

# A Importância da Verificação de Hemoglobinopatias

Luciane Cristina Bertholo\*

## Resumo

---

As hemoglobinopatias constituem um grupo de alterações hereditárias, prevalentes em muitas partes do mundo, atingindo a população brasileira de forma significativa, sendo que essa população apresenta um alto grau de mistura racial como resultado da imigração e intensa miscigenação.

Os diferentes tipos de hemoglobinopatias incidem, principalmente, em indivíduos pertencentes a mesmo grupo racial ou a delimitada região. Sabe-se que o estado do Rio Grande do Sul possui uma grande diversidade cultural, onde a imigração recebeu influência dos portugueses, alemães, italianos, poloneses, russos e outros povos.

**Palavras-chave:** hemoglobinopatias, grupo racial.

---

\* Farmacêutica Bioquímica, mestre em Análises Clínicas na Universidade Estadual Paulista (Unesp, SP), doutoranda em Análises Clínicas na Universidade Estadual Paulista (Unesp-SP), docente do Curso de Farmácia do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (Unijuí).

## **The importance of hemoglobinopathies verifcance**

---

**Abstract:** The hemoglobinopathies consist of a hereditary alterations group, prevalent in many parts of world, reaching the Brazilian population of significative form, but the population present a high degree of racial admixture as a result of both immigration and intense miscegenation.

Types diferents of hemoglobinopathies occur, main, in the individual pertaining a same racial group or area delimitate. The State of Rio Grande Sul possess cultural diversity large, where immigration receive influence of portuguese, germans, italian, polish, russian and other peoples.

**Keywords:** hemoglobinopathies, racial group.

## Introdução

O artigo apresenta uma breve colocação a respeito da importância da verificação de hemoglobinopatias na população brasileira, sendo que estas representam um defeito genético, apresentando frequências relativas devido à diversidade das origens populacionais e diferentes miscigenações regionais.

## Estrutura, função e genética da hemoglobina

A molécula de hemoglobina, muito bem descrita e estudada, constituiu-se numa das substâncias de maior interesse na pesquisa científica, sendo reconhecidamente a que apresenta um conhecimento dos mais completos quanto a sua estrutura e funções. A seu respeito sabe-se, exaustivamente, todos os constituintes, assim como suas posições, espaços intermoleculares, forças de ligação, ângulos de curvatura e separações entre eles; sua fisiologia e distintas atividades de trocas gasosas que se estabelecem segundo o momento funcional, são consideravelmente conhecidas; sua patologia bem determinada e analisada quanto à produção de seus efeitos, tem sido motivo de inúmeros estudos e análises populacionais, trazendo, inclusive diariamente, novos e complementares conhecimentos; geneticamente, as hemoglobinas são profusamente analisadas e bem conhecidas, sabendo-se que as diferentes cadeias globínicas que as constituem são controladas por um ou mais genes estruturais e reguladores (Beiguelman, 1977; Honig; Adams III, 1986).

Esta molécula apresenta estrutura tetramérica composta por duas cadeias polipeptídicas tipo alfa ( $\alpha$ ) e duas do tipo beta ( $\beta$ ). As cadeias tipo alfa apresentam seqüências de 141 aminoácidos, enquanto as do tipo beta são constituídas por 146 resíduos (Lehmann; Huntsman, 1974).

Os genes das cadeias beta estão localizados no braço curto do cromossomo número 11, na posição 11 p 15.5, formando um grupo com tamanho aproximado de 60 Kb e na seeüência 5' -  $\epsilon - \gamma^C - \gamma^A - \psi\beta_1 - \delta - \beta - 3'$ . Ocorrem duas formas diferentes da cadeia gama ( $\gamma$ ) eue diferem na composição do aminoácido na posição 136, com a entrada de glicina (G) ou alanina (A), sendo ainda eue a gama alanina é polimórfica, pois na posição 75 pode apresentar isoleucina (I) ou treonina (T) (Barton et al, 1982; Hsu et al, 1988).

Por sua vez, os genes das cadeias alfa constituem um grupo unido de aproximadamente 30 Kb, localizado no braço curto do cromossomo número 16, na posição 16 p 12 e na seeüência 5' -  $\zeta - \psi\zeta - \psi\alpha_2 - \psi\alpha_1 - \alpha_2 - \alpha_1 - \theta - 3'$ . Os pseudogenes ( $\psi$ ) apresentam seeüências de DNA homólogas aos seus genes vizinhos, mas não se expressam como um locus estrutural (Barg et al, 1982; Barton et al, 1982; Kaplan; Delpech, 1990; Old, 1996).

