



ANÁLISE DO PERFIL HEMOGLOBÍNICO DAS HEMOGLOBINOPATIAS EM RECÉM-NASCIDOS EM UMA CIDADE DA AMAZÔNIA

JOSÉ VICTOR CASAS DOS SANTOS; MARIA DA CONCEIÇÃO FREITAS DOS SANTOS; EVELYN BEATRIZ DA COSTA VAZ

RESUMO

Distúrbios hematológico, como Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias em recém-nascido pode ser evidenciada na Triagem Neonatal de matriz Biológica, conhecida popularmente como Teste do Pezinho visando o diagnóstico precoce para que possam ser tratados. Dados epidemiológico dessa população de indivíduos são escassos especificamente na cidade de Manaus. A presente pesquisa tem como objetivos: analisar a prevalência dos casos da Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias, explorar os perfis hemoglobínicos dos testes alterados, e verificar a proporção dos casos de hemoglobinopatias na cidade. É um estudo observacional, quantitativo e descritivo, por meio da análise retrospectiva dos resultados dos Testes do Pezinho de recém-nascidos, realizados no período de maio de 2020 a maio de 2021, em maternidades e outras unidades de saúde vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) no município de Manaus-AM, a partir da coleta dos resultados dos exames alterados em neonatos. Durante o período analisado, 30.218 recém-nascidos (RN) foram triados para as doenças preconizadas pelo PNTN em Manaus. Desses, 754 (2,49%) apresentaram alteração para algum tipo de hemoglobinopatia ou traço para hemoglobina anormal. Quanto ao perfil hemoglobínico, a ordem foi: 619 amostras com o perfil FAS, 110 FAC, 11 FAD, 4 FS, 3 AS, 3 FC, 2 FAE, e 2 FSC. Dos 754 neonatos com algum distúrbio da hemoglobina, 381 correspondem a recém-nascidos do sexo feminino, e 373 ao sexo masculino. Este estudo local é um dos primeiros a quantificar testes alterados para hemoglobinopatias. Os genótipos mais comuns foram: traço falciforme, traço para hemoglobinopatia C e D, e anemia falciforme homozigótica. A essa população de indivíduos deve ser oferecido o serviço de Aconselhamento Genético. Esse estudo local é um dos primeiros a quantificar testes alterados para hemoglobinopatias.

Palavras-chave: Doença falciforme; Triagem Neonatal; Doenças hereditárias; Saúde da criança; Aconselhamento genético

1 INTRODUÇÃO

A palavra “triagem” tem sua etimologia no termo francês “*triage*”, sendo um sinônimo para seleção. O vocábulo, quando aplicado às ciências da saúde, significa selecionar, em um grupo de indivíduos assintomáticos, pessoas susceptíveis a desenvolver determinada doença (KOHN; RAMOS; LINCH, 2022). Assim sendo, um tipo de triagem existente é a neonatal, que objetiva a identificação precoce de distúrbios sintomáticos e assintomáticos em neonatos, ou seja, em recém-nascidos com idade de 0 a 28 dias de vida (BRASIL, 2016).

Em 1968, a Organização Mundial da Saúde (OMS) destacou a relevância dos programas mundiais de Triagem Neonatal no diagnóstico precoce de doenças genéticas e orientou a implantação em países emergentes, visando prevenir a deficiência intelectual e/ou outras complicações ao bem-estar do neonato. Ainda, é necessário ressaltar que tal importância está

fundamentada na triagem de doenças que não apresentam manifestações clínicas ao nascimento, mas que podem evoluir com sequelas gravíssimas se não tratadas de forma precoce (PRAZERES, 2019).

No Brasil, o processo de Triagem Neonatal teve início no final da década de 1970, contudo só foi amplamente propagado com a criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) em 2001, sendo uma importante conquista e ferramenta de saúde pública do Sistema Único de Saúde (SUS), já que é considerado a maior iniciativa do sistema na área da Genética Humana (KOHN; RAMOS; LINCH, 2022).

