

## **Incidência das hemoglobinopatias no estado de Mato Grosso do Sul: retrospecção com 288.753 recém-nascidos**

Kaiky C. Piva, Lucas N. S. Nunes, Marcela C. Roncada, Amanda C. M. Berti, Vanessa S. Ramos, Josaine S. P. Oliveira, Michelly Zanchin, André B. N. Souza, Danilo G. H. da Silva, Lucas Gazarini, Priscila M. C. Bacâni, Vitor M. Bacâni e Edis Belini-Júnior.

### **Resumo**

**Objetivo:** Avaliar a incidência e a espacialização das hemoglobinopatias em recém-nascidos (RN) vivos a partir da Triagem Neonatal no estado de Mato Grosso do Sul (MS), Brasil.

**Métodos:** Trata-se de um estudo de observação transversal descritivo e retrospectivo composto por 288.753 recém-nascidos vivos triados no MS entre os anos de 2015 e 2022. As amostras biológicas em papel filtro foram triadas por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e confirmadas por análises moleculares. Os dados do RN foram analisados pelo software IBM SPSS Statistics 25.0, pelo teste de qui-quadrado ( $X^2$ ). O índice de Moran Global e o indicador local univariado e bivariado de autocorrelação espacial por município e dados de cor ou raça foram aplicados aceitando a significância de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** 7.527 (2,61%) RN triados foram diagnosticados com hemoglobinopatias, apresentando uma incidência de 1:38,4 RN. Foram identificados 16 perfis hemoglobínicos anormais, destes 11 podem ser consideradas raras pela frequência inferior a 10 RN acometidos no período analisado. As hemoglobinopatias assintomáticas tiveram uma incidência de 1:39 RN, os sintomáticos leves de 1:22:212 RN e os graves igual a 1:4.734 RN. A HbS foi a variante mais frequente, com uma frequência alélica de 1:32,7 RN.

**Conclusões:** A incidência e distribuição divergente das hemoglobinopatias no MS comparativo a outros estados e a suas próprias macrorregiões de saúde ressaltam a heterogeneidade dos aspectos avaliados. Justifica-se também a importância dos estudos epidemiológicos ao disponibilizar conhecimento para as políticas de saúde visando assegurar o acesso pleno dos pacientes aos serviços de triagem.

**Palavras-chave:** Anemia Falciforme; Programa Nacional de Triagem Neonatal; Epidemiologia clínica; Hemoglobinas anormais; Traço Falciforme; Doenças Genéticas Inatas.

### **Introdução**

As hemoglobinopatias são afecções genéticas que afetam a hemoglobina (Hb); atualmente já se tem mais de 1.800 mutações descritas na literatura e cerca de 1.700 delas são assintomáticas mesmo em homozigose.<sup>1</sup> Se destacam como alterações monogênicas mais frequente, acometendo entre 3 a 7% da população mundial e, aproximadamente, 3,5% do Brasil<sup>2,3</sup>. Historicamente, elas foram introduzidas no país durante a fase de colonização, marcada pela chegada de várias populações culturalmente distintas e de regiões em que há alta

prevalência dessas mutações, como na África e na Ásia, favorecendo a disseminação de diversas alterações hemoglobínicas em virtude da alta miscigenação de povos.<sup>4,5</sup>

Dentre elas, a hemoglobina S (HbS) é a variante mais comum e de grande relevância clínica, principalmente, quando em homozigose ao estabelecer o quadro de Anemia Falciforme (AF), ou em heterozigose composta com HbC, HbD, HbE e algumas talassemias beta, perfis sintomáticos graves com uma fisiopatologia complexa, caracterizando a Doença Falciforme (DF).<sup>6</sup> Assim, os indivíduos com DF necessitam de um diagnóstico precoce para o rápido tratamento e aconselhamento genético familiar, destacando a relevância de terem sua distribuição melhor compreendida para fomentar e direcionar as novas políticas de saúde para o atendimento desta demanda.<sup>5</sup>

Neste viés, através do Ministério da Saúde, foi instituído no ano de 2001 pela portaria 822/01 o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) no Brasil, com o objetivo da identificação precoce de diversos distúrbios congênitos metabólicos, endócrinos, enzimáticos e genéticos pelo “Teste do Pezinho” (TP) em recém-nascidos (RN), incluindo as hemoglobinopatias, além de fornecer o tratamento e acompanhamento clínico necessário.<sup>7,8</sup>

Desta maneira, além de fornecer desde o diagnóstico até o aconselhamento genético aos pacientes, o PNTN subsidia estudos epidemiológicos das Hb anormais no país, instrumentos cruciais para disponibilizar conhecimentos acerca das hemoglobinopatias mais frequentes em uma população e contribuir para o serviço da triagem.<sup>9,10</sup> Este ponto ressalta a importância deste estudo com o objetivo de avaliar a incidência e a espacialização das hemoglobinopatias em recém-nascidos (RN) vivos a partir da Triagem Neonatal no estado de Mato Grosso do Sul (MS), Brasil.

## **Métodos**

Trata-se de um estudo de observação transversal descritivo e retrospectivo composto por 288.753 recém-nascidos vivos no estado de Mato Grosso do Sul entre os anos de 2015 e 2022 triados pelo Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnóstico da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (IPED-APAE).