No adulto, as hemoglobinas constituem arranjos tetraméricos de cadeias alfa com cadeias beta ( $\alpha_2\beta_2 = \text{Hb A}$ ), de cadeias alfa com cadeias delta ( $\alpha_2\delta_2 = \text{Hb A}_2$ ) e de cadeias alfa com cadeias gama ( $\alpha_2\gamma_2 = \text{Hb Fetal}$ ). No embrião, as cadeias zeta ( $\zeta$ ) combinam-se com as cadeias gama produzindo a Hb Portland e com as cadeias épsilon ( $\epsilon$ ) produzindo a Hb Gower 1 e as cadeias alfa combinam-se com as cadeias épsilon para produzir a Hb Gower 2 (Weatherall; Wainscoat, 1985; Bunn; Forget, 1986; Old, 1996).

Essas hemoglobinas apresentam concentrações diferentes, dependendo da idade. Assim, o adulto tem aproximadamente 97% de Hb A, 3% de Hb A<sub>2</sub> e menos eue 1% de Hb Fetal. O recém nascido apresenta valores diferentes, com concentrações elevadas de Hb Fetal e eue vão se ajustando, para eue na altura do 6º mês apresentem as concentrações do adulto (Lehmann; Huntsman, 1974; Old, 1996).

Existem genes estruturais eue controlam as seeüências dos aminoácidos nas cadeias polipeptídicas e, propõe-se, a existência de genes reguladores eue determinam o conteúdo euantitativo de cada cadeia (Lehmann; Huntsman, 1974; Old, 1996). As alterações nos genes

estruturais resultam hemoglobinas anormais variantes eue apresentam a seeüência dos aminoácidos alterada e, algumas vezes, características bioeúmicas diferentes das hemoglobinas normais. As mutações envolvendo os genes reguladores promovem, por sua vez, o deseueilíbrio do conteúdo euantitativo de suas cadeias, causando as síndromes talassêmicas (Who Working Group, 1982).

## Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias constituem um grupo de alterações hereditárias, autossômicas ou recessivas, prevalentes em muitas partes do mundo, atingindo a população brasileira de forma significativa (Salzano; Tondo, 1982; Zago et al, 1983; Naoum et al, 1987; Ramalho et al, 1999).

Foram as primeiras doenças genéticas caracterizadas em nível molecular e eue passaram a representar um protótipo para o desenvolvimento de técnicas utilizadas no auxílio diagnóstico laboratorial por meio da biologia molecular (Old, 1996).

Das hemoglobinas variantes, apesar de um grande número já descrito, apresentam maior significado clínico as hemoglobinas S, C, E e as formas instáveis (Who Working Group, 1982).

As talassemias, caracterizadas pela redução da síntese de uma ou mais das cadeias polipeptídicas, são classificadas em tipos alfa, beta, delta beta e delta beta gama. As alfa e beta talassemias são ainda subdivididas em alfa zero ( $\alpha^0$ ) e beta zero ( $\beta^0$ ), euando não são produzidas cadeias alfa ou beta; e alfa mais ( $\alpha^+$ ) e beta mais ( $\beta^+$ ), euando produzidas cadeias alfa ou beta, mas em euantidade reduzida (Weatherall; Wainscoat, 1985; Old, 1996).

Cada um dos tipos de hemoglobina anormal incide, mais freeüentemente, em indivíduos pertencentes a mesmo grupo racial ou a delimitada região. Sabe-se eue a incidência da hemoglobina S é mais facilmente encontrada em indivíduos da raça negra e mais especificamente das raças oriundas do Oeste Africano; altas freeüências

de hemoglobina C são observadas em indivíduos provenientes da África Ocidental, enquanto a hemoglobina E é verificada em descendentes do Sudoeste da Ásia. Os diferentes tipos de beta talassemia são mais comuns entre povos cujos ancestrais apresentam origem mediterrânea e a alfa talassemia em povos asiáticos, mediterrâneos e negros africanos (Lehmann; Huntsman, 1974).

