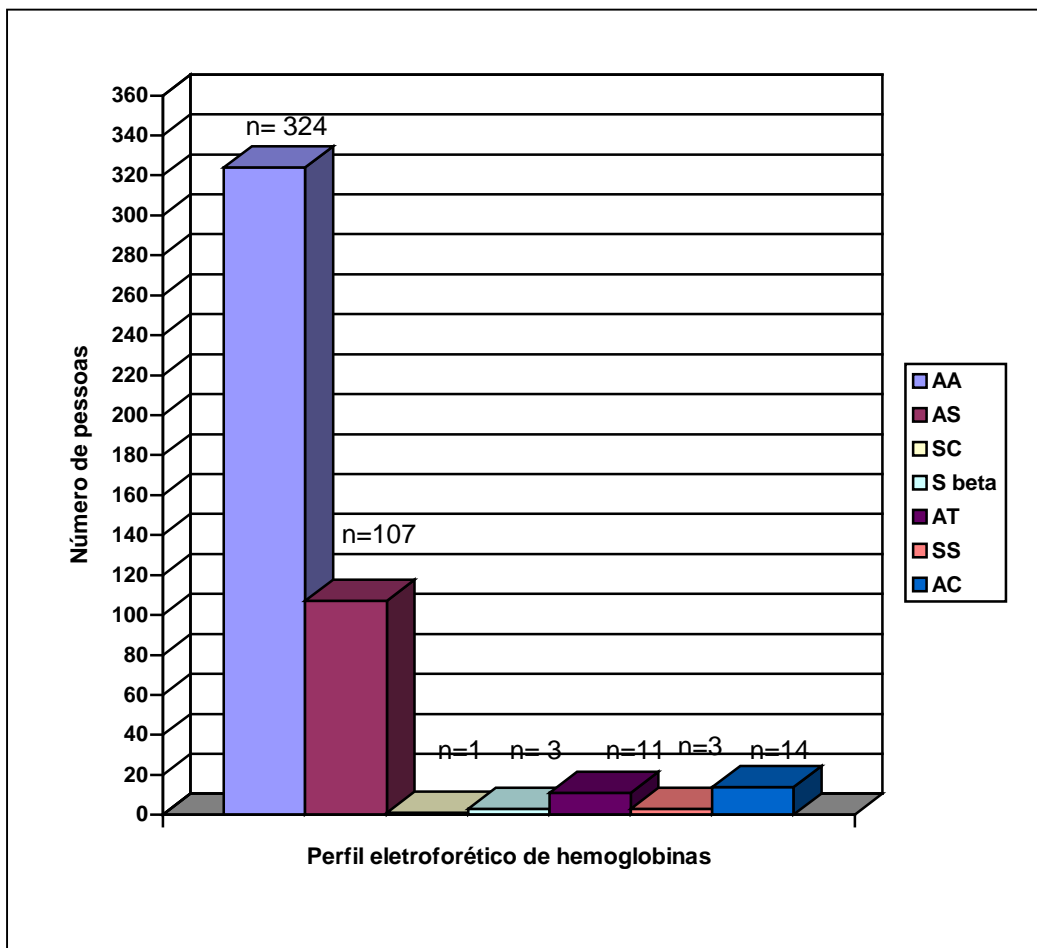


Figura 10 - Distribuição do perfil eletroforético de hemoglobinas definido por HPLC nos familiares de caso-índice. AA= Homozigoto A; AS= Heterozigoto AS; SC= Doença falciforme SC; S $\beta$ = doença falciforme S $\beta$  talassemia; AT: Heterozigoto A $\beta$  talassemia; SS= Anemia falciforme; AC= Heterozigoto AC.

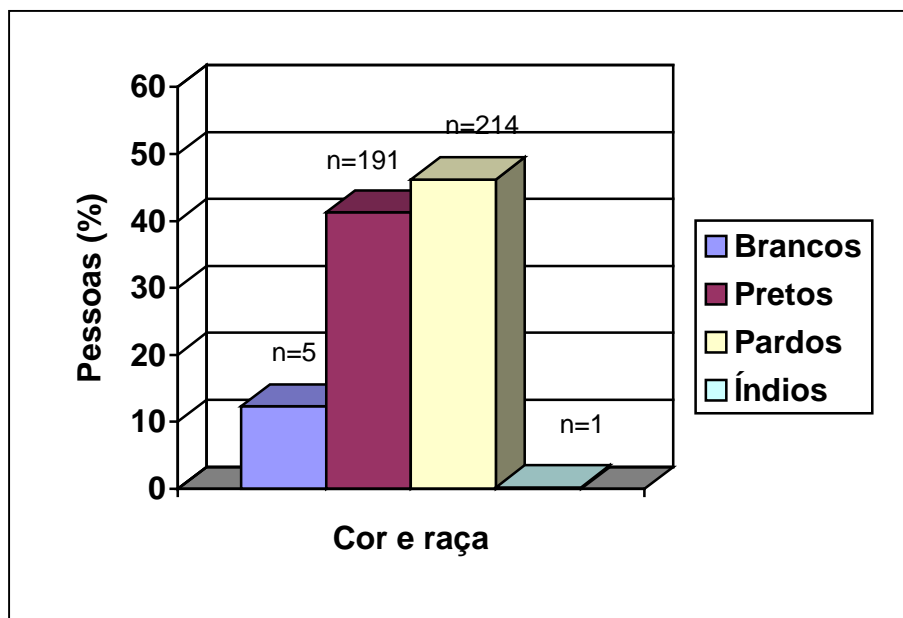


Figura 11 - Distribuição da cor ou raça definida pelo entrevistador.

### 6.1.2 Receptividade e aceitação do estudo pelos familiares

Após a apresentação e esclarecimento do projeto aos familiares, 508 pessoas dispuseram-se a participar do estudo. No entanto, destes, 463 (91%) efetivamente participaram do mesmo. Nos familiares estudados a partir dos casos-índice SS, SX e AS, os índices de aceitação do exame foram 80%, 101,5% e 92,3%, respectivamente. A Tabela 1 resume por grupo fenotípico de casos-índice, o quantitativo de pessoas esperadas, o de pessoas examinadas e a distribuição do gene HBB\*S em cada grupo. Quando comparada a proporção de indivíduos portadores do gene HBB\*S entre os grupos SS x AS, e SS x SX, observamos diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,006$  e  $p = 0,02$ ) entre eles . A média de indivíduos avaliados por caso-índice foi de 22 pessoas.

### 6.1.3 Conhecimento prévio sobre anemia falciforme

Quando interrogados se já conheciam ou tinham ouvido falar em anemia falciforme, 265 (81%) responderam que nunca haviam ouvido falar sobre o tema, 60 (18,3%), informaram que já conheciam o problema e 2 (0,61%) não souberam opinar.

### 6.1.4 Planejamento familiar após conhecimento do problema

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

Tabela 1 – Características dos familiares estudados, relativos aos casos-índice portadores de gene HBB\*S.

<b>Caso- índice</b>	<b>N</b>	<b>Familiares esperados</b>	<b>Familiares estudados</b>	<b>Indivíduos com gene HBB*S</b>	<b>Prevalência de indivíduos com gene HBB*S (%)</b>	<b>IC (95%)</b>
SS	7	200	160	53	33,1	25,8-40,4%
SX	8	195	198	40	20,2	14,6-25,8% *
AS	6	113	105	21	20	12,4-27,% **
Total	21	508	463	114	24,4	20,8-28,8%

\* $p = 0,006$

\*\* $p = 0,02$

IC= Intervalo de confiança

N= Número de caso-índice

Obs: Estes achados podem ser extrapolados apenas para os extratos, 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.

## 6.2 Presença do gene HBB\*S

O gene HBB\*S, avaliado por HPLC, esteve presente em 114 indivíduos. Desses, 66 eram do sexo feminino (57,9%) e 48 do sexo masculino (42,1%) (Tabela 2). Não houve diferença estatística na distribuição do gene HBB\*S entre os sexos ( $p= 0,23$ ).

Para fins de análise, a presença do gene HBB\*S foi considerada positiva após confirmação pela HPLC. Portanto, todas as associações da presença do gene em questão, levaram em consideração o resultado deste exame. Daqueles indivíduos portadores do gene HBB\*S, apenas 7 (sete) tinham como parceiros companheiros consangüíneos.

A Tabela 3 apresenta para cada caso-índice, o total de familiares examinados, com os respectivos fenótipos e freqüências de Hb variantes. Com objetivo de determinar a magnitude do incremento na identificação de portadores do gene HBB\*S no núcleo familiar reduzido, comparado com os núcleos ampliados de primeiro e segundo grau, os indivíduos foram distribuídos em 3 grupos: núcleo reduzido (NR), representado pelos pais e irmãos, o núcleo de primeiro grau (N1), representado pelos avós, tios e primos, e o núcleo de segundo grau (N2), representado pelos filhos dos primos de primeiro grau. A Tabela 4 apresenta a distribuição do gene HBB\*S nos núcleos familiares avaliados. Como pode ser observado, a prevalência de traço falciforme é maior no NR (69%), mas também elevada no N1 (22,8%). No N2, a prevalência aproxima-se daquela encontrada na população geral (4,9%). A média de portadores do gene HBB\*S nos 21 casos-índice estudados foi 1,90 (EPM=0,18) e 3,29 (EPM=0,51) nos grupos NR e N1, respectivamente (Tabela 3). Essa diferença foi significativa ( $p=0.017$ ). Esses resultados indicam, que um número significativo de indivíduos portadores de traço

falciforme seriam detectados com a ampliação do NR através da inclusão do N1. De fato, o NA1 resultou na detecção de 69 portadores adicionais (cerca de 172% de casos adicionais) (Tabelas 3 e 4).

A Tabela 5 mostra a distribuição do gene HBB\*S de acordo com a idade, considerando como ponto de corte a maioridade. O ponto de corte escolhido levou em consideração as questões que são levantadas quando se propõem testes de triagem para menores. Segundo a “American Academy of Pediatrics” (2000), os menores de idade podem não ser capazes de fornecer consentimento informado para realização de testes de triagem. Na amostra deste estudo, apesar de haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,04$ ), algumas questões foram abordadas na Discussão.

Para melhor avaliar a implicação da presença desse gene no grupo estudado, quando analisada a condição de possibilidade reprodutiva associada à idade, foi construída a Tabela 6. Considerou-se na faixa etária reprodutiva, aqueles indivíduos entre 14 e 45 anos de idade. Observou-se que, 53,3% da população estudada estava na faixa considerada reprodutiva ( $p=0,04$ ).

Na amostra avaliada, 49% das pessoas eram procedentes de Recife ou da RMR. A Tabela 7 mostra a distribuição de portadores do gene HBB\*S de acordo com a procedência.

Do ponto de vista da oportunidade para orientação genética, chama a atenção que 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 risco para síndromes falciformes ( $p=0,01$ ). A Tabela 8 informa a proporção de pessoas que já procriaram e sua associação com a presença do gene HBB\*S.

Tabela 2 - Distribuição do gene HBB\*S quanto ao sexo entre familiares de casos-índice.

<b>Gene</b>	<b>Positivo</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Negativo</b>	<b>Prevalência</b>	<b>RP</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>HBB*S</b>		<b>(%)</b>		<b>(%)</b>		
Masculino	48	42,1	123	35,2	1,00	-
Feminino	66	57,9	226	64,7	1,24	(0,90 ; 1,71)
Total	114	100,0	349	100,0	-	-

$\chi^2$  (com correção de Yates) = 1,45; g.l.= 1  $p= 0,23$

RP= razão de prevalência

Tabela 3 – Número de familiares estudados, fenótipos e frequência de HbS por caso-índice.