A população do estado de MS tem aproximadamente 2.757.013 indivíduos distribuídos em 79 cidades. De acordo com as características socioeconômicas, de saúde, geográfica e demográficas, o estado é dividido em quatro macrorregiões de saúde (MRS): Campo Grande (34 municípios); Dourados (33 cidades); Três Lagoas (10 cidades ou município) e Corumbá (duas cidades ou município?). Cerca de 42,4% da população se identifica como branca, 6,5% como preta, 0,7% amarela, 46,9% parda e 3,5% como indígenas e quilombolas.<sup>11</sup>

As amostras em papel filtro foram analisadas inicialmente na APAE/IPED por Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) (Ultra2 Genesys, Trinity Biotech) e confirmadas por análises moleculares (PCR-RE, PCR-GAP e Sequenciamento de DNA – Sanger) no Laboratório de Genética e Biologia Molecular (LGBM), da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus de Três Lagoas (UFMS-CPTL).

Os dados dos RN foram analisados pelo software IBM SPSS Statistics 25.0, em que se realizou análise de qui-quadrado ( $X^2$ ), considerando significância de  $p < 0,05$  e post-hoc por análises de resíduos.<sup>12</sup> A incidência foi calculada pela razão entre o número total de recém RN sobre o número de pacientes com hemoglobinopatias. Os dados dos recém-nascidos foram obtidos no banco de dados da IPED-APAE e do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC)<sup>13</sup>. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética CAAE: 83109518.5.0000.0021.

O índice de Moran Global e o indicador local univariado e bivariado de autocorrelação espacial por meio da análise de área (município) foram aplicados para investigar relações espaciais entre as incidências das hemoglobinopatias com os perfis étnicos sociais pelo censo do IBGE. Além disso, foram aplicados testes de significância estatística com base em permutações aceitando a significância de  $p < 0,05$ . As estatísticas de autocorrelação espacial foram realizadas pelo software GeoDa, versão 1.14.0 e a representação cartográfica da distribuição espacial da incidência de hemoglobinopatias foi confeccionada pelo software ArcGIS 10.2.<sup>14</sup>

## Resultados

Durante o período do estudo, 342.247 RN vivos foram registrados no estado de MS. Destes, 288.753 foram triados pela APAE/IPED e 7.527 (2,61%) foram diagnosticados com alguma hemoglobinopatia, apresentando uma incidência de 1:38,4 RN vivos e triados.

Na Tabela 1 podem ser observados os 16 perfis hemoglobínicos anormais encontrados na população de RN triados e os seus respectivos fenótipos clínicos. Três diferentes fenótipos foram classificados e, em geral, 11 perfis hemoglobínicos foram considerados assintomáticos (1:39 RN), três com sintomas leves (1:22.212 RN) e dois perfis considerados graves (1:4.734 RN).

Tabela 1. Incidência e características dos perfis hemoglobínicos encontrados nos RN triados entre os anos de 2015 a 2022 no MS.

Hemoglobinopatias	Fenótipo Clínico	Frequência		
		Nº absoluto (%)	Incidência	
Beta variante	FAS	Assintomático	5513 (73,38%)	1:52
	FAC	Assintomático	1859 (24,74%)	1:155,3
	FAD	Assintomático	43 (0,57%)	1:6.715
	FS	Sintomático grave	42 (0,56%)	1:6.875
	FAE	Sintomático leve	9 (0,12%)	1:32.083
	FA/Korle-Bu	Assintomático	5 (0,07%)	1:57.750
	FC	Sintomático leve	3 (0,04%)	1:96.251
	FA/Basking Ridge	Assintomático	1 (0,01%)	1:288.753
	FA/Deer Lodge	Assintomático	1 (0,01%)	1:288.753
	FA/Tyne	Assintomático	1 (0,01%)	1:288.753
	Alfa variante	FA/Hasharon	Assintomático	5 (0,07%)
FA/Stanleyville-II		Assintomático	2 (0,03%)	1:144.376
Interação entre Hb anormais	FSC	Sintomático grave	19 (0,25%)	1:15.197
	FC/ $\beta^+$ talassemia	Sintomático leve	1 (0,01%)	1:288.753
	FAS/Chicago	Assintomático	1 (0,01%)	1:288.753

Interação Hb variante e PHHF	FS	Assintomático	1 (0,01%)	1:288.753
------------------------------	----	---------------	-----------	-----------

Hb: hemoglobina. PHHF: Persistência hereditária da Hemoglobina Fetal.

Classificação dos fenótipos clínicos. Assintomático: ausência de sintomas e alterações nos índices hematimétricos; Sintomáticos leves: apresentam ligeiras alterações nos índices hematimétricos – leve anisocitose, microcitose (VCM) e hipocromia (HCM), mas sem complicações clínicas; Sintomáticos graves: anemia hemolítica e crônica com sintomas como crise vaso-oclusiva, dor crônica, além de alterações hematimétricas.

A incidência das hemoglobinopatias para cada Macrorregião de Saúde (MRS) foi de 1:37,7 RN na de Campo Grande, 1:32,7 de Corumbá, 1:46,1 de Dourados e 1:27,9 de Três Lagoas. Conforme observado na Tabela 2, foi demonstrado que há diferença significativa entre os valores de frequência esperado e observado das Hb anormais entre as áreas avaliadas, exceto na macrorregião de saúde de Campo Grande. Dentre as outras três com associação significativa, a MRS de Três Lagoas apresenta a maior incidência obtida de RN com hemoglobinopatias, enquanto a de Dourados detém a menor frequência obtida em comparação ao que se era esperado.