Dentre as doenças incluídas no escopo do programa, destacam-se a doença Falciforme (DF) e outras hemoglobinopatias, consideradas os distúrbios genéticos mais frequentes na população, levando a serem classificadas como problemas de saúde pública. A DF é uma doença de herança monogênica autossômica recessiva, devido a uma mutação no gene da β globina no cromossomo 11. A mutação é “de ponto” e de sentido trocado, na qual há a substituição de um ácido glutâmico (GAG) por uma valina (GTG) na sexta posição da cadeia β da hemoglobina, produzindo a hemoglobina S com características estruturais e bioquímicas alteradas (SANTOS et al, 2022).

É imprescindível citar que o recém-nascido com DF ou outra hemoglobinopatia é assintomático na maioria dos casos, carecendo de métodos de diagnóstico precoce para o início da terapêutica correta. Além disso, a importância da triagem antecipada para as hemoglobinopatias é baseada na detecção de heterozigotos, como os portadores do Traço Falciforme (TF), contexto que possibilita a promoção do aconselhamento genético às famílias nas quais os portadores fazem parte (RODRIGUES et al., 2010).

Atualmente, todos os estados do Brasil rastreiam todas as seis doenças preconizadas pelo PNTN. No Amazonas, a Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) é a referência no papel de diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos pacientes com hemoglobinopatias em todo o Estado (PRAZERES, 2019). Assim sendo, os objetivos do estudo são: quantificar os resultados dos exames de “Teste do Pezinho” alterados para a doença Falciforme e outras hemoglobinopatias na cidade de Manaus; avaliar o perfil hemoglobínico dos recém-nascidos para as hemoglobinopatias no escopo do PNTN; e quantificar os indivíduos heterozigotos para a Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, quantitativo e descritivo, por meio da análise retrospectiva dos resultados dos Testes do Pezinho de recém-nascidos, realizados no período de maio de 2020 a maio de 2021, em maternidades e outras unidades de saúde vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) no município de Manaus-AM.

Os critérios de inclusão utilizados para a pesquisa foram: apenas testes alterados em primeira amostra de sangue em papel-filtro para as hemoglobinopatias em recém-nascidos na cidade de Manaus; e testes recebidos pelo laboratório a partir do dia 1º de maio de 2020. Os critérios de exclusão aplicados, por sua vez, foram: amostras inadequadas, seja por alterações biológicas, ou defeitos não-biológicos (como falha da coleta ou discrepância no tempo de execução do exame).

O total de indivíduos triados pelo PNTN, bem como o quantitativo de neonatos alterados para as hemoglobinopatias foi obtido através da análise dos resultados de exames de triagem neonatal, armazenados nos sistemas de dados do Laboratório de Triagem Neonatal da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), a saber: o Sistema Nacional de Triagem Neonatal (SISNEO), *software* que processa e arquiva as informações de todas as coletas feitas pelo PNTN/SUS no estado. O número de nascidos vivos no município de Manaus durante o período proposto foi obtido por meio do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) por residência da mãe, dados oficiais do Ministério da Saúde.

Para calcular a cobertura do PNTN no Município, foi utilizado o seguinte cálculo:

- Como numerador, o quantitativo de neonatos triados pelo Programa entre maio de 2020 a maio de 2021, em Manaus-AM.
- Como denominador, os dados oficiais do Ministério da Saúde, através do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) por Residência da Mãe.

Os dados constantes no sistema SISNEO foram transcritos para formulário próprio contentando as seguintes variáveis: a quantidade de resultados dos testes analisados, o quantitativo de amostras alteradas para as hemoglobinopatias, o perfil hemoglobínico dos exames, sexo do recém-nascido, raça, e prematuridade. As informações foram tabeladas em planilha eletrônica na plataforma *Microsoft Office Excel* 2019. A análise dos dados foi feita através da estatística descritiva.

A classificação das hemoglobinopatias foi realizada conforme a categorização obtida no próprio SISNEO: a correlação entre o grupo fenotípico apresentado e o perfil genético das amostras, como apresentado na tabela 1.

Tabela 1 – Correlação entre o grupo fenotípico e o perfil genético.