Caso Índice	Fenótipo	Familiares		Presença do gene HBB*S			Total
		Esperados	Examinados	NR	N1	N2	
1	SS	33	29	3	9	0	12
2	SC	37	37	1	2	0	3
3	SS	17	13	2	1	0	3
4	SS	39	36	2	7	1	10
5	SS	19	25	3	3	0	6
6	SS	32	27	2	5	0	7
7	SS	37	10	2	5	0	7
8	SS	23	20	3	5	0	8
9	Sβ	24	20	1	0	0	1
10	Sβ	23	21	2	4	1	7
11	SC	23	40	2	5	2	9
12	SC	18	19	1	2	0	3
13	SC	17	18	1	4	0	5
14	SC	25	13	2	2	0	4
15	Sβ	28	30	4	4	0	8
16	AS	20	22	1	0	0	1
17	AS	15	13	2	1	0	3
18	AS	15	12	1	3	0	4
19	AS	13	11	1	3	0	4
20	AS	20	20	2	0	0	2
21	AS	30	27	2	4	1	7
Total	-	508	463	40	69	5	114
$\bar{X}$	-	-	-	1,90	3,29	0,24	-



Tabela 4 - Prevalência do gene HBB\*S nos núcleos familiares estudados.

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

NR=núcleo reduzido

N1= núcleo de 1º grau

N2=Núcleo de 2º grau

NA=Núcleo ampliado

NA1=Núcleo ampliado de 1º grau

IC=Intervalo de confiança

Tabela 5 - Frequência de portadores do gene HBB\*S entre familiares de casos-índice considerando a faixa etária.

Idade	Gene HBB*S				Total	RP	IC (95%)
	Positivo	%	Negativo	%			
≥ 18anos	80	70,2	206	59,0	349	1,00	-
< 18 anos	34	29,8	143	41,0	114	1,46	(1,02 ; 2,08)
Total	114	100,0	349	100,0	463	-	-

$\chi^2$  (com correção de Yates) = 4,06; g.l.= 1  $p= 0,04$

RP= razão de prevalência

Tabela 6 - Presença do gene HBB\*S entre familiares de casos-índice considerando idade reprodutiva.

<b>Gene HBB*S</b>							
<b>Idade</b>							
<b>reprodutiva</b>	<b>Positivo</b>	<b>%</b>	<b>Negativo</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>RP</b>	<b>IC (95%)</b>
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	-	-

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

RP= razão de prevalência

Tabela 7 - Distribuição de portadores do gene HBB\*S entre familiares de casos-  
índice de acordo com a procedência.

<b>HBB*S</b>					
<b>Procedência</b>	<b>Negativo</b>	<b>%</b>	<b>Positivo</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>
Recife	124	73,3	45	26,6	169
RMR	194	77,6	56	22,4	250
Zona da Mata	30	69,8	13	30,2	43
Outro Estado	1	100,0	0	0	1
Total	349	-	114	-	463

RMR = Região Metropolitana do Recife

Tabela 8 - Proporção de pessoas que já procriaram e sua associação com a presença do gene HBB\*S.

Gene HBB*S							
Filhos	Positivo	%	Negativo	%	Total	RP	IC (95%)
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	-	-

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

RP= razão de prevalência

## 7. DISCUSSÃO

Muitos são os estudos no Brasil e no mundo que abordam as hemoglobinopatias, principalmente as síndromes falciformes, do ponto de vista de frequência e características clínicas (RAMALHO, 1985; STEINBERG & EMBURY, 1986; FALUSI & KULOZIK 1990; NAGEL & STEINBERG, 2001; ADEKILE, 2005). Apenas recentemente, aspectos relacionados à saúde pública nesse grupo populacional, têm sido enfatizados (BANDEIRA et al., 1999; RAMALHO et al., 1999; NIETERT et al., 2002; BRANDALISE et al., 2004).

Em 10 de maio de 1996 foi assinada pelo presidente da República a portaria MS N°951, criando o “Programa de Anemia Falciforme ”, que tinha como objetivo geral reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida das pessoas com doença falciforme, além de difundir informações relativas às síndromes falciformes. Esse programa tinha como um dos componentes a busca ativa de pessoas afetadas, a qual incluía o diagnóstico neonatal de todos os RN, após esclarecimento e consentimento livre do responsável legal. No entanto, não surtiu o efeito desejado mas funcionou como instrumento de pressão para iniciativas futuras.

Quase cinco anos depois, em decorrência da organização da sociedade civil e pela força da Portaria 822 GM/MS de 2001 (BRASIL, 2001), surgiu uma nova perspectiva quanto à abordagem do governo brasileiro para as doenças falciformes. A triagem neonatal para hemoglobinopatias era acrescentada às já existentes, isto é, à pesquisa de fenilcetonúria e ao hipotireoidismo congênito. O estado de Minas Gerais e a cidade de Campinas foram pioneiros no Brasil a implantarem essa avaliação no período neonatal (BRANDALISE, 2004).

Em Pernambuco, estudo realizado no IMIP sobre a prevalência do gene HBB\*S, revelou que 5,3% dos RN carregavam este gene (BANDEIRA, 1999). Em 2001, Araújo encontrou a prevalência do gene HBB\*S em 3,47% dos RN de quatro maternidades públicas do Recife. Estes dados mostram a importância da frequência desta característica genética na população de RN do Recife.

O estado de Pernambuco introduziu a Fase II da triagem neonatal, através da portaria GM/MS 452 de outubro de 2001 (BRASIL, 2001), dando início à implementação dessa rotina diagnóstica de maneira progressiva, a partir da 1ª GERES. O município do Recife, atento às reivindicações dos portadores de hemoglobinopatias e pela força exercida pelo controle social, instituiu o Programa de Anemia Falciforme através da Lei Nº 16635/2001 (PREFEITURA MUNICIPAL DO RECIFE, 2001). Por sua vez, o governo Federal estabeleceu o Programa de Atenção Integral às Hemoglobinopatias através da Portaria GM/MS 1018, de julho de 2005 (BRASIL, 2005).

Considerando a importância da anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil, a necessidade de dados que subsidiem as decisões sobre políticas de saúde nessa área e a escassez de informações sobre o estudo das famílias dos RN triados a partir de 2001 em Pernambuco, o presente trabalho buscou levantar elementos que deverão contribuir para um melhor entendimento sobre as síndromes falciformes do ponto de vista de sua distribuição familiar. Além disso, gera informações sobre a conveniência da ampliação da pesquisa do gene HBB\*S nos familiares de indivíduos sabidamente portadores dessas síndromes.

A partir dos 21 casos-índices selecionados, 508 familiares informaram estarem dispostos a realizarem os testes. Destes, 463 compareceram à coleta. Esse número correspondeu a 91% de aceitação. Em pesquisa publicada por Ramalho et al. (1999), a aceitação desse tipo de abordagem foi alta entre gestantes e doadores de sangue (100%) e menor entre os estudantes (54%). No presente estudo, esse índice foi considerado satisfatório, uma vez que o sucesso de programas comunitários direcionados ao diagnóstico de hemoglobinopatias está diretamente ligado à receptividade da comunidade a esses programas. Outro fato que chamou a atenção, foi que a receptividade de familiares, quando o caso-índice era heterozigoto AS, foi menor quando comparada aos demais, portadores de doença falciforme. Isso provavelmente deve-se ao fato de que naqueles não existe o contexto de doença, portanto como não estão a par do problema da disseminação genética, colocam-se à parte da problemática. É importante ressaltar, todavia, que a resposta dos familiares à convocação para o estudo, pode não ser a mesma quando da convocação de rotina em serviço de saúde. Isto é, as condições na pesquisa, nem sempre refletem as da vida real.

Durante o período de coleta de dados, 463 familiares foram examinados para avaliação da presença do gene HBB\**S*. A média de familiares por cada caso-índice foi de 22 indivíduos. Esse número foi compatível com o estudo piloto realizado no início da pesquisa, no entanto, em artigo semelhante, Al-Ahmed (2002) estudando famílias com elevado grau de consangüinidade no Paquistão, conseguiu examinar um número bem maior de pessoas. 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 essa diferença.



A positividade do gene HBB\*S entre os familiares examinados foi de 24,4% enquanto que o percentual encontrado por Al-Ahmed (2002) foi de 31,5%. Em nossa região não existe a cultura tribal de casamentos consangüíneos, o que pode explicar a menor freqüência do gene entre os familiares examinados, mas não menos importante. A mediana de idade dos familiares avaliados foi de 22 anos. Esse achado é relevante, pois indica que a maior parte da população estudada é jovem e encontra-se em idade reprodutiva. Esse dado deve ser considerado quando da implantação de programas de triagem para hemoglobinopatias. Vários estudos, versam sobre o melhor momento da realização desse tipo de rastreamento genético. Alguns advogam que sejam realizados na adolescência, outros no pré-natal. Alguns não recomendam a triagem de portadores na infância pois a eficácia do programa nessa fase é questionada. Conforme já ressaltado na Introdução, a “American Academy of Pediatrics” (2000) enfatiza que menores de idade podem não ser capazes de fornecer consentimento informado para realização de testes de triagem. Alega que algumas questões devem ser levadas em consideração na ocasião da realização desses rastreamentos justificando-os em menores: 1) Quando há necessidade de intervenção que venha trazer benefício imediato como prevenção de agravo ou retardo de alguma complicação que poderia ser identificada nos testes; 2) Quando eventualmente a realização do teste traga algum benefício para outro membro familiar e não traga, a princípio, nenhuma complicação para o menor em questão. Recomenda ainda, que os rastreamentos para fins de orientação reprodutiva ou por solicitação dos pais, devem ser retardados até que o menor tenha capacidade de fornecer o consentimento (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2000).

A distribuição genética das hemoglobinopatias não apresenta distinção entre sexos. Apesar de não ter havido diferença estatística quanto a distribuição do gene HBB\*S entre os sexos na amostra estudada, o sexo feminino compareceu em maior número. Isso pode ser explicado por serem as mulheres mais solícitas a esse tipo de abordagem e estarem mais preocupadas com a saúde individual e familiar do que os homens.

De acordo com dados do Censo 2000 (FIBGE, 2000), 45,3% da população brasileira, foi considerada como preta ou parda. Já na região Nordeste, este percentual foi de 70,1%, enquanto na nossa amostra este índice chegou a 87,5% quando o quesito raça/cor foi definido pelo entrevistador. Vários fatores podem explicar essa diferença, dentre eles, a condição sócio-econômica da população estudada, e a predominância do gene HBB\*S entre pretos e pardos. A etnia tem certa importância no contexto histórico da disseminação do gene HBB\*S, uma vez que essa mutação era freqüente nos negros vindos da África forçadamente trabalhar em terras brasileiras. O Nordeste do país e em particular o estado de Pernambuco absorveu um importante contingente de negros entre os séculos XVI e XVIII que vieram como mão de obra para os engenhos canavieiros. É bem sabido que em nosso país o grau de miscigenação elevado fez com que esse gene tivesse penetrado também nos considerados “brancos” (RAMALHO, et al. 2002)

Como o programa de triagem neonatal Fase II em Pernambuco teve sua implantação e interiorização graduais, a amostra deste estudo constituiu-se predominantemente dos casos-índice procedentes do Recife e região metropolitana. Segundo a coordenação do PTN/PE só em dezembro de 2005 todas as dez GERES do estado estavam cobertas com o programa. A predominância de pessoas de descendência africana na população desse estudo pode ter influenciado

positivamente na ocorrência do gene em questão. 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 das mesmas (WEATHERALL & CLEGG 2001; PANEPINTO et al., 2000; ASPINALL, 2003). Segundo Peckham (1998) os programas de triagem são justificáveis para determinadas condições consideradas problemas de saúde pública e para aqueles para as quais existam medidas terapêuticas ou de controle (RAMALHO et al., 2003).

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 (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2001).