Tabela 2. Comparação da frequência esperada e a observada de hemoglobinopatias nas macrorregiões de saúde do estado de MS.

	Localidade	RN com hemoglobinopatias	Total de RN
<b>Campo Grande</b>	Frequência obtida (%)	3.992 (2,65)	150357
	Frequência esperada (%)	3919,4 (2,60)	150357,0
	Resíduos ajustados	1,7	
<b>Corumbá</b>	Frequência obtida (%)	427 (3,05)	13958
	Frequência esperada (%)	363,8 (2,60)	13958,0
	Resíduos ajustados	3,4*	
<b>Dourados</b>	Frequência obtida (%)	2079 (2,17)	95776
	Frequência esperada (%)	2496,6 (2,60)	95776,0
	Resíduos ajustados	-10,4*	
<b>Três Lagoas</b>	Frequência obtida (%)	1029 (3,59)	28662
	Frequência esperada (%)	747,1 (2,60)	28662,0
	Resíduos ajustados	11,0*	
<b>Total</b>	Frequência obtida (%)	7527 (2,60)	288753
	Frequência esperada (%)	7527,0 (2,60)	288753,0

RN: recém-nascidos.

\*Resíduos ajustados  $>1,96$  ou  $<-1,96$  apontam diferença significativa entre as frequências esperada e observada.

Na Figura 1, observa-se a incidência das hemoglobinopatias nos municípios de MS. A cidade de Terenos, pertencente a MRS de Campo Grande, apresentou a maior incidência de hemoglobinopatias com 1:17,2 RN. Já na MRS de Três Lagoas, os municípios que de maior incidência foram Água Clara e Aparecida do Taboado, com respectivas frequências de 1:23,7 e 1:24,3 RN, enquanto a MRS de Dourados, a cidade de maior incidência foi Anaurilândia, com 1:23,8 RN. Ainda na figura 1, pode-se visualizar o resultado das análises estatísticas pelo índice de Moran univariado que demonstrou uma autocorrelação espacial significativa (índice de Moran 0,367;  $p < 0,05$ ) na incidência das variantes hemoglobínicas entre os municípios.

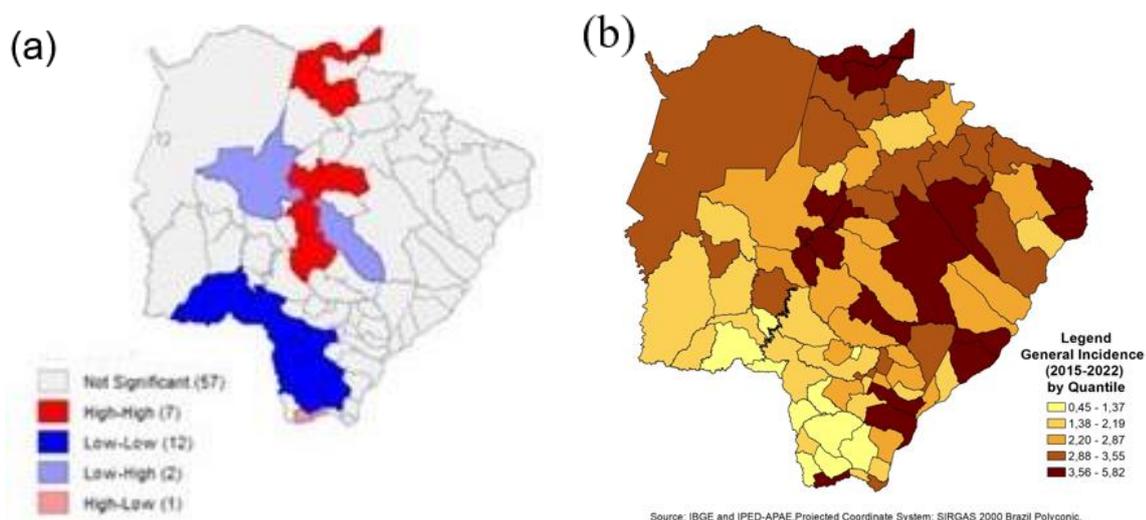


Figura 1. (a) Autocorrelação espacial univariado e (b) incidência de RN com hemoglobinopatias a cada 100 RN triados nos municípios do Mato Grosso do Sul (2015 – 2022). Em (a) é possível observar as relações: High-High, quando o município tem alta incidência das variantes e as cidades vizinhas também; Low-Low, contrário ao anterior; Low-High, quando o distrito teve baixa incidência comparado aos próximos de alta frequência; e High-Low, em que há alta incidência das hemoglobinopatias em relação aos arredores com baixa incidência.

O Índice de Moran bivariado entre a incidência das hemoglobinopatias e indivíduos autodeclarados Pretos ou Pardos (PP) indicou uma autocorrelação significativa em nível local e clusters espaciais (índice de Moran 0,366;  $p < 0,05$ ), conforme se conta na figura 2. Esse dado demonstra que há associação entre a incidência das Hb anormais e o percentual da população PP nos municípios.