GRUPO FENOTÍPICO	PERFIL GENÉTICO
Traço falciforme	AS
	ASF
	FAS
Traço para hemoglobina C	AC
	FAC
Traço para hemoglobina D	AD
	FAD
Traço para hemoglobina E	AE
	FAE
Hemoglobinopatia SC	FSC
Hemoglobinopatia SS (Anemia falciforme)	FS
Hemoglobinopatia CC	FC

O projeto de pesquisa foi desenvolvido de acordo com a Resolução CNS 466/12, após análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Amazonas (CEP/UEA) e aprovado sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 57128222.3.0000.5016. A identidade de todos os pacientes e, consequentemente, a segurança das informações do estudo foi preservada.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados os resultados dos Testes do Pezinho feitos no período de maio de 2020 até maio de 2021, totalizando 12 meses de análise. Durante esse intervalo de tempo, 30.218 recém-nascidos (RN) foram triados para as doenças preconizadas pelo PNTN, correspondendo somente aos neonatos cuja coleta do material biológico ocorreu na cidade de Manaus. Nesse intervalo de tempo, segundo dados do SINASC, houve um total de 36.819 nascidos vivos no município, representando um percentual médio de 82,07% de cobertura da triagem neonatal na capital amazonense. Dos 30.218 testes analisados no período, 754 (2,49%) apresentaram alteração para algum tipo de hemoglobinopatia ou traço para hemoglobina anormal (tabela 2).

Tabela 2 - Percentual anual de cobertura, indivíduos detectados e diagnósticos confirmados por ano, nos recém-nascidos triados para hemoglobinopatias – Manaus, AM, 2020 a 2021.

PERÍODO ANALISADO	NASCIDOS VIVOS	RN TRIADOS		CASOS DETECTADOS	
		n	%	n	%
Maio/2020 até Maio/2021	36.819	30.218	82,07%	754	2,49%

A tabela 3 detalha os resultados verificados em relação às outras variáveis analisadas. A ordem do perfil genético hemoglobínico foi: 619 amostras com o perfil FAS, 110 FAC, 11 FAD, 4 FS, 3 AS, 3 FC, 2 FAE, e 2 FSC. Em análise geral, dos 754 neonatos com algum distúrbio da hemoglobina, 381 (50,53%) correspondem a recém-nascidos do sexo feminino, e 373 (49,47%) ao sexo masculino. Quanto à raça, das 754 amostras verificadas, 535 (70,95%) recém-nascidos foram declarados como pardos, 32 (4,24%) como brancos, 6 (0,79%) como amarelos, 3 (0,39%) como pretos, e 1 (0,13%) indígena. É importante ressaltar que 177 amostras não tiveram a raça especificada no prontuário digital do SISNEO. Em relação à prematuridade dos bebês, apenas 14 exames (1,85%) eram de recém-nascidos prematuros, enquanto os 740 (98,15%) restantes eram de neonatos não prematuros.

Tabela 3 – Variáveis analisadas (perfil hemoglobínico, sexo, raça e prematuridade) nos recém-nascidos detectados com hemoglobinopatias – Manaus, AM, 2020 a 2021.

VARIÁVEIS		n	%
Perfil hemoglobínico			
Grupo fenotípico	Perfil genético		
Traço falciforme	AS	3	0,39%
	ASF	0	0%
	FAS	619	82,09%
Traço para hemoglobina C	AC	0	0%
	FAC	110	14,58%
Traço para hemoglobina D	AD	0	0%
	FAD	11	1,45%
Traço para hemoglobina E	AE	0	0%
	FAE	2	0,26%
Hemoglobinopatia SC	FSC	2	0,26%
Hemoglobinopatia SS (Anemia falciforme)	FS	4	0,53%
Hemoglobinopatia CC	FC	3	0,39%
Sexo			
Feminino		381	50,53%
Masculino		373	49,47%
Raça			
Amarela		6	0,79%
Branca		32	4,24%
Indígena		1	0,13%
Parda		535	70,95%
Preta		3	0,39%
Não especificado		177	23,47%