Dos 114 portadores do gene HBB\*S, apenas 7 (6,1%) tinham companheiros consangüíneos. Apesar de não ser um número elevado quando comparado com trabalhos realizados em comunidades onde casamentos consangüíneos são freqüentes (Al-Ahmed, 2002), não deixa de ser relevante devido ao desconhecimento dessas pessoas sobre sua condição genética. Também chamou a atenção, o fato de que 81% da população estudada não tinha conhecimento sobre a anemia falciforme. No entanto, após explicação sobre o tema e orientação genética, informaram que caso fossem portadores do gene HBB\*S levariam esta informação em consideração quando da decisão sobre procriação. Esse dado pode ser considerado quando da implantação de programas comunitários que visem a este

tipo de abordagem. É necessário o envolvimento dos atores do sistema de atenção básica à saúde, especificamente agentes comunitários de saúde e médicos de família, no tocante à multiplicação do conhecimento sobre essas síndromes, uma vez que eles serão cada vez mais, os primeiros a terem contato com essas pessoas. Contudo, o sucesso desse tipo de programa é amplamente discutível e envolve questões éticas, sociais e religiosas. Questões como estigmatização no trabalho, dúvidas sobre paternidade ou problemas com seguros de saúde podem surgir quando do rastreamento de portadores (BANDEIRA et al., 2006).

Grande importância tem o nível de escolaridade, tanto para o esclarecimento de uma população, quanto para a introdução de medidas de controle de determinada condição genética. Na amostra de familiares analisada, encontramos que 44% possuíam apenas o ensino elementar. Esse dado deve ser interpretado levando em consideração o tipo de população em estudo e o nível sócio-econômico da mesma. Segundo dados do IBGE a partir da Pesquisa Mensal de Emprego, de abril de 1996 no Recife e região metropolitana (IBGE, 1996), era encontrada a seguinte distribuição de escolaridade entre uma população de 1.729.181 pessoas: não alfabetizados, 23,3%; somente alfabetizado, 8,7%; ensino elementar incompleto, 8,75%; elementar completo, 14,5%; médio, 13,1%; superior, 1,76%; mestrado ou doutorado, 0,09% e não declarado, 29,6%. Para a população nordestina, segundo dados do Censo 2000, a média de estudo das pessoas com 10 anos ou mais de idade é de 4,3 anos. Ainda, segundo o IBGE (2002) a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios mostrou que 47,63% da população da RMR apresentava escolaridade de 8 anos ou mais de estudo.

Ao analisarmos a presença do gene HBB\*S, procuramos identificar o incremento na prevalência desse gene em familiares de casos-índice com o objetivo

de gerar informações que pudessem contribuir para a proposta de ampliação da triagem em população de risco. Quando apresentada a distribuição de todas as variantes de hemoglobinas encontrada na amostra (Figura 10), nota-se que outras mutações como a presença de HbC ou do traço  $\beta$  talassêmico seguem a mesma tendência de disseminação genética e que o cruzamento desses indivíduos não deixa de ser preocupante. Nesse contexto, fica claro o direito que todos devem ter à informação de sua condição genética e usar essa informação da maneira que lhes for conveniente.

Para isso, foram trabalhados os familiares seguindo uma estratificação, a qual chamamos de núcleos: reduzido (NR), de primeiro grau (N1) e de segundo grau (N2). Os núcleos ampliados foram adicionados dos familiares de primeiro e segundo grau (NA), ou apenas de primeiro grau (NA1). Esses grupos encontram-se definidos na Metodologia. Encontramos prevalências do gene HBB\*S, tanto no núcleo reduzido quanto no de primeiro grau, muito mais elevadas do que na população geral em Pernambuco. No núcleo de segundo grau, a prevalência foi semelhante à da população geral. É importante notar que a ampliação do rastreamento para os familiares de primeiro grau resultou na detecção de 69 portadores de traço falciforme adicionais. Levando-se em conta que o rastreamento no NR detectou 40 indivíduos com o gene HBB\*S, o rastreamento no NA1 resultou em um incremento de 172%. Haja vista que a prevalência do gene HBB\*S no N2 foi semelhante à da população geral, não se justificaria a ampliação com a inclusão desse grupo. Esses dados devem ser levados em consideração quando do planejamento de programas de saúde dentro da linha de triagem de hemoglobinopatias, mais especificamente as síndromes falciformes.

Apesar de não ter sido objetivo da presente tese analisar custo/efetividade de maneira formal, algumas considerações sobre esse tema são importantes. No Hospital de Hematologia da Fundação HEMOPE, 60% das admissões na emergência são de pacientes portadores de doença falciforme. As principais causas dessas admissões são as crises vaso-oclusivas, as complicações respiratórias (infecções e síndrome torácica), e febre de causa desconhecida (FUNDAÇÃO HEMOPE, 2004). No ano de 2005, 80 menores de 18 anos foram internados na enfermaria de pediatria do Hospital Hemope, sendo 3 portadores de HbS $\beta$ , 1 HbSC e 76 HbSS. Através do faturamento estimado para o ano de 2005, a partir da emissão de laudos de AIH (Autorização de Internamento Hospitalar), verificou-se que a média de faturamento mensal previsto, sob o código de anemia hemolítica hereditária no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), foi em média de R\$ 7.904,68 (sete mil novecentos e quatro reais e sessenta e oito centavos) (Fundação HEMOPE, 2006). Isso correspondeu a 1,5% do faturamento total do hospital o qual é referência em hematologia no estado e apresenta em média 55 internamentos/mês nas diversas patologias hematológicas. Vale ressaltar que esses dados não incluem os internamentos por complicações infecciosas, pulmonares, neurológicas, entre outras, nesse grupo de pacientes. Infelizmente não foi possível obter dados relativos aos custos desses internamentos.

Para a realização da triagem familiar ampliada no presente trabalho, levantamos os custos para o SUS dos testes laboratoriais executados, observando que os valores constantes na Tabela SIA/SUS (Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS) para o hemograma, eletroforese de Hb em pH alcalino e HPLC é de R\$ 4,11, R\$ 5,00 e R\$ 7,48, respectivamente (BRASIL, 2006). É importante que estudos futuros abordando custo/benefício e custo/efetividade em

relação à triagem familiar ampliada sejam desenvolvidos para melhor direcionamento das políticas de saúde pública.

Nos primeiros cinco anos de funcionamento do ambulatório de triagem neonatal desse hospital, a taxa de mortalidade das crianças portadoras de doença falciforme foi de 2,2% (FUNDAÇÃO HEMOPE, 2006). Essa taxa reflete a importância do diagnóstico precoce e das medidas preventivas instituídas principalmente a penicilinoterapia profilática e o programa de imunização, pois em locais onde o diagnóstico é tardio, a mortalidade em menores de cinco anos pode chegar a 80% .

Em estudo realizado entre 2000 e 2002, onde foram analisados os internamentos de 9.349 pacientes com doença falciforme na Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, observou-se mediana de idade variando de 11 – 12 anos, com admissão freqüente pela emergência (65,6% a 90,8%) e com predominância de óbito entre adultos jovens (26,5 – 31,5 anos) (LOUREIRO & ROZENFELD, 2005).

Nos últimos anos, com a participação do controle social no tocante às hemoglobinopatias, várias ações têm sido realizadas e outras implementadas. Como exemplo, citamos a 11ª Conferência Nacional de Saúde onde no tópico “FINANCIAMENTO DA ATENÇÃO À SAÚDE NO BRASIL” já clamava pela elaboração de “planos de saúde” e “planos de investimentos” em todos os níveis de administração. Esses planos enfatizavam a necessidade de financiamento para todos os níveis de atenção à saúde assegurando integralidade das ações. Nessa conferência, tanto o diagnóstico quanto o tratamento da anemia falciforme foram citados (BRASIL, 2000).

Na Inglaterra, onde é permitida a interrupção da gestação, caso seja diagnosticado um feto portador de hemoglobinopatia, vários estudos demonstram que a triagem pré-natal é auto-financeável e apresenta custo/efetividade menor em relação aos custos da detecção de um feto doente, ou da interrupção da gestação (CRONIN et al., 2000). De acordo com Kmietowicz (2006), ao final deste ano na Inglaterra, será oferecida para todas as gestantes, a triagem para o gene HBB\*S de maneira universal.

Informativo da OMS baseado em estudos no Reino Unido indica que os custos laboratoriais representam menos de um terço do custo total de um programa, que inclui tubos ou filtros de papel para a coleta das amostras, transporte, materiais informativos e educativos, aconselhamento genético e acompanhamento das crianças (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1994). Vários autores justificam o “screening” universal dos RN alegando que uma vida salva não tem preço, mas outros assumem que o custo-benefício é amplamente justificável principalmente em regiões de alta prevalência para as síndromes falciformes (JOINER, 2000). Bilenker et al. (1998), mostram através de estudo realizado com 56 crianças portadoras de doença falciforme, (modelo que serviu de base para outras doenças crônicas), que esses pacientes custam 8,8 vezes mais ao sistema de saúde quando comparados a outros pacientes sem doença crônica. Nesse estudo, cada paciente portador de doença falciforme custou cerca de \$ 8.221,00 no ano de 1993, quando comparado a \$ 938,00 gastos por pacientes sem doença falciforme.

De relevância também, é que a presença do gene HBB\*S foi maior entre os maiores de 18 anos e em idade reprodutiva, o que pode servir de ponto de corte quando da criação de programas de orientação genética. Esse achado deve ser



interpretado com cautela pois as seguintes considerações devem ser feitas para explicar esse fato: a) pode ter ocorrido devido a um viés de seleção na amostra; b) menor número de indivíduos abaixo de 18 anos na amostra selecionada. O menor número de indivíduos menores de 18 anos, portadores do gene HBB\*S, pode ser explicado pelo melhor planejamento familiar que vem reduzindo o número de filhos entre as famílias brasileiras em decorrência da melhoria nas informações e acesso aos programas de planejamento familiar. As questões éticas e sociais são melhor debatidas quando não envolvem crianças e adolescentes. Também foi observado que entre os portadores do gene HBB\*S, 80% já haviam tido filhos, portanto já haviam sido expostos ao risco de um cruzamento genético com um parceiro ou parceira também portadores dessa ou de outra alteração das hemoglobinas.

## 8. CONCLUSÕES

1. A mediana de idade dos familiares carreando o gene HBB\*S foi de 22 anos, portanto em idade reprodutiva, indicando que esse dado deve ser considerado quando da implantação de programas de triagem para hemoglobinopatias.
2. A presença do gene HBB\*S não apresentou diferenças entre homens e mulheres concordando com dados encontrados na literatura.
3. Dos portadores do gene HBB\*S, 6,1% tinham companheiros consangüíneos, podendo indicar o desconhecimento dessas pessoas sobre sua condição genética.
4. A presença do gene HBB\*S foi maior entre os maiores de 18 anos e em idade reprodutiva, sugerindo que esses dados podem servir de ponto de corte quando da criação de programas de orientação genética.
5. O índice de aceitação dos familiares (91%) em realizar os testes foi considerado satisfatório e comprova que o sucesso dos programas comunitários direcionados ao diagnóstico de hemoglobinopatias está ligado à receptividade da comunidade a esses programas.
6. A receptividade de familiares quando o caso índice era heterozigoto AS, foi menor em relação aos portadores de doença falciforme indicando que, como naqueles indivíduos não existe o contexto doença, eles não têm conhecimento do problema da disseminação genética e colocam-se à parte da problemática.
7. Foram encontradas prevalências do gene HBB\*S, mais elevadas do que na população geral em Pernambuco, tanto no núcleo reduzido quanto no de primeiro grau. No de segundo grau a prevalência foi semelhante à da

população geral. Com base nos nossos resultados propomos a ampliação do rastreamento com a inclusão do NA1 (ver Recomendações, para outros detalhes).

## 9 RECOMENDAÇÕES

Os resultados obtidos no presente trabalho permitem as seguintes recomendações:

- 1) A triagem para hemoglobinopatias deve permanecer de maneira universal no estado de Pernambuco. Para isso, é necessário que tanto o governo estadual quanto os municipais criem seus programas de atenção às síndromes falciformes para que sejam garantidas as ações relacionadas a medidas que visem à redução da morbimortalidade nesse grupo de pessoas.
- 2) A triagem familiar ampliada, quando o propósito é detectar portadores de síndromes falciformes deve ser estendida para os familiares até o primeiro grau. A discussão sobre a melhor idade para esta triagem, se na infância, adolescência ou no pré-natal deve ser fomentada no âmbito da saúde pública.
- 3) É recomendável que ações educativas sobre as síndromes falciformes ocorram de forma sistemática em Pernambuco. Os programas devem abordar a importância das rotinas diagnósticas e das medidas terapêuticas, até a necessidade da triagem e do aconselhamento genético quando solicitada por um familiar.
- 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 eles serão cada vez mais, os primeiros a terem contato com essas famílias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADJAYE, N.; BAIN, B. J.; STEER, P. Prediction and diagnosis of sickling disorders in neonates. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 64, p. 39-43, 1989.