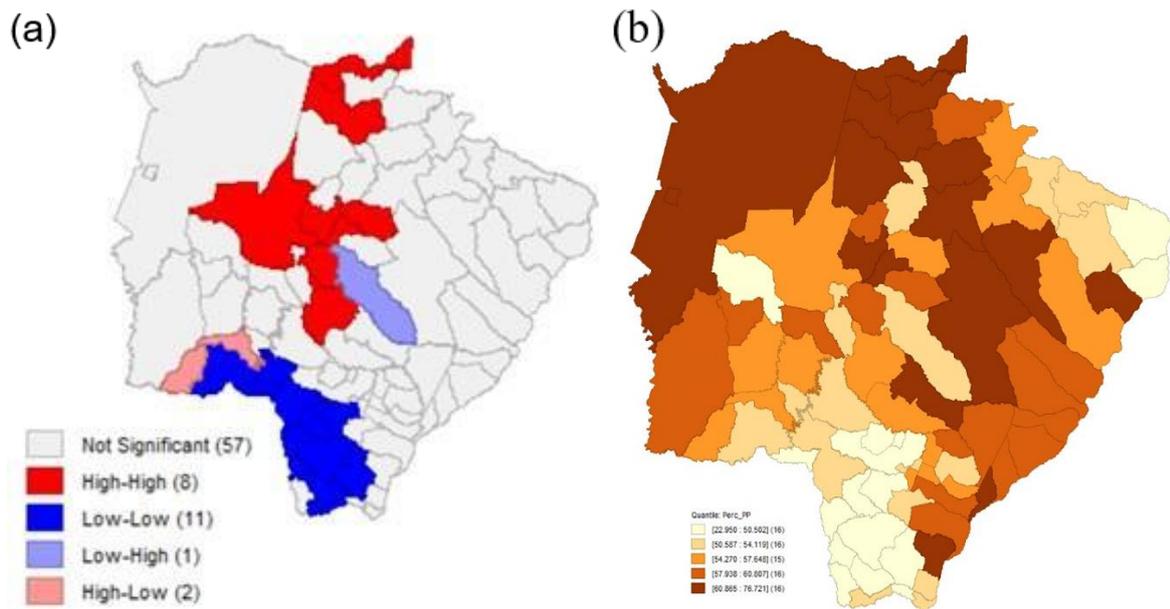


Figura 2. (a) Autocorrelação espacial bivariada conforme o percentual de Pretos e Pardos (Censo 2022) e (b) Incidência de RN com hemoglobinopatias a cada 100 RN triados. Em (a) é possível observar as relações: High-High, quando o município tem alta incidência das variantes e alto percentual de PP; Low-Low, contrário ao anterior; Low-High, quando o distrito teve baixa incidência e alto percentual de PP; e High-Low, em que há alta incidência das hemoglobinopatias e baixo percentual de PP.

Dentre as hemoglobinopatias identificadas, a Hb S foi a variante mais frequente com incidência de 1:32,7 RN. A incidência da Doença Falciforme (DF), a qual engloba os perfis de AF e outras interações com HbS e com clínica característica da DF, foi de 1:4.734 RN. O teste de Moran univariado e bivariado indicou que a Autocorrelação espacial entre a distribuição do alelo  $\beta^S$  e os municípios de MS não foi significativa (índice de Moran 0,049;  $p > 0,05$ ) e nem com a população autodeclarado como Pretos e Pardos (índice de Moran 0,018;  $p > 0,05$ ). Na figura 3, pode-se observar a distribuição e a incidência do alelo  $\beta^S$  nos municípios de MS, em que se destacam as cidades de Corguinho, Rio Negro, Figueirão e Jaraguari com a maior incidência de HbS.

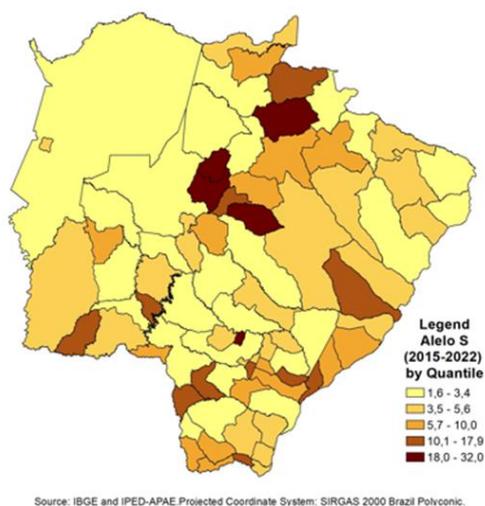


Figura 3. Incidência do Alelos S a cada 100 RN triados nos municípios do Mato Grosso do Sul (2015 – 2022).

## Discussão

Estudos de frequência de hemoglobinopatias em grandes populações, como a brasileira, são desafiadoras e exigem um delineamento metodológico rigoroso para garantir a confiabilidade dos dados. No presente estudo, durante oito anos, todas as amostras dos RN foram confirmadas por métodos sensíveis e confirmatórios, o que nos permitiu identificar corretamente o perfil dos RN na população do estado de MS. A cobertura da triagem de RN no estado de MS foi de 84,37% com incidência de 1:38,4 RN com hemoglobinopatias.

O Trabalho de Rosenfeld *et al* (2019), demonstrou a prevalência de hemoglobinas variantes em 3,7% da população adulta no Brasil entre os anos de 2014 e 2015<sup>3</sup>, compatível com o estudo de Fontes-Leite *et al* disponibilizado no mesmo ano, porém específico para RN triados no estado de Sergipe entre 2011 e 2012 contabilizando-se 3,65% do grupo amostral com alguma Hb anormal.<sup>15</sup> Em contraponto, Reis *et al* em 2018 apontou uma incidência de 5,4% nos RN avaliados também entre 2014 e 2015 no estado de Piauí, divergindo da média nacional obtida no mesmo período.<sup>16</sup> Assim, a frequência obtida desta pesquisa vai de encontro às incidências apontadas por outros trabalhos nos demais estados brasileiros, devido a diferenças nas dinâmicas populacionais temporais em cada região e do período analisado em cada estudo.