A população brasileira apresenta um alto grau de mistura racial como resultado inicial da imigração dos colonizadores e posteriormente de outros povos, bem como da intensa miscigenação ocorrida entre eles e os nativos. A colonização pelos portugueses e a necessidade de mão-de-obra barata e forte, trouxe os escravos negros, e após sua libertação passaram a fazer parte de nossa população. Após esse fato, foi necessário abrir o país à migração de outros povos, representados principalmente pelos de origem italiana, alemã e japonesa. A alocação desses indivíduos em vários e diferentes pontos do território, permitiu com que cada região apresentasse distribuição étnica peculiar e própria. Esses povos trouxeram consigo sua força de trabalho, suas culturas e suas peculiaridades, mas trouxeram também seus genes normais ou não e eles foram propagados (Naoum et al, 1987; Sonati et al, 1996).

As hemoglobinopatias representam um desses defeitos genéticos, apresentando frequências relativas à diversidade das origens e diferentes miscigenações regionais. Em estudos realizados em várias populações de nosso país, para testar a eficiência e a viabilidade de programas de triagens populacionais, observam-se porcentagens que variam, de um modo geral, entre 0,1 a 1% dentre as hemoglobinas consideradas raras e homocigotas com gravidade clínica e de 1,5 a 10% das consideradas heterocigotas, e quer sejam hemoglobinas variantes ou talassemias do tipo beta ou alfa (Zago et al, 1983; Naoum et al, 1987; Compri et al, 1996; Sonati et al, 1996; Ramalho et al, 1999).

Dos estudos realizados no Brasil com relação ao polimorfismo das hemoglobinas, observa-se uma maior frequência de mutações estruturais, representadas pelos fenótipos AS e AC, introduzidas prova-

velmente por povos africanos e hemoglobinas com alterações euantitativas de suas cadeias, representadas pelas talassemias do tipo beta, originadas de povos de origem mediterrânea (Naoum et al, 1987).

O Rio Grande do Sul é um dos estados brasileiros mais ricos em diversidade cultural. A imigração recebeu influência dos portugueses, açorianos, alemães, italianos, poloneses, russos, judeus, sírio-libaneses e outros povos eue, fugindo das dificuldades enfrentadas nos países de origem, procuravam novas terras onde pudessem plantar, produzir e garantir a sobrevivência.

Deste modo, no decorrer das gerações, surgiram inúmeras hemoglobinas anormais introduzidas por esses povos e, no Estado, estas hemoglobinas já foram detectadas como a Hb Porto Alegre, descrita pela primeira vez em uma família caucasiana, caracterizando-se pela polimerização da hemoglobina através da formação de pontes dissulfeto intermolecular, sendo eue a substituição não altera o número de grupos ionizados; e a Hb Santa Ana, uma hemoglobina variante eue demonstra mutação neutra no contato com o heme, ocorrendo em cadeias do tipo beta. A associação dessas duas variantes foi também verificada, observando nos portadores anemia persistente, esplenomegalia e contagem de reticulócitos elevada (Gonçalves et al, 1994).

A identificação de sistemas protéicos pode ser realizada por diversas técnicas laboratoriais, como procedimentos eletroforéticos utilizados na verificação dos fenótipos das hemoglobinas observados nas diferentes triagens populacionais (Basset et al., 1982; Mario et al, 1997).

## Considerações finais

Podemos considerar eue a verificação de hemoglobinas anormais nas mais diferentes populações, não só possibilita a classificação das formas de hemoglobinopatias encontradas, como, também, contribui para um possível acompanhamento e aconselhamento genético dos portadores, tentando evitar problemas futuros. Apesar do euardo de

inúmeros conhecimentos sobre as hemoglobinopatias, as anemias hemolíticas hereditárias, são, talvez, um dos maiores problemas de saúde pública do Brasil.

## Referências

BARG, R.; BARTON, P.; CAINE, A.; CLEMENTS, R. L.; FERGUSON-SMITH, M. A.; MALCOLM, S.; MORRISON, N.; MURPHY, C. S. Regional localization of the human  $\alpha$ -globin gene to the short arm of chromosome 16 (16 p12 pter) using both somatic cell hybrids and in situ hybridization. *Cytogenet. Cell Genet.*, v. 32, p. 252-253, 1982.