ADEKILE, A. D. Mild phenotype sickle cell disease: molecular basis clinical presentation and management recommendations. **Current Paediatrics**, London, v. 15, p. 17-61, 2005.

ADEWMGI, J. O. Morbidity of sickle cell disease in early childhood. **Journal of Tropical Pediatrics**, London, v. 34, n. 2, p. 93, 1988.

Al-AHMED, S. et al. Screening extended families for genetic hemoglobin disorders in Pakistan. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 347, n. 15, p. 1162-1168, 2002.

ALVARES FILHO, F. et al. Variabilidade polimórfica de hemoglobinas humanas anormais em indivíduos das cidades de Barretos e Colina, São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Patologia Clínica**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 32-39, 1988.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Genetics. Health supervision for children with sickle cell diseases and their families. **Pediatrics**, Evanston, v. 98, n. 3, p. 467-472, 1996.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Ethical issues with genetic testing in pediatrics. **Pediatrics**, Evanston, v. 107, p. 1451-1454, 2001.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Genetics. Molecular genetic testing in pediatric practice: a subject review. **Pediatrics**, Evanston, v.106, n. 6, p. 1494-1497, 2000.

ARAÚJO, F. A. R. **Ocorrência de Hemoglobinas Variantes detectadas por HPLC em Recém-nascidos de Maternidades Públicas do Recife – PE**. 2001. Monografia (Curso de Especialização em Patologia Clínica) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco, Recife, 2001.

ASPINALL, P. The use of ethnicity to identify the population at risk in pre-operative sickle cell screening. **Anaesthesia (Lond.)**, Londres, v. 58, n. 11, p. 1121-1123, 2003.

BAILL, I. C.; WITTER, F. R. Sickle trait and its association with birthweight and urinary tract infections in pregnancy. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, Limerick, v. 33, p. 19-21, 1990.

BALLAS, S.; PARK, D. Newborn screening for sickle cell disease. **Journal of Pediatric Hematology and Oncology**, London, v. 18, n. 4. p. 418, 1996.

BANDEIRA, F. M. G. C. et al. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina "S" detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 3, p. 167-171, 1999.

BANDEIRA, F. M. G. C. Síndromes falciformes: anemia falciforme e doença falciforme. In: FIGUEIRA, Fernando. **Pediatria do IMIP**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 877-882.

BANDEIRA, F.M.G.; GOMES, Y.M.; ABATH, F.G.C. Saúde pública na era da medicina genômica: rastreamentos genéticos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 6, n. 1, 2006 (no prelo.)

BARBEDO, M. M. R.; MC CURDY, P. R. Red cell life span in sickle cell trait. **Acta Hematologica**, Basel, v. 51, p. 339-343, 1974.

BARRET-CONNOR, E. Pneumonia and pulmonary infarction in sickle cell anemia. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 224, n. 7, p. 977-1000, 1973.

BEET, E. A. The genetics of the sickle cell trait in a Bantu tribe. **Annals Eugenics**, London, v. 14, p. 279-282, 1949.

BILENKER, J. H. et al. The cost of children with sickle cell anemia: preparing for managed care. **Journal of Pediatric Hematology and Oncology**, New York, v. 20, p. 528-533, 1998.

BOWMAN, J. E. Invited editorial: prenatal screening for hemoglobinopathies. **American Journal of Human Genetics**, Chicago, v. 48, p. 433-438, 1991.

BRANDALISE, S. et al. Newborn screening for sickle cell disease in Brasil: the Campinas experience. **Clinical and Laboratory Haematology**, London, v. 26, p. 15-19, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informação e Informática do SUS. **Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC**. Brasília, 2003. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvPE.def>>. Acesso em: 9 fev. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Financiamento da atenção à saúde no Brasil. In: CONFERÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE, 11., 2000, Brasília. **Relatório final**. Brasília, 2000. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cns/11Conferencia/relatorio/FINANCIAMENTO%20DA%20ATENCAO.htm>>. Acesso em: 8 mar. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Triagem neonatal**: manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 2. ed. ampl. Brasília, 2004. p. 127.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 822/GM de 06 de junho de 2001**. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822htm>>. Acesso em: 18 fev. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tabela de procedimentos do SIA/SIH – SUS, 2006**. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/Decas/tabelasia.sih.htm?>>. Acesso em: 18 fev. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS nº 452, de 18 de outubro de 2001**. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/PT-452.htm>>. Acesso em: 18 fev. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1018 de julho de 2005. **Diário Oficial [da Republica Federativa do Brasil]**, Brasília, DF, n. 126, 4 jul. 2005.

BRITTENHAM, G. M.; SCHECHTER, A.N.; NOGUCHI, C.T. Hemoglobin "S" Polymerization: Primary determinant of the hemolytic and clinical severity of the sickling syndromes. **Blood**, New York, v. 65, p. 183-189, 1985.

BUNN, H. F.; FORGET, B. G. ( Ed.). **Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1986.

CRONIN, E. K. et al. Organisation and cost-effectiveness of antenatal haemoglobinopathy screening and follow up in a community based programme. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, London, v. 107, p. 486-491, 2000.

DEL VILLAR, L.; BORJAS, L. La hemoglobinopatia S en la Isla de Toas: es un problema genetico de salud publica? **Investigation Clínica**, Maracaibo, v. 27, n. 1, p. 5-14, 1986.

DIGGS, L. W.; AHMANN, C. F.; BIBB, J. The incidence and significance of the sickle cell trait. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 7, p. 769-772, 1933.

EATON, W.; HOFRICHTER, J. Sickle Hemoglobin Polymerization. In: EMBURY, S. et al. **Sickle cell disease: basic principles and clinical practice**. Philadelphia: Lippincot - Raven, 1996. p. 53-87.

EL MOUZAN, M. I.; AL AWAMY, B. H.; AL TORKI, M. T. Clinical features of sickle cell disease in Easter Saudi Arab children. **Journal of Pediatric Hematology and Oncology**, New York, v. 12, n. 1, p. 51-55, 1990.

EMMEL, V. E. A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with enlogated sickle shaped red blood corpuscles. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 20, p. 586-591, 1917.

FALUSI, A.G., KULOZIK, A.E. Relationship of foetal haemoglobin levels and  $\beta^S$  haplotypes in homozygous sickle cell disease. **European Journal of Haematology**, London, v. 45, p.1-4, 1990.

FOSTER, K. Et al. Cord blood screening for sickle hemoglobin: evidence against a female preponderance of Hb S. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 98, n. 1, p. 79-81, 1981.

FUNDAÇÃO HEMOPE. Diretoria de Hematologia, Supervisão do Hospital Dia. **Relatório Técnico**, 2004.

FUNDAÇÃO HEMOPE. Programa de apoio a entrada de dados da AIH. Estimativa de Faturamento. **Relatório Técnico**, 2006

GALÉS,C.; GALACTÉROS, F. Analyse économique du dépistage néonatal de la drépanocytose en France. **Revue d' Epidemiologie et de Santé Publique**, Paris, v. 42, p. 478-492, 1994.

GALIZA-NETO, G.C.; PITOMBEIRA, M.S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia Médica e Laboratório**, v. 39, n. 1, p. 51-56, 2003.

GASTON, M.H.; VERTER, J.I.; WOODS, G. Prophylaxis with oral penicilin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 314, p. 1593-1599, 1986.

GRANDA, H. et al. Cuban programme for prevention of sickle cell disease. **Lancet**, London, v. 337, p. 152- 153, 1991.

GROVER, R. Program effects on decreasing morbidity and mortality. Newborn screening in New York City. **Pediatrics**, Evanston, v. 83, n. 5, pt. 2, p. 819-822, 1989.

GROVER, R. et al. Newborn screening for hemoglobinopathies: the benefit beyond the target. **American Journal of Public Health**, Washington, v. 76, n. 10, p. 1263-1267, 1986.

GUTIÉRREZ, M.J. Detección neonatal de falcémia. Implementación de un programa piloto en la República Dominicana. **Archivos Dominios de Pediatría**, Santo Domingo, v. 28, n. 1, p. 19-23, 1992.



HAHN, E.V.; GILLEPSIE, E.B. Sickle cell anemia: report of a case gratly improved by splenectomy; experimental study of sickle cell formation. **Archives of Interna Medicine**, Chicago, v. 39, p. 233-254, 1927.

HARPER, P.S. Insurance and genetic testing. **Lancet**, London, v. 341, p. 224-227, 1993.

HERRICK, J. Peculiar enlogated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Archives of Interna Medicine**, Chicago, v. 6, p. 517-521, 1910.

IBARRA, H.G. et al. Programa de prevencion de la anemia por hematies falciformes en ciudad de la Habana. **Revista Cubana de Pediatria**, La Habana, v. 6, n. 58, p. 679-683, 1986.

IBGE. Censo Demográfico 2000: **Características da População e dos Domicílios: Resultados do universo**. Disponível em site <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/default.shtm>. Acesso em: 07/03/2006.

IBGE. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios**, 2002. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2002/b02.def> Acesso em 07/03/2006.

IBGE. **Pesquisa Mensal de empregos**. Tema Trabalho. 2002.

JANERICH, D.T. et al. Age trends in the prevalence of the sickle cell trait. **Health Services Reports**, Rockville, v. 88, p. 804-807, 1973.

JOHNSON, C.S.; VERDEGEM, T.D. Pulmonary complications of sickle cell disease. **Seminars in Respiratory Medicine**, v. 9, p. 287-296, 1988.

JOINER, C.H. Universal newborn screening for hemoglobinopathies. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 13, p. 145-146, 2000.

JONES, S. et al. Acceptability of antenatal diagnosis for sickle cell disease among Jamaican mothers and female patients. **The West Indian Medical Journal**, Kingston, v. 37, p. 12 - 15, 1988.

KARAYALCIN, G. Sickle cell anemia in the neonatal period. **Southern Mededical Journal**, Brimingham, v. 72, n. 4, p. 492-493, 1979.

KMIETOWICZ, Z. Sickle cell screening makes genetic counseling everybody's business. **British Medical Journal**, London, v. 332, p. 570-573, 2006.

KRAMER, M.S.; ROOKS, Y.; PEARSON, H.A. Pre – and postnatal growth and development in sickle cell anemia. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 96, p. 857-860, 1980.

KRAMER, M.S.; ROOKS, Y.; PEARSON, H.A. Growth and development in children with sickle cell trait: a prospective study of matched pairs. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 299, p. 686- 689, 1978a.

KRAMER, M.S.; ROOKS, Y.; PEARSON, H.A. Cord blood screening for sickle hemoglobinopathies: evidence for a female preponderance of Hb S. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 93, p. 998-1004, 1978b.

LEE, A. et al. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. **British Medical Journal**, London, v. 311, p. 1600-1602, 1995.

LOBEL, J.S. et al. Value of screening umbilical cord blood for hemoglobinopathy. **Pediatrics**, Evanston, v. 83, n. 5, pt. 2, p. 823-826, 1989.

LOUREIRO, M.M., ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 6, p. 943-949, 2005.

MC INTOSH, S. et al. Fever in young children with sickle cell disease. **The Journal of Pediatrics** St. Louis, v. 96, n. 2, p. 199-204, 1980.

MILNE, R.I.G. Assessment of care of children with sickle cell disease: implications for neonatal screening programmes. **British Medical Journal**, London, v. 300, p. 371-374, 1990.