Outro ponto a ser considerado na divergência das frequências se refere a cobertura de triagem. A taxa de cobertura neonatal no MS (84,37%) apresentou valor acima da cobertura nacional que foi de 82,53% no ano de 2022, de acordo com o Ministério da Saúde. A média da cobertura de triagem no país entre 2016 a 2020 foi equivalente a 82,22%, enquanto no estado de MS foi de 84,06% durante o mesmo período, demonstrando a manutenção dessa taxa acima da nacional, porém ainda distante da universalidade dos serviços da triagem.<sup>17</sup>

O desafio da cobertura nacional plena e universal desse instrumento público se deve, em essência, do Brasil ainda estar em desenvolvimento com acentuadas e persistentes desigualdades sociais, as quais impactam diretamente no acesso ao PNTN. Deste modo, este aspecto se torna a principal barreira a ser enfrentada para atingir o objetivo estabelecido ao programa, um problema interno, mas também observado internacionalmente.<sup>18,19</sup>

Um estudo publicado em 2022 por Cândido-Bacani *et al* também avaliou a incidência dessas afecções genéticas no mesmo estado, e ainda que abrangendo somente o ano de 2019, indicou uma incidência de 2,6%, corroborando para os dados encontrados neste artigo.<sup>20</sup> Para além disso, assim como na presente pesquisa, o perfil FAS (traço falciforme) foi apontado como o mais comum no MS, acometendo 73,6% dos RN, corroborando os dados encontrados em ambos trabalhos em que se obteve 73,4% RN com o traço falciforme.

O estudo de Silva-Pinto *et al* em 2019<sup>21</sup> também realizado sobre a triagem neonatal, indicou uma incidência do alelo  $\beta^S$  de 1:70 RN no MS, contrapondo a incidência de 1:33 RN obtida nesta análise. Além disso, nele também é mostrada uma incidência da DF de 1:8.300 RN, enquanto foi obtido na presente análise a frequência de 1:4.734 RN. Além de sua significativa presença na população, a HbS apresenta grande relevância médica, justamente por

estabelecer o quadro de DF. Deste modo, compreender a frequência e distribuição dos perfis com esta variante é de suma importância para o direcionamento das políticas de saúde, refletindo sobre o possível eventual encontro ou migração dos indivíduos portadores, que podem impactar na incidência de quadros graves no MS ou em outros lugares futuramente.

Apesar de não ter demonstrado associação significativa pelos Testes de Moran's, os municípios de Figueirão, Rio Negro, Jaraguari e Corguinho apresentaram, em comparação com as demais cidades de MS, as maiores incidências da HbS, respectivamente: 1:23,7 RN, 1:26,3 RN, 1:26,6 RN e 1:32 RN. Somados, compreendem cinco das 22 comunidades quilombolas presentes no MS e, provavelmente, essa elevada frequência da HbS se deve pelo grande percentual de população quilombola, comunidades de matriz africana no Brasil, demonstrando assim, que ainda há relação dessa variante hemoglobínicas com os povos afrodescendentes.<sup>11</sup>

As diferenças nestes dados encontrados nos estudos epidemiológicos das hemoglobinopatias no Brasil são reflexos de uma história pretérita do surgimento e disseminação dessas mutações. As variantes hemoglobínicas, ao que tudo indica, surgiram no continente africano, e dentre elas, HbS, principalmente por ser um carácter selecionado positivamente em regiões com alta incidência de malária, como na porção subsaariana da África.<sup>22,23</sup>

Este é um dos principais locais ao qual muitos indivíduos foram trazidos forçadamente ao Brasil pelas grandes expedições durante o período de colonização sul-americana, introduzindo essa e outras variantes no país, e por vezes estigmatizando a população afrodescendente em relação a esse distúrbio genético.<sup>24,25</sup> Além disso, o encontro das diferentes etnias no território brasileiro nesta fase promoveu uma grande miscigenação de povos diferencial conforme a proximidade e interação entre as comunidades, disseminando as Hb anormais e promovendo uma heterogeneidade genética, característica marcante da população até atualmente.<sup>16</sup>

As diferenças entre as frequências observadas e esperadas de hemoglobinopatias nas macrorregiões de saúde do MS estão alinhadas com as análises de correlação espacial univariada e reforçam o aspecto discutido anteriormente. Clusters intermunicipais em que a localidade exerce influência na frequência das hemoglobinopatias demonstram que comparando a incidência de um município com os outros próximos é possível estabelecer relações entre as dinâmicas sociais entre eles. Ampliação dos resultados e em consonância com a correlação espacial bivariado, reforça a relação cidade-incidência e acrescenta o aspecto étnico da População autodeclarada Preta e Parda (PPP), ou seja, apontando a relação entre etnias dos municípios e as hemoglobinopatias.