Prematuridade		
Sim	14	1,85%
Não	740	98,15%

Desde a sua implementação, em 2001, o Ministério da Saúde objetiva a cobertura do rastreio realizado pelo PNTN em 100% dos nascidos vivos no país (BRASIL, 2016). Contudo, a presente pesquisa identificou uma taxa média de cobertura de 82,07% no município de Manaus, em um período de 12 meses. Esse resultado é superior ao de Chapecó, em Santa Catarina, que teve um percentual de 77,62% (MEDEIROS; ZARO; GIACHINI, 2021); e do estado do Piauí, que obteve uma taxa média de apenas 76,22% (AGUIAR et al., 2022). Quando comparado à nível nacional, os resultados de Manaus podem ser equiparados, visto que a cobertura percentual no Brasil foi de 82,53% em 2020, segundo estatísticas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2022). O coeficiente de cobertura abaixo do ideal pode ser explicado pela dificuldade que o PNTN tem em cenários do contexto amazônico, como infraestrutura inadequada e as limitações geográficas encontradas na região.

A presente pesquisa analisou que a taxa de neonatos com um perfil hemoglobínico alterado foi de 2,49%. No Mato Grosso do Sul, cerca de 2,6% dos neonatos triados apresentaram algum tipo de variação na análise de hemoglobinas, dentro de um $n = 35.858$ (CÂNDIDO-BACANI et al., 2022). No estado de Sergipe, um estudo demonstrou que aproximadamente 3,65% dos recém-nascidos que realizaram o teste do pezinho mostraram um resultado anormal nos exames. Essa variação de percentual entre regiões do país pode ser justificada pela ampla diversidade genética no Brasil, levando à apresentação heterogênea da doença em relação à população acometida. Em Sergipe e no Nordeste do país, por exemplo, há a presença de comunidades quilombolas, onde a população vive de forma fechada, prevalecendo os casamentos consanguíneos, situação que contribui para permanência constante das hemoglobinopatias na região, principalmente relacionadas aos perfis genéticos FAS, FAC e FS (LEITE et al., 2020).

Em relação ao perfil hemoglobínico encontrado no estudo, a classificação do genótipo em ordem decrescente foi a seguinte: FAS (82,09%), FAC (14,58%), FAD (1,45%), FS (0,53%), FC (0,39%), AS (0,39%), FAE (0,26%), FSC (0,26%). No Estado do Mato Grosso do Sul, Cândido-Bacani e colaboradores (2022) identificaram um perfil semelhante, com a ordem dos primeiros colocados igual; contudo, houve uma maior taxa percentual de amostras FAC (21,9%), e um menor índice de neonatos com o perfil FAD (0,4%). A prevalência do traço falciforme (TF) em relação aos RN triados na presente pesquisa foi de 2,05%; resultado discretamente inferior ao encontrado em um trabalho a nível nacional, que apresentou uma prevalência de 2,49% do TF em todo o território brasileiro (ROSENFELD et al., 2019).

Verificamos que, em relação ao sexo biológico dos neonatos, os dados foram equiparados (50,53% feminino X 49,47% masculino). Cenário semelhante ao do estudo nacional feito por Rosenfeld e colaboradores (2019), o qual apresentou taxas de prevalências similares: 2,6% para o sexo masculino, e 2,4% para o sexo feminino.

Durante o período analisado, constatou-se que a distribuição da raça/cor dos recém-nascidos alterados para hemoglobinopatias foi heterogênea, com predominância da raça parda em 70,95% das amostras. Contudo, é importante salientar que uma parcela significativa das amostras (177 exames) não contava com o tipo de raça/cor especificado no SISNEO, cenário que pode ter influenciado nas proporções dessa variável. De qualquer modo, é necessário contrastar essas estatísticas com as de outras regiões do Brasil: em Sergipe, um estudo concluiu que há correlação espacial positiva entre a prevalência do traço falciforme com a população de indivíduos não-brancos que vivem na região, principalmente a população preta (LEITE et al., 2020). O “Manual de Doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afrodescendente”, do Ministério da Saúde, esclarece e afirma a intrínseca relação das

hemoglobinopatias – especialmente a Doença Falciforme – com o grupo étnico envolvido (BRASIL, 2001). A discrepância dos resultados analisados na cidade de Manaus também pode ter associação com o elevado índice de miscigenação na região amazônica. Segundo Censo demográfico 2022 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Amazonas é detentor da segunda maior proporção da população de pardos no Brasil, com cerca de 68%, além de ser um dos estados com o menor índice de indivíduos negros, com 4,9% da proporção. Uma pequena parcela dos neonatos triados (1,85%) eram de nascimento prematuro, enquanto a imensa maioria (98,15%) foram de gestações no tempo adequado. O manual técnico da Triagem Neonatal Biológica afirma que é essencial que todos os RN realizem o exame. A prematuridade pode sujeitar a resultados positivos e negativos falsos mais frequentemente. Contudo, em situações específicas, é importante que esses casos sejam novamente testados e encaminhados para protocolos específicos para cada doença (BRASIL, 2016).