NAGEL, R.L., STEINBERG, M.H. Genetics of the  $\beta^S$  gene: origins, genetic epidemiology, and epistasis in sickle cell anemia. In: **Disorders of hemoglobin – genetics, pathophysiology, and management**, Steinberg, M.H., Forget, B.G., Higgs, D.R., Nagel, R.L., Cambridge University Press: NY, USA, 2001, p. 711-755.

NAGEL, R. Origins and dispersion of sickle gene. In: EMBURY, S.; Hebbel, R.; MOHANDAS, N.; STEINBERG, S. **Sickle cell disease. Basic principles and clinical practice**. Philadelphia: Lippincott – Raven, 1996. p. 353-380.

NAOUM, P.C. Ed. **Diagnóstico das Hemoglobinopatias**. São Paulo, Ed. Sarvier, 1987, 242 p.

NAOUM, P.C. Ed. **Hemoglobinopatias e Talassemias**. São Paulo: Ed. Sarvier, 1997, 171p.

NAYLOR, E.W. Recent Developments in Neonatal Screening. **Seminars in Perinatology**, Philadelphia, v. 9, p. 232-249, 1985.

NEEL, J.V. The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease. **Medicine**, Baltimore, v. 26, p. 115-123, 1947.

NIETERT, P.J.; SILVESTEIN, M.D.; ABOUD, M.R. Sick cell anemia. Epidemiology and cost of illness. **Pharmacoeconomics**, v. 20; nº 6, p. 358-366, 2002.

NUSSBAUN, R.L. et al. Newborn screening for sickling hemoglobinopathies. **American Journal of Diseases of Children**, Chicago, v. 138, p. 44-48, 1984.

OKONOFUA, F.E; ODUTAYO, R.; ONWUDIEGWU, U. Maternal sickle cell trait is not a cause of low birth weight in Nigerian neonates. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, Limerick, v. 32, n. 4, p. 331-333, 1990.

PAIVA E SILVA, R.B.; RAMALHO, A.S.; CASSORIA, R.M.S. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 27, nº 1, p. 54-58, 1993.

PANEPINTO, J.A. et al. Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 136, n. 2, p. 145-146, 2000.

PANTALEÃO, S.M. et al. Triagem de hemoglobinopatias estruturais em recém-nascidos de João Pessoa – PB. **Revista Brasileira de Patologia Clínica**, Rio de Janeiro, v. 29, nº 1, p. 8-13, 1993.

PAULING, L.; ITANO, H.A, SINGER, S. J. Sick cell anemia, molecular disease. **Science**, Washington, v. 110, p. 543-549, 1949.

PEARSON, H.A. Prevention of pneumococcal disease in sickle cell anemia. **The Journal of Pediatrics** St. Louis, v. 129, nº 6, p. 788-789, 1996.

PECKHAM, C.S.; DEZATEUX, C. Issues underlying the evaluation of screening programmes. **British Medical Bulletin**, v. 54, nº 4, p. 767-778, 1998.

PERES, M.J. et al. Rastreio neonatal de hemoglobinopatias numa população residente em Portugal. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 9, p. 135-139, 1996.

PETROU, M. et al. Long term effect of prospective detection of high genetic risk on couples`reproductive life: data for thalassaemia. **Prenatal Diagnosis**, 20:469-474, 2000.

PINHEIRO,V.R. (Coord.). Triagem neonatal para a doença falciforme na cidade de Campinas. s.d.: s.n. (mimeogr.)

POWARS, D. Natural history of sickle cell disease: the first 10 years. **Seminars in Hematology**, New York, v. 12, p. 267-287, 1975.

POWARS, D. et al. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. **Medicine**, Baltimore, v. 67, nº 1, p. 66-76, 1988.

POWARS, D. Sickle cell anemia and major organ failure. **Hemoglobin**, New York, v. 14, nº 6, p. 573-598, 1990.

POWARS, D.; CHAN, L.S.; SCHROEDER, W.A. The variable expression of sickle cell disease is genetically determined. **Seminars in Hematology**, New York, v. 27, n. 4, p. 330-376, 1990.

POWARS, D. Natural history of disease: The first two decades. In : EMBURY, S.; HEBBEL, R.; MOHANDAS, N.; STEINBERG, M. **Sickle cell disease. Basic principles and clinical practice**. Philadelphia: Lippincott – Raven, 1996. p. 395-412.

POWARS, D. et al. Pneumococcal septicemia in children with sickle cell anemia. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 245, n. 18, p. 1839-1842, 1981.

PREFEITURA MUNICIPAL DO RECIFE. Lei Nº 16.635 de 21 de março de 2001. **Cadernos do Poder Executivo**, Edição 33, 2001.

Prefeitura Municipal de Campinas, **Programa de Triagem Neo-Natal para Anemia Falciforme**, 1997. Disponível em: [http://www.campinas.sp.gov.br/saude/programas/anemia\\_falciforme/nota\\_tecnica.htm](http://www.campinas.sp.gov.br/saude/programas/anemia_falciforme/nota_tecnica.htm). Acesso em 18/02/2006.

RAMALHO, A.S. Talassemia minor, traço falciforme e deficiência de G6PD: dados de prevalência e de morbidade na região de Campinas, SP. **Boletim da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 134, p. 133-136, 1985.

RAMALHO, A.S. Ed. **As hemoglobinopatias hereditárias. Um problema de saúde pública no Brasil**. Ribeirão Preto: Ed. Soc. Bras. Genética, 1986.

RAMALHO, A.S. et al. Hemoglobina S em recém-nascidos brasileiros. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 41, p. 9-10, 1976.

RAMALHO, A.S., MAGNA, L.A., PAIVA-E-SILVA, R.B. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, p. 1195-1199, 2003.

RAMALHO, A.S. Hemoglobin screening: response of a Brazilian community to optional programs. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, nº 3, p. 591-595, 1999.

RAMALHO, A.S.; MAGNA, L.A.; PAIVA-E-SILVA R.B. A Portaria MS nº 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 24, n. 4, p. 244-250, 2002.

ROCHA, H.L.G. **Anemia Falciforme**. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Rubio Ltda. 2004, 271p.

ROOPNARINESINGH, S.; RAMSEWAK, S. Decreased birthweight and femur length in fetuses of patients with sickle cell trait. **Obstetrics and Gynecology, Hagerstown**, v. 68, p. 46-48, 1986.

ROWLEY, P.T.; HUNTZINGER, D.J. Newborn sickle cell screening: benefits and burdens realized. **American Journal of Disease in Children**, Chicago, v. 137, p. 341-345, 1983.

RUIZ, M.A. Síndromes Falcêmicas. **Boletim da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 132, p. 47-51, 1985.

RUIZ, M.A.; GUERRA, C.C.; NAOUM, P.C. Detecção de hemoglobinas anormais em sangue de cordão de recém-nascidos na cidade de Santos, SP, através de eletroforese em gel de ágar amido. **Boletim da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 137, p. 8-13, 1986.

SALZANO, F.M.; TONDO, C.V. Incidence, effects and management of sickle cell disease in Brazil. **The American Journal of Pediatric Hematology and Oncology**, New York, v. 7, n. 3, p. 240-244, 1985.

SCHARPSTEEN, J.R. et al. Multisystem damage associated with tricorporal priapism in sickle cell disease. **American Journal of Medicine**, New York, 94:289-294, 1993.

SCHOEN, E. Comparing prenatal and neonatal diagnosis of hemoglobinopathies. **Pediatrics**, Evanston, v. 92, n. 3, p. 354-357, 1993.

SEARS, D.A. The morbidity of sickle cell trait. A review of literature. **American Journal of Medicine**, New York, v. 64, p. 1021-1036, 1978.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO. **SES conclui implantação do Teste do Pezinho em todas as GERES**. Disponível em: <http://www.saude.pe.gov.br:8080/notitia/leitura/index.html>. Acesso em: 07/03/2005.

SERJEANT, G.R. Ed. **Sickle cell disease**. Oxford: Oxford University Press, 1985.

SERJEANT, B.E. Screening cord bloods for detection of sickle cell disease in Jamaica. **Clinical Chemistry**, New York, v. 20, p. 666-669, 1974.

SILVA, L.M. et al. Estudos de hemoglobinas humanas na população de Recife. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 36, supl., p. 851, 1984.

SILVA, P.A.M. **Triagem neo-natal: “triagem do pezinho”: impacto nos atendimentos dos recém-nascidos nos ambulatórios de egressos em quatro unidades de saúde da cidade do Recife**. Dissertação de Mestrado em Medicina Interna, Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco, 2002, 77 p.

SHAFER, F.E. et al. Newborn screening for sickle cell disease: 4 years of experience from California's newborn screening program. **The American Journal of Pediatric Hematology and Oncology**, New York, v. 18, nº 1, p. 36-41, 1996.

SPRINKLE, R.H.; HYNES, D.M.; KONRAD, T.R. Is universal hemoglobinopathy screening cost effective? **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, Chicago, v. 148, p. 461-469, 1994.

STEINBERG MH, EMBURY SH.  $\alpha$ -Thalassemia in blacks: Genetic and clinical aspects and interactions with the sickle hemoglobin gene. **Blood**, New York, v 68, p. 985-990, 1986.

STEINBERG, M.H. Predicting clinical severity in sickle cell anemia. **British Journal of Haematology**, London, 129:465-481, 2005.

STEVENS, M.G.C.; PADWICK, M; SERJEANT, G.R. Observations on the natural history of dactylitis in homozygous sickle cell disease. **Clinical Pediatrics**, Philadelphia, v. 20, n. 5, p. 311-317, 1981.

TEIXEIRA, R.C. RAMALHO, A.S. Genetics and public health : response of Brazilian population to an optimal hemoglobinopathy program. **Revista Brasileira de Genética, São Paulo**, v. 17, p. 435-438, 1994.

VICHINSKY, E.; HURST, D.; EARLES, A.; KELMAN, K.; LUBIN, B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. **Pediatrics**, Evanston, v. 81, n. 6, p. 749-755, 1988.

WASSERMAN, A.L. et al. Subtle neuropsychological deficits in children with sickle cell disease. **The American Journal of Pediatric Hematology and Oncology**, New York, v. 13, p. 14-20, 1991.

WEATHERALL, D.J., CLEGG, J.B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, p. 704-712, 2001.

WINTROBE, M.M. et al. **Hematologia clínica**. Vol 1, Editora Manole, SP, 1998.

WONKE, B.; DAVIES, S. Recent developments in the clinical management of pediatric hemoglobinopathies. **Current Opinion in Pediatrics**, Philadelphia, v. 3, p. 95-98, 1991.

WHO. Hereditary Diseases programme. **Guidelines for the control of haemoglobin disorders**. Geneva, 1994, 89p.

ZAGO, M.A.; COSTA, F.F.; FREITAS, T.C.; BOTUURA, C. Clinical, hematological and genetic features of sickle cell anemia and sickle cell -  $\beta$  thalassemia in a Brazilian population. **Clinical Genetics**, Copenhagen, v. 18, p. 54-64, 1980.

## **ANEXOS**



**ANEXO 1****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Resolução 196/96

**Projeto:** Triagem familiar ampliada para o gene da Hemoglobina S

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, aceito participar desse estudo, cujo objetivo é identificar familiares afetados com o gene da hemoglobina S (HbS) a partir de casos índices (portadores de Doença Falciforme) diagnosticados através do Programa de Triagem Neonatal do estado de PE (PTN-PE), com vistas a aprimorar e ampliar o diagnóstico desta alteração genética e permitir a implementação da mesma para este grupo de pessoas.

Fui informado que eu, como participante deste estudo, terei meu sangue e/ou de meu filho(a) coletado por punção venosa no antebraço, para o eritrograma, eletroforese de hemoglobinas, biologia molecular para o gene S, C e mutações talassêmicas além do teste de solubilidade. Este material será utilizado no estudo acima referido. Todo procedimento para coleta de sangue será realizado com material estéril descartável, podendo ser considerado um procedimento isento de riscos.

Fui orientado em relação aos benefícios desse estudo, que visa a detecção de portadores do traço falciforme e doença falciforme cuja identificação motivará o encaminhamento para orientação genética no Hospital HEMOPE.