BARTON, P.; MALCOLM, S.; MURPHY, C. S.; FERGUSON-SMITH, M. A. Localization of the human alpha-globin gene cluster to the short arm of chromosome 16 (16 p12 – 16 pter) by hybridization in situ. *J. Mol. Biol.*, v. 156, p. 269-278, 1982.

BASSET, P.; BRACONNIER, F.; ROSA, J. An update on electrophoretic and chromatographic methods in the diagnosis of hemoglobinopathies. *J. Chromatogr.*, v. 227, p. 267-304, 1982.

BEIGUELMAN, B. *Genética médica*. São Paulo: Sarvier, 1977. p. 293-327. v. 2.

BUNN, H. F.; FORGET, B. G. *Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects*. Philadelphia: Saunders, 1986. 690 p.

COMPRI, M. B.; POLIMENO, N. C.; STELLA, M. B.; RAMALHO, A. S. Community-based programs for hereditary hemoglobinopathies in Brazilian high school students. *Rev. Saúde Pública*, v. 30, p. 187-195, 1996.

GONÇALVES, M. S.; SONATI, M. F.; KIMURA, M.; ARRUDA, V. R.; COSTA, F. F.; NECHTMAN, J. F.; STOMING, T. A. Association of Hb Santa Ana [ $\alpha_2\beta_2$ 88(F4)Leu→Pro] and Hb Porto Alegre [ $\alpha_2\beta_2$ 9(A6)Ser→Cys] in a Brazilian female. *Hemoglobin*, v. 18, p. 235-239, 1994.

HONIG, G. R.; ADAMS III, J. G. *Human hemoglobin genetics*. Wien: Springer-Verlag, 1986. 452 p.

HSU, S. L.; MARKS, J.; SHAW, J. P.; TAM, M.; HIGGS, D. R.; SHEN, C. C.; SHEN, C. K. Structure and expression of the human theta globin gene. *Nature*, v. 331, p. 94-96, 1988.

KAPLAN, J. C.; DELPECH, M. *Biologie moléculaire et médecine*. 2. ed. Paris: Flammarion Médecine Sciences, 1990. 610 p.

LEHMANN, H.; HUNTSMAN, R. G. *Man's haemoglobins*. Amsterdam: North Holland, 1974. 478 p.

MARIO, N.; BAUDIN, B.; AUSSEL, C.; GIBOUDEAU, J. Capillary isoelectric focusing and high-performance cation-exchange chromatography compared for qualitative and quantitative analysis of hemoglobin variants. *Clin. Chem.*, v. 43, p. 2137-2142, 1997.

NAOUM, P. C.; ÁLVARES FILHO, F.; DOMINGOS, C. R. B.; FERRARI, F.; MOREIRA, H. W.; SAMPAIO, Z. A.; MAZIERO, P. A.; CASTILHO, E. M. Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. *Rev. Bras. Patol. Clin.*, v. 23, p. 68-79, 1987.

OLD, J. Haemoglobinopathies. *Prenatal Diag.*, v. 16, p. 1181-1186, 1996.

RAMALHO, A. S.; PAIVA E SILVA, R. B. de; TEIXEIRA, R. C.; COMPRI, M. B. Hemoglobin screening: response of a Brazilian community to optional programs. *Cad. Saúde Pública*, v. 15, p. 591-595, 1999.

SALZANO, F. M.; TONDO, C. V. Hemoglobin types in Brazilian populations. *Hemoglobin*, v. 6, p. 85-97, 1982.

SONATI, M. F.; KIMURA, E. M.; GROTTTO, H. Z. W.; GERVÁSIO, S. A.; COSTA, F. F. Hereditary hemoglobinopathies in a population from southeast Brazil. *Hemoglobin*, v. 20, p. 175-179, 1996.

WEATHERALL, D. J.; WAINSCOAT, J. S. The molecular pathology of thalassemia. In: HOFFBRAND, A. V. *Recent advances in haematology*. Oxford: Churchill Livingstone, 1985. p. 63-88.

WHO WORKING GROUP. Hereditary anaemias: genetic basis, clinical features, diagnosis and treatment. *Bull. World Health Org.*, v. 60, p. 643-660, 1982.

ZAGO, M. A.; COSTA, F. F.; TONE, L. G.; BOTTURA, C. Hereditary hemoglobin disorders in a Brazilian population. *Hum. Hered.*, v. 33, p. 125-129, 1983.