4 CONCLUSÃO

Os mais prevalentes perfis hemoglobínicos foram para o traço falciforme, traço para hemoglobinopatia C, traço para hemoglobinopatia D e a anemia falciforme na forma homozigótica.

Não houve relação da ocorrência desses traços e da anemia falciforme quanto ao sexo biológico do recém-nascido.

A questão étnico-racial deve ser mais bem pesquisada e analisada em estudos futuros, com a finalidade de comprovar se há significância estatística dos neonatos triados com esta variável.

Este é um dos primeiros estudos a nível local realizados para determinar o quantitativo de testes alterados para as hemoglobinopatias. Um dado importante para gestão pública em saúde e formação acadêmica dos futuros profissionais da saúde.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Maria Rikelly Frota et al. Prevalência dos erros inatos do metabolismo detectados pela triagem neonatal no estado do Piauí, Brasil: 2013-2019. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, 2022. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/359332557_Prevalencia_dos_erros_inatos_do_metabolismo_detectados_pela_triagem_neonatal_no_estado_do_Piau%C3%AD_Brasil_2013-2019>. Acesso em 04 de maio de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Indicadores da Triagem Neonatal no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/programa-nacional-da-triagem-neonatal/indicadores-da-triagem-neonatal>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Triagem neonatal biológica: manual técnico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <<http://biblioteca.cofen.gov.br/triagem-neonatal-biologica-manual-tecnico/>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afrodescendente**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsmis/resource/pt/mis-3444>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

CÂNDIDO-BACANI, Priscila de Matos et al. Incidence of hemoglobinopathies and

spatialization of newborns with sickle cell trait in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Einstein**, v. 20, p. 1-7, 2022. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/eins/a/DGPY6WL5tDzTgByQSmsMqNC/>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Brasileiro de 2022. Rio de Janeiro: IBGE, 2023.

KOHN, Daiana Cristina; RAMOS, Domênica Bossardi; LINCH, Graciele Fernanda da Costa. Triagem neonatal biológica brasileira: revisão integrativa. **Revista de APS**, v. 25, n. 1, p. 225-235, jan./mar. 2022. Disponível em: <<https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/34474>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

LEITE, Débora Cristina Fontes et al. Distribuição espacial de recém-nascidos com traço falciforme em Sergipe. **Rev Paul Pediatr**, v. 38, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rpp/a/hY8J9DKjPKqN4pvSH5zVCJy/?lang=pt>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

MEDEIROS, Carlos Alberto do Amaral; ZARO, Arthur; GIACHINI, Daniel. Prevalência de doenças congênitas identificadas no teste de triagem neonatal do Município de Chapecó, Santa Catarina, Brasil: 2014-2018. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.9, p. 86505-86517 sep. 2021. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/35346>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

PRAZERES, Vania Mesquita Gadelha. **Avaliação de indicadores de qualidade do programa de triagem neonatal do Amazonas entre 2013 e 2016**. 2019. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17144/tde-27052020-081855/en.php>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

RODRIGUES, Daniela de Oliveira Werneck et al. Diagnóstico histórico da triagem neonatal para doença falciforme. **Revista de APS**, v. 13, n. 1, p. 34-45, jan./mar. 2010. Disponível em: <<https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/14322>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

ROSENFELD, Luiz Gastão et al. Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014-2015. **Rev Bras Epidemiol**, v. 22, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596378/>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

SANTOS, Olivia Franco dos et al. Aspectos da assistência em pacientes com Doença Falciforme no contexto da pandemia da COVID-19. **Revista Médica de Minas Gerais**, 2022. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1373263>>. Acesso em 04 de maio de 2024.