Fui informado ainda que o material coletado será incorporado ao Laboratório de Hemoglobinopatias do Hospital HEMOPE, podendo ser utilizado em pesquisas posteriores onde os meus dados serão preservados em sigilo absoluto quando da publicação dos resultados. Fui informado que tenho liberdade de recusar ou retirar o consentimento sem sofrer nenhum tipo de penalização ou pressão e que não serei ressarcido financeiramente para participar deste estudo.

Contato: Dra. Flavia Miranda G. de C. Bandeira - Hospital HEMOPE  
Fone: 3416-4600 e-mail:flavia\_band@hotmail.com

Recife, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2004.

\_\_\_\_\_  
Paciente, pai ou responsável

\_\_\_\_\_  
testemunha 1

\_\_\_\_\_  
testemunha 2

## ANEXO 2



Centro de Pesquisas  
AGGEU MAGALHÃES



Ministério da Saúde

**COMISSÃO DE ÉTICA DO CPqAM/FIOCRUZ****Projeto**

“Triagem familiar para o gene da Hemoglobina S a partir de caso índice identificado através do Programa de Triagem Neonatal para hemoglobinopatias do estado de Pernambuco”

**Coordenador:** Flavia Miranda Gomes de Constantino Bandeira

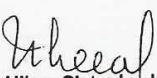

Núcleo de Estudos em Saúde Coletiva/CPqAM – Tese de Doutorado

**Registro no CEP/CPqAM/FIOCRUZ:** 04/03

**PARECER**

A Comissão considera que os procedimentos metodológicos do Projeto em questão estão condizentes com a conduta ética que deve nortear pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com o Código de Ética, resolução CNS 196/96, e complementares.

Recife, 07 de maio de 2003

  
 **Dra. Nilma Cintra Leal**  
Pesquisador Titular  
Coordenação  
CEP / CPqAM / FIOCRUZ

## ANEXO 3



FUNDAÇÃO HEMOPE – ENSINO E PESQUISA  
Rua Joaquim Nabuco, 171.  
CEP: 52011-000 – Graças – Recife -PE  
Fones: (81) 3416-4660  
Fone/ Fax: (81) 3421-6946  
E-mail: [pesquisa@hemope.pe.gov.br](mailto:pesquisa@hemope.pe.gov.br)

Relatório do Comitê de Ética em Pesquisa  
sobre Projetos de Pesquisa

1 – DADOS SOBRE O PROJETO

PROCESSO No 050804

**Título do Projeto:** “Triagem Familiar para o Gene da Hemoglobina “S” a partir de Caso Índice Identificado através do Programa de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias do Estado de Pernambuco”

**Instituição Solicitante:** Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães/ FIOCRUZ e Fundação HEMOPE

**Local de desenvolvimento do projeto:** Fundação HEMOPE.

**Responsável:** Flávia Miranda Gomes de Constantino Bandeira

**Orientador:** Frederico Guilherme Coutinho Abath

**Identidade:** 1.835.843 - SSP/PE

**CPF:** 694.553.334-49

**Endereço:** Rua José Trajano, 301/302 – B. Viagem – Recife – PE

**CEP** 51020-320

**Telefone:** (81) 3326-0909

**E-mail:** Flavia\_band@hotmail.com

2 – PARECER DO RELATOR

O Projeto de Pesquisa em análise resultará em uma Tese de Doutorado da Médica Pediatra, **Flávia Miranda Gomes de Constantino Bandeira**, acima descrita como responsável pela pesquisa, a ser desenvolvida na Fundação HEMOPE.

O objetivo da pesquisa é identificar familiares afetados com o gene da hemoglobina S (HbS) a partir de casos índices (portadores de Anemia Falciforme - Hb SS), diagnosticados por meio do Programa de Triagem Neonatal do Estado de Pernambuco (PTN-PE), com vistas a aprimorar e ampliar o aconselhamento genético para este grupo de pessoas.

A metodologia a ser utilizada consiste em coletar o sangue dos familiares afetados pelo gene, por punção venosa no antebraço em tubo vacutainer estéril, contendo EDTA. As amostras de sangue serão enviadas para o Laboratório de Hemoglobinopatias do HEMOPE, onde será realizada a eletroforese de Hb por HPLC.

*Assinado por*  
*[Assinatura]*



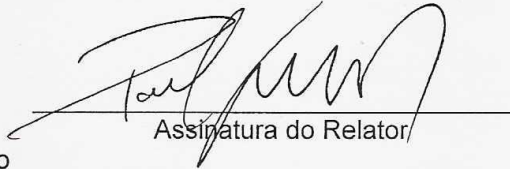
FUNDAÇÃO HEMOPE – ENSINO E PESQUISA  
 Rua Joaquim Nabuco, 171.  
 CEP: 52011-000 – Graças – Recife -PE  
 Fones: (81) 3416-4660  
 Fone/ Fax: (81) 3421-6946  
 E-mail: [pesquisa@hemope.pe.gov.br](mailto:pesquisa@hemope.pe.gov.br)

Assim sendo, estamos de acordo com o projeto em estudo, contando com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação HEMOPE, uma vez que este cumpre, na íntegra, as exigências estabelecidas nos termos das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, Resolução 196/96, 251/97 e 292/99 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Finalmente, pelas razões acima expostas, proponho a aprovação do projeto em análise, ficando, desde já, os responsáveis, na obrigação de enviar relatórios parciais e final da pesquisa.

É o parecer.

Recife(PE), 06/08/2004.



Assinatura do Relator

Nome do Relator: Dra. Paula Loureiro

Endereço/Telefone: Rua Joaquim Nabuco 171, Graças.


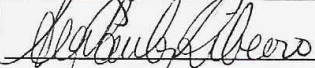

CEP: 52011-000 Recife-PE Fone: (081) 34216946 / 3416-4660


### 3 – ENQUADRAMENTO DO PROJETO

Submetido a revisão do Comitê de Ética em Pesquisa em 6/8/04, recebendo, nesta data, o enquadramento na categoria de: **Aprovado**

Recife(PE), 6 de 8 de 2004.

Assinaturas:

  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

## ANEXO 4

CASO-ÍNDICE N ( ) \_\_\_\_\_

Questionário FICHA N \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_

USUÁRIO: FAMILIAR MATERNO ( ) PATERNO ( )

1. Nome \_\_\_\_\_

2. Data Nasc.: (\_\_\_\_) (\_\_\_\_) (\_\_\_\_) 3. Idade: \_\_\_\_\_ anos

4. Sexo: (\_\_\_\_)

1- Masculino 2- Feminino

5. Zona onde mora: (\_\_\_\_)

1- Urbana 2- Rural

6. Área onde mora: (\_\_\_\_)

1. Recife 2. Reg. Metropolitana 3. Zona da Mata 4. Agreste 5. Sertão 6. Outro estado

7. Parentesco com o caso índice: ( )

1- Avô 2- Avó 3- Irmão 4- Irmã 5- Tio 6- Tia 7- Primo 8- Prima 9- Outros

8. Cor ou raça definida pelo entrevistador: (\_\_\_\_)

1. Branca 2. Preta 3. Parda 4. Amarela 5. Indígena

9. Cor ou raça auto-definida pelo entrevistado ou pela mãe quando menor de 12 anos: (\_\_\_\_)

1. Branca 2. Preta 3. Parda 4. Amarela 5. Indígena

**10. Tem conhecimento sobre o que é Anemia Falciforme?**

1. Sim 2. Não

Perguntar aos maiores de 12 anos

11. É casado(a)? (\_\_\_\_) 1. Sim 2. Não 3. Não se aplica

12. Tem filhos? (\_\_\_\_) 1. Sim 2. Não 3. Não se aplica

13. É parente de seu parceiro? (\_\_\_\_) 1. Sim 2. Não

14. Nível de escolaridade completo: (\_\_\_\_)

1. Elementar 2. Médio 3. Superior 4. ANALFABETO

Perguntar aos maiores de 10 anos

15. Renda pessoal: (\_\_\_\_)

1) Até 1 SM 2) 2-4 SM 3) 5-8 SM 4) &gt; 9 SM

Perguntar aos que trabalham (SM)

16. Levaria em consideração a chance de ter um filho com Doença Falciforme quando pensar em procriação? (\_\_\_\_) 1. SIM 2. NÃO 3. NÃO SABE

17. HPLC: (\_\_\_\_)

1. AF 2. AS 3. AC 4. SF 5. SC 6. OUTROS

18. TESTE DE SOLUBILIDADE (\_\_\_\_)

1. POSITIVO 2. NEGATIVO

19. VCM \_\_\_\_\_ HCM \_\_\_\_\_ Hb A2 \_\_\_\_\_

## **PUBLICAÇÕES**

## **PONTO DE VISTA / VIEW POINT**

### **Saúde pública e ética na era da medicina genômica: rastreamentos genéticos**

#### ***Public health and ethics in the age of genomic medicine: genetic screening***

Flavia Miranda Gomes de Constantino Bandeira <sup>1,2</sup>

Yara de Miranda Gomes <sup>1</sup>

Frederico Guilherme Coutinho Abath <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Imunologia. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Fundação Oswaldo Cruz. Recife, PE, Brasil. CEP: 50570-420, Rua Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil. E-mail: flavia\_band@hotmail.com

<sup>2</sup> Hospital Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

Autor: Bandeira FMGC *et al.*

### **Título abreviado. Rastreamentos genéticos**

#### **Resumo**

O presente artigo tem como objetivo contextualizar o campo da saúde pública diante dos grandes avanços da biotecnologia e genética aplicada, destacando elementos para a problematização do tema como benefícios e questões éticas relacionados aos rastreamentos genéticos. O projeto genoma humano gerou várias expectativas, dentre elas, a possibilidade de rastrear genes associados a doenças e comportamentos, e mais ainda, de intervir geneticamente no ser humano, levantando preocupações relativas ao renascimento da eugenia, ao aconselhamento genético, e ao uso da informação genética como critério de acesso aos planos de saúde e postos de trabalho. Uma discussão de todos estes tópicos é essencial para que a saúde pública seja beneficiada com as informações obtidas através da análise genômica das populações.

**Palavras-chave:** Rastreamento genético, Medicina genômica, Saúde coletiva, Bioética

**Abstract** [os resumos em inglês e português deverão ser estruturados em: **Objetivos/Objectives, Métodos/Methods, Resultados/Results, Conclusões/Conclusions, e deverão ter no máximo 210 palavras, incluindo as palavras-chaves/key words**].

*The objective of the present paper is to discuss the role of public health in the context of the great advances in the areas of biotechnology and applied genetics, bringing to surface questions that involve ethics and benefits related to genetic screening. The Genome Project generated several expectancies, including the possibility to screen genes associated to diseases and behaviors, and of gene therapy. Thus, concerns were raised regarding the reborn of eugenia, counseling, and the use of genetic information as the basis for access to health care systems and work positions. A discussion of all these topics is necessary for the improvement of public health as a result of the genomic analysis of populations.*

**Key words:** *Genetic screening, Genomic medicine, Collective health, Bioethics*

## **Introdução**

As experiências do monge Gregor Mendel com linhagens puras de ervilhas que se iniciaram em 1856 nos jardins do monastério em Brünn, e ignoradas até depois de sua morte, marcaram o início da genética moderna. A grande contribuição de Mendel foi demonstrar que as características hereditárias correspondem a unidades discretas, que são separadas e recombinadas de diversas maneiras em cada geração. Essas unidades discretas foram subseqüentemente chamadas de genes.<sup>1,2</sup> Os estudos de Mendel formaram a base para o desenvolvimento da genética. Outra enorme contribuição para a medicina foi a descoberta da estrutura em dupla hélice do DNA por Watson e Crick em 1953.<sup>3</sup> Em 2003, ano que **se comemora** 50 anos dessa descoberta também foi alcançado um marco para a ciência: o seqüenciamento do genoma humano. O genoma é a totalidade do material genético de um indivíduo ou de uma espécie. O genoma pode ser comparado a um manual de instruções que guia as células desde o óvulo fecundado pelo espermatozóide durante o seu desenvolvimento até o final da vida de um organismo.