Conforme observado na figura 2, os aspectos étnico-raciais impactam na incidência das mutações hemoglobínicas em clusters intermunicipais. Na porção central da figura se destaca a relação Low-High na cidade de Campo Grande, tendo baixa incidência de hemoglobinopatias e alto percentual de PP, que se contrapõe com a relação estabelecida na literatura com a alta frequência dessas variantes.<sup>23,24</sup> Todavia, o MS tem sobressaído como um dos destinos preferenciais no Brasil por imigrantes provindos, principalmente, da Venezuela, Haiti e Cuba,

conforme o “Relatório de Conjuntura: tendências da imigração e refúgio no Brasil” divulgado em 2020 pelo Ministério da Justiça e Segurança Pública.<sup>26</sup>

Assim, hipotetiza-se que, por ser a capital, logo, uma região economicamente forte, a maioria dos imigrantes escolhe este município para permanência na busca de melhores condições de vida, impactando, portanto, na baixa frequência das hemoglobinopatias mesmo com percentual de PP significativa. O Haiti tem incidência das variantes hemoglobínicas de 3,5% em RN<sup>27</sup>, próxima à prevalência delas no Brasil e superior a incidência apontada neste estudo de 2,6%. Contudo, a Venezuela e a Cuba apresentam incidências consideravelmente inferiores, de 1,96% e 0,77%, respectivamente, e além de serem os principais países de origem dos imigrantes, contribuem para a mitigação da frequência dos perfis hemoglobínicos, em especial, em Campo Grande.<sup>28,29</sup>

O cluster intermunicipal, observado na porção inferior da figura 2, representando grande parte da Macrorregião de Saúde (MRS) de Dourados, teve frequências observadas menor do que as esperadas ( $X^2=193,5$ ,  $p=0,000$ ) das hemoglobinopatias, indicando uma baixa frequência pelos valores de resíduos (-10,4). A relação Low-Low apontada pelo teste de Moran univariado e bivariado corrobora o último apontamento ao elucidar uma baixa incidência de hemoglobinopatias e baixa proporção de PPP, em que as cidades deste cluster influenciam entre elas a frequências dos alelos anormais. Essa zona de autocorrelação espacial, além de condizer com a MRS de Dourados, também se sobrepõe à área de distribuição dos povos indígenas Guarani-Kaiowá, provavelmente o motivo pelo qual essa porção de MS detém baixa frequência das hemoglobinas variantes.<sup>30,31</sup>

Nos últimos 10 anos, de acordo com os dados demográficos liberados em 2022 pelo IBGE, a população indígena de MS dobrou sua quantidade, colocando-o como o 3º estado com maior quantidade de comunidades originárias no Brasil. Dentre as etnias indígenas encontradas, a Guarani-Kaiowá é a mais proeminente e são predominantes na macrorregião de Dourados, porém seguem enfrentando profundas lutas pela sua sobrevivência e demarcação do seu território após a Guerra do Paraguai. Por isso, na tentativa de protegê-los, comumente os indivíduos pertencentes a esta comunidade restrita, a qual representa uma parcela significativa da população local, vivem em áreas de proteção com limitado acesso pelo restante da sociedade.<sup>30</sup> Dessa forma, o componente histórico de origem e social dessa parte do estado é divergente em comparação às demais MRS, sendo assim, a miscigenação de povos mais restrita e reduzindo a disseminação das hemoglobinopatias, justificando a baixa incidência e menor quantidade de PPP. Além disso, contribui também para o rompimento do estigma que eles carregam em relação às mutações hemoglobínicas e reforça como a dinâmica geopolítica como um todo está relacionada com a distribuição desses alelos anormais, não necessariamente ligado a uma população.<sup>25</sup>

Contudo, cabe uma ressalva aos municípios de Caracol e Jardim, incluídos na MRS de Dourados, mas com relação High-Low, indicando, portanto, uma baixa incidência de hemoglobinopatias mesmo com uma alta PPP. Assim, torna-se claro uma outra dinâmica dentro do mesmo estado, em que diferentemente do postulado, não há relação direta entre a PPP e uma frequência elevada das hemoglobinas anormais. Tal perspectiva é reforçada pela ausência

de associação estatística pelo Teste de Moran univariado e bivariado obtido para a HbS. Embora seja a variante mais comum, não houve ligação direta do aumento da sua incidência em locais com maior proporção de PPP, destacando novamente os aspectos históricos do Brasil marcados pela alta miscigenação de povos distinguindo-o do padrão esperado conforme aceito na literatura.<sup>6,22</sup>

De modo adicional e confirmatório, na região central e superior ainda da figura X, é possível observar clusters intermunicipais com ambas análises de autocorrelação espacial de perfil High-High. Isto é, há uma alta incidência das mutações hemoglobínicas e grande proporção de PPP nessas áreas, corroborando o que é observado na literatura. Todavia, assim como no cluster anterior, este, por sua vez, se sobrepõe a outra etnia indígena do MS, os povos Terena, que em contraponto a população Guarani-Kaiowá, apresentam seus territórios bem demarcadas e são conhecidos como os povos originários do estado com maior grau de urbanização em virtude do maior contato com o restante da população. Logo, além de serem comparativamente menos sobressalentes em número populacional, permitem a miscigenação e, por não terem hábito de migrarem externamente ao seu território, mantêm seu pool genético local, possivelmente explicando como um município influência no outro e o impacto da PPP, somados, na frequência das hemoglobinopatias.<sup>30</sup>