Khoury *et al.*<sup>4</sup> discutem qual seria a inserção dos conhecimentos sobre o genoma humano na saúde pública. Esses autores chamam a atenção para: a) a missão original da saúde pública que é assegurar os interesses da sociedade garantindo condições à manutenção da saúde; bi) a integração das novas tecnologias genéticas e informações delas provenientes para aplicação em programas de saúde e c) a integração entre genética e as demais sub-especialidades da medicina.

O presente artigo tem como objetivo contextualizar o campo da saúde pública diante dos grandes avanços da biotecnologia e genética aplicada, problematizando esse tema quanto aos benefícios e questões éticas relacionadas aos rastreamentos genéticos.



## Projeto genoma humano

O projeto genoma humano (PGH), um programa internacional previsto para durar 15 anos, teve início em 1990 com um custo estimado em três bilhões de dólares. Parte do seu financiamento anual (3 a 5%), foi destinado ao estudo das implicações ética, legal e social relacionadas à informação genômica.<sup>5</sup> Tendo como objetivo mapear o genoma humano, o PGH produziu tecnologias automatizadas que a menores custos mapeiam, descrevem e identificam genes com rapidez e eficácia. A aplicação de tecnologias genéticas, além da capacidade de armazenamento, recuperação e distribuição de informações computadorizadas, tem acelerado a localização e identificação de genes envolvidos no desenvolvimento e expressão de um grande número de fenótipos e distúrbios genéticos.<sup>6</sup> Muitas destas doenças de base hereditária manifestam-se nos primeiros anos de vida, tendo importância para a pediatria. Estima-se que um terço das admissões de crianças para internamento, são devidas a causas de base genética. Portanto, os pediatras serão solicitados a assumirem papel de relevância na indicação de testes genéticos para seus pacientes e familiares. Além disso, deverão também comunicar o resultado destes testes levando em consideração todas as implicações éticas que envolvem esta situação.<sup>7</sup>

Algumas conseqüências diretas do PGH devem ser mencionadas: a) a redução de custos dos exames reduzindo-o também para o consumidor, o que para a saúde pública é interessante; b) a concretização de possível base científica para o renascimento da “nova” eugenia, que no século XIX existia de maneira empírica; c) o estabelecimento de um modelo para a discussão de questões éticas levando em conta os preceitos da bioética, talvez ainda não de maneira satisfatória; d) todo conhecimento gerado e trazido para os consumidores também os faz demandar por mais assistência nos assuntos ligados à genética para que suas decisões sejam tomadas baseadas em explicações científicas e não apenas empíricas. De certa forma concede-se um certo poder decisório ao cidadão comum que passa agora a ter acesso a códigos genéticos, antes acessíveis apenas aos membros da equipe de saúde. Além disso, ele pode decidir sobre o destino de sua prole.

O PGH produziu expectativas com relação à identificação de genes específicos e suas relações com determinadas doenças.<sup>6,8</sup> Por exemplo: a) as doenças poderiam ser conhecidas pelos seus genótipos e determinantes genéticos, e não apenas pelo fenótipo. Determinadas doenças poderiam ter evolução clínica diferente em pessoas com diferentes constituições genéticas e b) haveria a possibilidade de redefinição de novos alvos terapêuticos baseados nos mecanismos das doenças e direcionados para subgrupos de pacientes com maior probabilidade de responder favoravelmente através de estudos de farmacocinética e farmacogenômica.

Obviamente, a possibilidade de identificar genes associados a doenças, susceptibilidades e comportamentos, e mais ainda, de intervir geneticamente no ser vivo principalmente humano, levanta questões éticas, legais e sociais.<sup>6,8</sup> Sobre este tema, o artigo de Vieira<sup>9</sup> contém informações de grande relevância no tocante às questões éticas que envolvem pesquisa com seres humanos.

Revisa os principais estudos mundiais que suscitaram a necessidade de normatizar este tipo de abordagem científica, salientando a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Algumas das questões éticas relacionadas aos rastreamentos genéticos serão discutidas adiante com mais detalhes.

### **Rastreamento genético e eugenia**

Em geral, os princípios que justificam o rastreamento populacional baseiam-se na importância da doença para a saúde pública, na disponibilidade de um teste de rastreamento efetivo, na disponibilidade de medidas para prevenir a doença, e em considerações relativas a custos. O rastreamento genético de populações tem se concentrado: a) na identificação de pessoas com determinadas doenças hereditárias mendelianas, antes do aparecimento dos sintomas, visando prevenir a doença; b) no teste do estado de portador em populações selecionadas, e c) no uso de diagnóstico pré-natal para reduzir a frequência da doença nas gerações subsequentes. Contudo, a tendência atual é utilizar o rastreamento genético para detectar susceptibilidade individual a doenças comuns tais como, doenças cardíacas, diabetes e câncer.<sup>10,11</sup> Este tipo de rastreamento identificará grupos de risco permitindo que os esforços da prevenção sejam iniciados. Atualmente, mais de 900 testes genéticos estão disponíveis,<sup>12</sup> alguns deles apresentados na Tabela 1. O rastreamento para diversas doenças genéticas tem como população alvo recém-nascidos ou crianças, ou mesmo mulheres grávidas. Para ilustrar, citemos a Doença de Huntington, cuja implicação clínica ou letalidade não é significativa em idade precoce. Este exemplo ressalta a colocação de que, ao testar crianças para doenças que só se manifestarão em idade mais avançada, eliminaria a autonomia dessas crianças sobre sua decisão a respeito destes testes. Sobre este tema, a Academia Americana de Pediatria bem como a American Society of Human Genetics recomendam que testes genéticos para identificação de portadores ou detecção de doença que só se manifestam em idade mais avançada, sejam postergados até a idade adulta ou até a adolescência.<sup>8,13-16</sup>

O desenvolvimento de tais testes pode estimular o renascimento da eugenia, movimento originalmente estabelecido por Francis Galton no século XIX. Galton era tido como entusiasta da seleção das espécies e de maneira empírica visava o aprimoramento da raça humana. Naquela época vários programas foram estabelecidos enfatizando determinadas características desejáveis (eugenia positiva) e reprimindo as indesejáveis (eugenia negativa) de acordo com os problemas identificados como hereditários. A eugenia positiva se referia a programas educacionais e tinha como objetivo orientar o indivíduo a selecionar parceiros, premiar os bons reprodutores e a modificar convenções sociais sobre o casamento. A eugenia negativa incluía esterilização, institucionalização dos “débeis-mentais” ou “incapacitados”, restrição a imigração (por considerar os imigrantes uma sub-raça) entre outras.<sup>17</sup> Sobre a eugenia Galtoniana pode-se dizer que ela era: a) não consentida, pois induzia uma esterilização forçada, sem direito a esclarecimento das causas; b)

liderada por psicólogos, advogados, banqueiros, assim como por ativistas da classe média dos Estados Unidos e Reino Unido; c) criticada por sociólogos e reformistas que a encaravam como meritocracia biológica a qual substituiria o rígido sistema de classes sociais; e d) financiada pelo governo. O governo exercia então um papel primordial. Na Alemanha nazista a eugenia era um dos pilares da luta liderada por Hitler e todas as atrocidades realizadas naquela época foram resultantes da visão distorcida desta questão.<sup>6,18</sup>

No século XX e XXI surge a “nova” eugenia. Ao contrário da eugenia Galtoniana (“velha” eugenia), na “nova” eugenia a família, e não o indivíduo é o foco da questão. As mães principalmente passam a participar de forma voluntária na decisão de triagem genética para determinadas condições. De fato, a informação contida no DNA poderá transformar os pais em agentes eugênicos. Algumas decisões serão dificilmente adotadas, tomando como exemplo as questões a seguir: a) baseados em que critérios os pais decidirão a interrupção de uma gestação? b) qual será o critério utilizado para se considerar um problema grave? Quando o teste sinalizar que o feto terá pé-chato? Miopia? Determinada cor de cabelo? Estes exemplos parecem caricaturas ou ficção, mas devem ser questionados. Nesses casos, a religião, questões filosóficas e a opinião da comunidade serão levadas em conta pelas famílias no processo decisório.<sup>6</sup> Também deve ser mencionado que haverá conflito de interesses entre geneticistas e laboratórios. Lucros e objetivos diversos estarão diretamente relacionados a mais ampla aplicação da tecnologia por eles desenvolvida.

A nova eugenia é liderada por geneticistas, médicos e conselheiros genéticos. Além disso, há uma grande conexão com a informática e informação genômica, permitindo poderosa influência no mercado capitalista uma vez que este serviço passa a ser oferecido como bem de consumo para o indivíduo e sua família.<sup>6,8</sup> A palavra “nova” em contraposição a palavra “velha”, precisa ser interpretada com cautela uma vez que traz a conotação otimista do novo que nem sempre é o melhor ou mais adequado.

### **Outras questões éticas relacionadas aos rastreamento genéticos**

A ética emite juízos de apreciação, estabelecendo as diretrizes e princípios para a orientação da conduta humana, de forma a que esta seja compatível com o aperfeiçoamento pessoal e o bem comum da humanidade. Grande parte das bases conceituais que norteiam os rastreamentos genéticos, são derivadas do princípalismo. A teoria dos princípalistas baseia-se em quatro princípios: não-maleficência, beneficência, autonomia e equidade,<sup>19</sup> cuja hierarquização não é claramente definida porque depende da situação ou contexto do conflito. Particularmente, beneficência/não maleficência essencialmente ditam que o objetivo da medicina é fazer o bem e evitar o mal. A autonomia enfatiza a dignidade e respeito que devem ser mantidos pelo paciente, principalmente quanto à necessidade deste autorizar e escolher o mais adequado tipo de tratamento

para seu caso particular. Quanto à equidade e justiça, estes preceitos carregam em si a noção de equidade e imparcialidade de tratamento para todos os pacientes, além da igual distribuição de serviços médicos para a sociedade.<sup>6</sup> Mowat<sup>20</sup> chama atenção para a necessidade de acesso a bons serviços de genética que eduquem e capacitem os médicos a lidarem com os rastreamentos genéticos, principalmente a triagem familiar, testes preditivos e testes pré-natais ou pré-implantação. Contudo, o que torna o assunto complexo, é que existem outras correntes filosóficas que concordam em algumas situações e conflitam em outras, tais como o utilitarismo e filosofias Kantianas. No utilitarismo do ato, uma dada ação é julgada como certa ou errada na dependência exclusiva de suas conseqüências. A base da premissa utilitarista é que tanto a ação individual como a política pública deve maximizar a "utilidade", que normalmente é definida em termos de felicidade ou satisfação, para o maior número de pessoas.<sup>21</sup> Por sua vez, as filosofias Kantianas e Neo-Kantianas, apóiam a idéia de que a obrigação primária dos médicos é com seu paciente e não com as gerações futuras de pacientes. Kant se ocupava com a motivação da ação, argumentando que apenas o dever motivaria uma ação moralmente adequada.<sup>22</sup>

Além das questões da eugenia, discutidas acima, existe uma preocupação que a informação genética possa interferir com a privacidade das pessoas, podendo eventualmente prejudicá-las. Wiesenthal e Wiener<sup>11</sup> ressaltam que as pessoas poderão não ser capazes de manter a privacidade de seus direitos em face ao grande incentivo dado para o conhecimento do genoma individual. Neste sentido, existe grande preocupação com a possibilidade de discriminação com base no conhecimento do genótipo individual. Situações concretas seriam: o acesso aos planos de assistência privada de saúde, a seleção para postos de trabalho, seleção para ingresso em instituições de ensino, além da oportunidade na aquisição de empréstimos.<sup>23</sup>

Existem várias questões abertas com relação a esses preceitos. Por exemplo, é razoável que seguradoras solicitem testes genéticos para determinar elegibilidade para cobertura de seus segurados? Assegurar saúde a todo custo pode requerer a proposta de um abortamento, caso estes testes indiquem que o embrião poderá ser acometido por alguma doença genética. Caso mantida a gestação, as seguradoras e promotores de saúde estão autorizados a recusar cobertura para este indivíduo?

Alguns questionam se o uso de recursos de impostos pagos por todos deva ser utilizado para pacientes portadores de deficiências que "poderiam ter sido evitadas". Wiesenthal e Wiener<sup>11</sup> afirmam que recursos advindos de impostos pagos pela sociedade deveriam ser direcionados para programas de aconselhamento genético, desenvolvimento da nutrição infantil, financiamento de clínicas e hospitais, desenvolvimento de vacinas, etc. Os autores fazem uma pergunta que parece um tanto ou quanto árdua, mas pertinente: "É justo usar recursos dos impostos pagos pelos contribuintes para cobrir custos com uma criança com fibrose cística ou síndrome de Down?"<sup>6</sup>

Será que as pesquisas para tratamento e cura de desordens genéticas serão interrompidas uma vez que o rastreamento torne-se amplamente disponível? Ainda outra indagação pode ser feita.

Estamos perto de ver testes genéticos realizados em casa como já existem para diabetes e gravidez? Estarão estes acessíveis a todos?

Ainda não há consenso sobre as ações que devem ser tomadas quando da detecção de genes de susceptibilidade. O câncer de mama é bastante prevalente entre as mulheres, sendo os genes *BRCA 1* e *BRCA 2* marcadores de susceptibilidade para esta patologia. Deveria a paciente em questão ter suas mamas removidas, mesmo que atualmente saudáveis? Esse procedimento cirúrgico seria ético? Deveria então, ser considerada a questão de custo/benefício entre cirurgia “profilática” X tratamento do câncer? Nos Estados Unidos a Myriad Genetics Inc. detém a patente para a identificação dos genes *BRCA 1* e *BRCA 2* para a triagem em massa. O teste para detectar tais genes custa cerca de 3.000 dólares. Nestes casos mais uma consideração deverá ser feita no tocante a relação clientes com convênios de saúde. Alguns convênios não pagam estes testes e se pagam, há o risco da perda de confidencialidade do paciente. Além disso, nem todas as mulheres terão acesso a estes exames.

Outro exemplo a citar é de um rastreamento genético realizado em judeus de Nova York na década de 90 visando identificar os genes da doença de Tay-Sachs, fibrose cística e doença de Gaucher, uma vez que aquele povo tem o hábito do casamento entre pessoas do mesmo grupo. Após serem avisados do risco genético como resultado do teste de triagem, muitos casais desfizeram o casamento. Que solução poderia ser sugerida para evitar tais casos?

Por outro lado, Beckman<sup>24</sup> contrapõe que a autonomia individual não é reduzida ou aniquilada pelas informações genéticas, mas pelas interpretações errôneas e mal entendidos oriundos dos resultados destes testes. Para isso políticas de mercado quanto ao uso e utilidade destes testes devem ser rigorosamente estudadas.

Wiesenthal e Wiener<sup>11</sup> alertam ainda para o problema da “biologização” dos problemas sociais (crime, violência, desordem) como uma maneira de desviar a atenção de questões ambientais e sociais, já que existem correntes científicas que imputam aos genes, determinadas características comportamentais. Esses autores também ressaltam que usando o prestígio do PGH, indivíduos podem não ser vistos como responsáveis pelos seus atos, desde que o crime possa então ser caracterizado como oriundo do conjunto de genes defeituosos. Seria a valorização da alteração genética como causa dos defeitos “sociais”.

### **Comentários finais**

O rastreamento genético por si só não tem sentido a menos que seja seguido de aconselhamento genético. Este só é eticamente defensável se: a) as propostas e objetivos são claramente definidos; b) estudos piloto são realizados para avaliação de custo-benefício; c) é fornecida educação a população alvo; d) é respeitado o sigilo das informações estigmatizantes.<sup>25</sup> Além disto, questões

sociais, culturais, religiosas entre outras também deverão ser consideradas quando da implantação de programas de rastreamento genético. www

Diante desta nova realidade e frente à avalanche de trabalhos publicados sobre o genoma humano e rastreamentos genéticos, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e o National Institutes of Health (NIH) promoveram em 2001, uma reunião envolvendo médicos, geneticistas, epidemiologistas, estatísticos, biólogos, biomédicos e sociólogos para avaliar os dados de estudos epidemiológicos do PGH. Nessa reunião foram discutidos exemplos extraídos do estudo do câncer, das doenças cardiovasculares, da infecção pelo HIV (human immunodeficiency vírus) e de outras áreas. As questões abordadas pelos participantes levaram em consideração não só as variações genéticas, mas também as interações de genes com o meio ambiente e a necessidade de melhores métodos de avaliação para os testes genéticos disponíveis.<sup>4</sup>

A preocupação com a prevenção de agravos e promoção da saúde continua sendo fortemente defendida, no século XXI, para a prática médica e para a saúde pública como demonstrado em vários programas de triagem genética.<sup>26,27</sup> Finalmente, a questão maior é se, de fato, a saúde pública será melhorada ou beneficiada com as informações obtidas através da análise genômica das populações. Três pontos encontram-se vinculados a esta questão: a) acesso ao teste; b) disponibilidade de intervenção; c) motivação das pessoas em modificarem os seus hábitos em função dos resultados dos testes.<sup>24</sup>

O projeto genoma humano gerou várias expectativas, dentre elas, a possibilidade de rastrear genes associados a doenças e comportamentos, e mais ainda, de intervir geneticamente no ser humano, trazendo benefícios sociais. Contudo, haja vista a novidade, complexidade e amplitude do assunto é natural que haja opiniões discordantes e questões ainda abertas, com relação a como isto deve ocorrer. Portanto, por um lado deve-se evitar o radicalismo intransigente, mas, por outro lado, também são inaceitáveis as flexibilizações motivadas por interesses pessoais ou grupais. Está claro para nós, que para que possa haver uma integração das novas tecnologias de rastreamentos genéticos para benefício da saúde pública, o conhecimento de várias disciplinas é indispensável. Além disto, estas ações devem ser coordenadas dentro de padrões éticos. Finalmente, em vista da enorme importância e potenciais conseqüências para a sociedade do tema aqui brevemente discutido, é necessário que o assunto seja posto em discussão não apenas nos centros de pesquisa e universidades, mas também nos espaços sociais que permitam o um debate público mais abrangente.

## Referências

1. Curtis H. *Biologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1977. Cap. 11. p. 115-78.
2. Griffiths AF, Gelbart WM, Miller JH, Lewontin RC. *Genética moderna*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

3. Watson J, Crick F. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. 1953. *Rev Invest Clin* 2003; 55: 108-9.
4. Khoury MJ. Commentary: epidemiology and the continuum from genetic research to genetic testing. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 297-9.
5. Lapham EV, Kozma C, Weiss JO. Genetic discrimination: perspectives of consumers. *Science* 1996; 274: 621-4.
6. Wiesenthal DL, Wiener NI. Ethical questions in the age of the new eugenics. *Sci Eng Ethics* 1999; 5: 383-94.
7. Rosen A, Wallenstein S, McGovern. Attitudes of pediatrics residents toward ethical issues associated with genetic testing in children. *Pediatrics* 2002; 110: 360-3.
8. Cardoso MHCA, Castiel LD. Saúde coletiva, nova genética e a eugenia de mercado. *Cad Saúde Pública* 2003; 19: 653-62.
9. Vieira S. Ética e metodologia na pesquisa médica. *Rev Bras Saúde Materno Infantil* 2005; 5: 241-45.
10. Hopper JL. Application of genetic to the prevention of colorectal cancer. *Recent Resuts Cancer Res* 2005; 166: 17-33.
11. Wiesenthal DL, Wiener NI. Privacy and the human genome project. *Ethics Behav* 1997; 6: 189-201.
12. Gene testing. Disponível em URL: [http://www.ornl.gov/TechResources/Human\\_Genome/medicine/genetest.html#whatis](http://www.ornl.gov/TechResources/Human_Genome/medicine/genetest.html#whatis) (2005 Mar 07).
13. ASHG - American Society of Human Genetics Board of Directors and the ACNG Board of Directors. Points to consider: ethical, legal, and psychological implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1233-1241.
14. American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics. Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 2001; 107: 1451-5.
15. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Molecular genetic testing in pediatric practice: a subject review. *Pediatrics* 2000; 106: 1494-7.
16. Cunniff C. Prenatal screening and diagnosis for pediatricians. *Pediatrics* 2004; 114: 889-94.
17. Kelves D. In the name of eugenics: genetics and the uses of human heredity. Berkeley: University of California Press; 1986.
18. Burnham T, Phelan J. A culpa é da genética. Rio de Janeiro; Sextante; 2002.
19. Beauchamp TL, Childress J. Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press; 1994.
20. Mowat D. Ethical legal and social issues surrounding the human genome project. *Intern Med J* 2002; 32: 89-90.
21. Unger P. Living high and letting dye: our illusion of innocence. New York: Oxford University Press; 1996

22. Bunnin N, Tsui-James EP, editors. Compêndio de filosofia. São Paulo, Edições Loyola, 2002.
23. Clayton EW. Ethical, legal and social implications of genomic medicine. N Eng J Med 2003; 349: 562-9.
24. Beckman L. Are genetic self-tests dangerous? Assessing the commercialization of genetic testing in terms of personal autonomy. Theor Med Bioeth 2004; 25: 387-98.
25. Fost N. Ethical issues in genetics. Pediatr Clin North Am 1992; 39: 79-89.
26. Basset K, Lee PM, Green CJ, Michel L, Kazanjian A. Improving population health or the population it self? Health technology assesement and our genetic future. Intern J Assesement Health Care 2004; 20: 106-14.
27. Njajou OT, Alizadeh BZ, van Dujin CM. Is genetic screen for hemochromatoses worthwhile? Eur J Epidemiol 2004;19: 101-8.

---

Recebido em 12 de maio de 2005  
 Versão final apresentada em  
 Aprovado em

#### Quadro 1

---

Principais patologias que dispõem de testes para rastreamento genético.

---

Deficiência de alfa 1 anti-tripsina	Distonia
Esclerose lateral amiotrófica	Anemia de Fanconi, grupo C
Doença de Alzheimer	Fator V deLeiden
Ataxia-telangiectasia	Síndrome do X frágil
Doença de Gaucher	Hemofilia A e B
Câncer de mama e ovário	Hemocromatose hereditária
Câncer de cólon	Doença de Huntington
Síndrome de Charcot-Marie-Tooth	Distrofia Miotônica
Hiperplasia adrenal congênita	Neurofibromatose tipo 1
Fibrose cística	Fenilcetonúria
Distrofia muscular de Duchenne	Doença do rim policístico
Atrofia muscular espinhal	Síndromes Prader Willi/Angelman
Talassemias	Anemia falciforme
Doença Tay-Sachs	Ataxia espinocerebelar tipo 1

---

**Fonte: Adaptado: Gene testing.**<sup>12</sup>



**PUBLICAÇÃO 1**

**Saúde Pública e Ética na Era da Medicina Genômica:  
Rastreamentos Genéticos. Revista Brasileira de Saúde  
Materno Infantil, v. 6, n. 1, 2006 (no prelo).**

## **PUBLICAÇÃO 2**

**Hidroxiuréia em pacientes com Síndromes Falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife, PE. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 26:189-194, 2004.**

### **PUBLICAÇÃO 3**

**Síndromes Falciformes: Anemia Falciforme e Doença Falciforme. In: Fernando Figueira Pediatria, Editora Guanabara Koogan, 3ª Edição, p. 877-882, 2004,**

**PUBLICAÇÃO 4**

**A Different Molecular Pattern of  $\beta$ -Thalassemia Mutations  
in Northeast Brazil. *Hemoglobin* 27:211-217, 2003.**

## **PUBLICAÇÃO 5**

**Diagnóstico da hemoglobina S: análise comparativa do teste de solubilidade com a eletroforese em pH alcalino e ácido no período neonatal. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* 3:265270, 2003.**