Embora não tenha uma autocorrelação espacial elucidada nas análises de Moran's, a MRS de Três Lagoas apresentou diferença estatisticamente significativa pelo teste de qui-quadrado, tendo uma frequência observada maior que a esperada as hemoglobinopatias, apontando uma alta incidência. Devido aos valores de resíduos (+11) tem, portanto, a maior diferença entre as frequências obtidas e esperadas comparado ao das demais macrorregiões de saúde. Como discutido anteriormente, o processo de formação e desenvolvimento dessas áreas impacta diretamente na distribuição e frequência destes alelos na população, reforçando-o. A MRS de Três Lagoas, nos últimos anos, apresentou um elevado grau de desenvolvimento socioeconômico e empresarial com a chegada de inúmeras indústrias, principalmente no ramo de papel e celulose, que propiciaram a aberturas de muitas vagas de emprego. Sendo um atrativo regional para indivíduos e famílias, contribuindo para o encontro de diferentes povos brasileiros, logo, acentuando a vinda e permanência das mutações hemoglobínicas de outras regiões, a provável justificativa da alta incidência nesta região, assim como visto em outros momentos da história.

Em relação a essas dinâmicas populacionais diferenciais entre as MRS com as mutações nos genes da hemoglobina associados a PPP, cabe o destaque ao resultado obtido nas análises de Moran's em referência ao município de Aquidauana. No teste univariado, essa cidade apresentou uma baixa incidência das hemoglobinopatias em relação àqueles que estão ao seu redor, sendo, portanto, uma relação Low-High. Contudo, na análise bivariada esse município teve uma relação associada de perfil High-High, demonstrando que quando avaliado a relação entre os seus distritos aos redores e a população PP, essa cidade tem uma alta incidência das hemoglobinopatias, mostrando novamente como as mutações têm ligação com os aspectos étnico-raciais.

Desta maneira, com base nos variados processos sócio-históricos do estado de MS, os municípios consequentemente apresentam diferentes incidências das hemoglobinopatias. Seis dos nove distritos de maior frequência estadual são, todos da MRS de Campo Grande, mas ainda a MRS de Três Lagoas, com apenas dois mais incidentes, se mantém como a porção de maior incidência obtida no estado, ressaltando novamente a heterogeneidade da distribuição das hemoglobinopatias no MS, um reflexo que pode ser prospectado ao cenário nacional.

Por fim, pode-se concluir que a incidência e distribuição divergente das hemoglobinopatias no Mato Grosso do Sul reforçam não somente a sua heterogeneidade estabelecida na literatura, mas também a sua relação com as características sociais de uma região, justificando e destacando a importância dos estudos epidemiológicos, como a presente pesquisa. Afinal, é deste modo que se compreende a ocorrência dessas afecções genéticas e disponibiliza conhecimento aos profissionais voltados ao diagnóstico das hemoglobinopatias, guiando desde o diagnóstico precoce, mas também o aconselhamento genético e acompanhamento médico do paciente. Adicionalmente, fornece subsídios às políticas de saúde direcionadas à triagem neonatal, visando garantir o acesso pleno e universal dos indivíduos para melhor qualidade e expectativa de vida, cumprindo os direitos previstos pela própria legislação do PNTN.

### **Referências Bibliográficas**

1. Prokai L. Rapid and accurate diagnosis of hemoglobinopathy and  $\beta$ -thalassemia by ultrahigh-resolution mass spectrometry and tandem mass spectrometry from blood: review of a benchmark study. *Ann Transl Med.* 2019 Sep;7(S6):S227–S227.
2. Ghosh K, Ghosh K, Agrawal R, Nadkarni AH. Recent advances in screening and diagnosis of hemoglobinopathy. Vol. 13, *Expert Review of Hematology.* Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 13–21.
3. Rosenfeld LG, Bacal NS, Cuder MAM, da Silva AG, Machado ÍE, Pereira CA, et al. Prevalence of hemoglobinopathies in the brazilian adult population: National health survey 2014-2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2019;22.
4. Goonasekera HW, Paththinige CS, Dissanayake VHW. Population Screening for Hemoglobinopathies. *Annu Rev Genom Hum Genet [Internet].* 2018;19:355–80. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091416>
5. Sarat CNF, Ferraz MB, Ferreira Júnior MA, Corrêa Filho RAC, de Souza AS, Cardoso AI de Q, et al. Prevalência da doença falciforme em adultos com diagnóstico tardio. *Acta Paulista de Enfermagem.* 2019;32(2):202–9.
6. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sick cell disease. Vol. 4, *Nature Reviews Disease Primers.* Nature Publishing Group; 2018.
7. Ministério da Saúde. TRIAGEM NEONATAL Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal [Internet]. Brasília; 2002. Available from: [www.saude.gov.br/sas](http://www.saude.gov.br/sas)
8. Ministério da Saúde. Triagem Neonatal Biológica - Manual Técnico. 2016.
9. Eller R, da Silva DB. Avaliação de um programa de triagem neonatal para doença falciforme. *J Pediatr (Rio J).* 2016 Jul 1;92(4):409–13.

10. Baggio FL, Ansbach N, Kapusta BB, Luz G dos S. Produção de conhecimento sobre as doenças rastreadas pela triagem neonatal no Brasil de 2008 a 2018. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2020 Apr 2;(45):e2596.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2022: Identificação étnico-racial da população, por sexo e idade: Mato Grosso do Sul (MS); 2022.
12. Agresti A. *An Introduction to Categorical Data Analysis Second Edition*. 2007.
13. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) - Mato Grosso do Sul [Internet]. Brasília (DF); 2024 [cited 2024 Feb 22]. Available from: Disponível em: <http://tabnet.saude.ms.gov.br/cgi/tabcgi.exe?dados/SINASC/NVMS.def>
14. Anselin L, Syabri I, Kho Y. *GeoDa: An Introduction to Spatial Data Analysis. Handbook of Applied Spatial Analysis*. Berlin: Springer; 2010. 73–89 p.
15. Fontes Leite DC, Cipolotti R, Gurgel RQ, Martins Filho PRS, Lopes GD. Spatial distribution of newborns with sickle cell trait in Sergipe, Brazil. *Revista Paulista de Pediatria*. 2020;38.
16. Reis FM de S, Branco RR de OC, Conceição AM, Trajano LPB, Vieira JFP do N, Ferreira PRB, et al. Incidence of variant hemoglobins in newborns attended by a public health laboratory. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018 Jun 7;16(2):eAO4150.
17. Ministério da Saúde. Indicadores da Triagem Neonatal no Brasil. *Indicadores da Triagem Neonatal no Brasil*. 2021.
18. Dias LR, Tomasi YT, Boing AF. The newborn screening tests in Brazil: regional and socioeconomic prevalence and inequalities in 2013 and 2019. *J Pediatr (Rio J)*. 2024 May 1;100(3):296–304.
19. Botler J, Camacho LAB, da Cruz MM, George P. Triagem neonatal - o desafio de uma cobertura universal e efetiva. *Cien Saude Colet*. 2010;15(2):493–508.
20. Cândido-Bacani P de M, Grilo PMS, Ramos V da S, Zanchin M, Pereira IC, Oliveira JSP, et al. Incidence of hemoglobinopathies and spatialization of newborns with sickle cell trait in Mato Grosso do Sul, Brazil. *einstein (São Paulo)* [Internet]. 2022 May 6 [cited 2024 Feb 26];20. Available from: <https://journal.einstein.br/article/incidence-of-hemoglobinopathies-and-spatialization-of-newborns-with-sickle-cell-trait-in-mato-grosso-do-sul-brazil/>
21. Silva-Pinto AC, Alencar de Queiroz MC, Antoniazzi Zamaro PJ, Arruda M, Pimentel dos Santos H. The neonatal screening program in Brazil, focus on sickle cell disease (SCD). Vol. 5, *International Journal of Neonatal Screening*. MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019.
22. da Silva Araújo A, Silva Pinto AC, de Castro Lobo CL, Figueiredo MS, Menosi Gualandro SF, Olalla Saad ST, et al. Sickle Cell Disease in Brazil: Current Management. *Hemoglobin*. Taylor and Francis Ltd.; 2024.
23. Naik RP, Haywood C. Sickle cell trait diagnosis: Clinical and social implications. *Hematology (United States)*. 2015 Dec 5;2015(1):160–7.
24. Kelly A, Silva Da Silva L, Nunes Saraiva A, Tavares RB, Bruno A, Lima L, et al. RENDA E COR DE PESSOAS COM ANEMIA FALCIFORME ATENDIDAS NA FUNDAÇÃO HEMOPA, PARÁ, AMAZÔNIA, BRASIL: REALIDADE E PERSPECTIVAS INCOME AND SELF-DECLARATION OF COLOR OF PEOPLE WITH SICKLE CELL ANEMIA ATTENDING THE HEMOPA FOUNDATION, STATE OF PARÁ, AMAZÔNIA: REALITY AND PERSPECTIVES. Vol. 10. 2017.
25. Ramos EMB, Ramos PRB, Carvalho MHP de, Silva DM da, Dutra Júnior PH de F. [RETRATADO]: Portadores da doença falciforme: reflexos da história da população

- negra no acesso à saúde. *Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde*. 2020 Sep 29;14(3).
26. Simões A, Hallak Neto J, Cavalcanti L, Oliveira T, Macêdo M de. Relatório Conjuntural: tendências da imigração e refúgio no Brasil. Observatório das Migrações Internacionais [Internet]. Brasília, DF; 2020. Available from: <https://portaldeimigracao.mj.gov.br/pt/dados>
  27. Alvarez OA, Dély NSV, Hanna MP, Fleur R Saint, Cetoute M, Metalonis S, et al. Implementation of hospital-based sickle cell newborn screening and follow-up programs in Haiti. *Blood Adv*. 2024 Jan 9;8(1):14–22.
  28. Marcheco-Teruel B. Sickle Cell Anemia in Cuba: Prevention and Management, 1982-2018. Vol. 21, *MEDICC Review*. 2019.
  29. García Giménez O, Chacín Torrealba M, Bravo Urquiola M, Gómez Ortiz G, Montilla Fonseca S, Merzón R, et al. Diagnóstico de hemoglobinopatías a partir de sangre del talón de recién nacidos en diferentes centros hospitalarios de Venezuela. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2009 Oct;71(4):314–8.
  30. Chamorro G, Combès I. *POVOS INDÍGENAS EM MATO GROSSO DO SUL História, cultura e transformações sociais*. 2015.
  31. Schellin-Becker CM, Calonga-Solís V, Malaghini M, Sabbag LR, Petzl-Erler ML, Augusto DG, et al. Population structure and forensic genetic analyses in Guarani and Kaingang Amerindian populations from Brazil. *Forensic Sci Int Genet*. 2022 May 1;58.