



**FUNDAÇÃO
UNIVERSIDADE
FEDERAL DE
MATO GROSSO DO SUL**

**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL (UFMS)
CAMPUS TRÊS LAGOAS (CPTL)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU-ENFERMAGEM**

RANGEL EISHI HOMMA

**PREVALÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DAS
HEMOGLOBINOPATIAS EM DOADORES DE SANGUE APTOS NO ESTADO DE
MATO GROSSO DO SUL**

TRÊS LAGOAS

2026

RANGEL EISHI HOMMA

**PREVALÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DAS
HEMOGLOBINOPATIAS EM DOADORES DE SANGUE APTOS NO ESTADO DE
MATO GROSSO DO SUL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Enfermagem do Campus Três Lagoas (CPTL) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de concentração: Enfermagem

Linha de Pesquisa: Saúde Coletiva: Saberes, Políticas e Práticas na Enfermagem e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Édis Belini Júnior

TRÊS LAGOAS

2026

RANGEL EISHI HOMMA

**PREVALÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DAS
HEMOGLOBINOPATIAS EM DOADORES DE SANGUE APTOS NO ESTADO DE
MATO GROSSO DO SUL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Enfermagem do Campus Três Lagoas (CPTL) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Data de aprovação: 30 / 01 / 2026

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Édis Belini Júnior

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus de Três Lagoas
(Presidente e Orientador)

Profa. Dra. Caroline Neris Ferreira Sarat

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Instituto Integrado de Saúde (INISA) de Campo Grande
(Membro Titular)

Prof. Dr. Juliano Yasuo Oda

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus de Três Lagoas
(Membro Titular)

Profa. Dra. Renata Trentin Perdomo

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição (FACFAN) de Campo Grande
(Membro Suplente)

Prof. Dr. Lucas Gazarini

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus de Três Lagoas
(Membro Suplente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, ao Ser divino e à minha família, pelo apoio em todos os momentos e por acreditarem em mim mesmo nos dias difíceis.

Aos colaboradores do laboratório, minha sincera gratidão pelo empenho, pela dedicação e pela valiosa contribuição em cada etapa deste trabalho. O compromisso de vocês foi essencial para a realização deste estudo.

Ao meu orientador, agradeço profundamente pela orientação, paciência, incentivo e por compartilhar seus conhecimentos com tanta generosidade.

Agradeço, de forma especial, a todos os participantes da pesquisa, que gentilmente contribuíram com este estudo, pois sem a colaboração, esta investigação não teria sido possível. Estendo também meu sincero agradecimento aos profissionais da rede Hemosul, que não mediram esforços para viabilizar a coleta de dados, sempre com comprometimento e disponibilidade no auxílio às atividades da pesquisa.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para esta caminhada. Cada contribuição, por menor que pareça, foi essencial para que este trabalho fosse concretizado.

Muito Obrigado!

“Investir em prevenção é garantir o direito à saúde antes mesmo que a doença ameace
— é transformar cuidado em política de Estado.”
Adaptado de princípios do SUS e da Carta de Ottawa (1986)

RESUMO

As hemoglobinopatias representam as afecções genéticas mais prevalentes no mundo. Embora a maioria das hemoglobinas (Hb) anormais não cause alterações fenotípicas significativas, algumas variantes podem resultar em manifestações clínicas diversas, dependendo do tipo de herança e das interações genéticas e/ou ambientais. O trabalho teve por objetivo analisar a prevalência e o perfil das hemoglobinopatias em doadores de sangue aptos do estado de Mato Grosso do Sul, por meio de métodos eletroforéticos, cromatográficos e moleculares, bem como discutir criticamente suas implicações éticas, sociais e para as políticas públicas, com vistas ao aprimoramento das estratégias de rastreamento e aconselhamento genético na doação de sangue. Primeiro foi realizado um estudo teórico-reflexivo, fundamentado em revisão de literatura e análise crítica de políticas públicas, diretrizes técnicas e implicações éticas relacionadas ao rastreamento de hemoglobinopatias na doação de sangue. O trabalho “A invisibilidade das hemoglobinopatias na doação de sangue: achados incidentais e as implicações para o aconselhamento genético”, discute o papel estratégico dos bancos de sangue na detecção de hemoglobinas anormais, limitações da triagem laboratorial atual, potencial para o aprimoramento do aconselhamento genético e os impactos sociais e emocionais dessa prática, com ênfase no contexto brasileiro. Posteriormente, foi construído outro manuscrito intitulado “Caracterização molecular de hemoglobinopatias em doadores de sangue aptos no estado de Mato Grosso do Sul”, que consiste em um estudo observacional, transversal, descritivo e quantitativo, abrangendo todos os doadores de sangue aptos atendidos pelo Centro de Hematologia e Hemoterapia de Mato Grosso do Sul (Hemosul). Foram analisadas 62.577 amostras por métodos hematológicos e bioquímicos, complementados por cromatografia líquida de alta performance e análises moleculares. O estudo caracterizou 977 (1,56%) perfis hemoglobínicos anormais, distribuídas em 21 variantes distintas. A forma mais frequente foi Hb AS (77,28%), seguida por Hb AS associada à alfa-talassemia (9,52%), Hb AC (7,57%), além de formas variantes raras, como Hb AF (PHHF), Hb AD-Los Angeles, Hb A/Porto Alegre, Hb A/G-Philadelphia, variantes de cadeia delta e Hb SE. A distribuição regional revelou maiores prevalências proporcionais nas macrorregiões de Corumbá, seguida por Campo Grande, Dourados e Três Lagoas, evidenciando variações regionais relevantes. Esses achados demonstram significativa diversidade genética entre os doadores, ressaltando a importância de estratégias ampliadas de rastreamento e aconselhamento genético para o aumento da segurança transfusional e formulação de políticas públicas de prevenção.

Palavras-chaves: Aconselhamento Genético, Anemia Falciforme, Talassemia, Doação de Sangue, Enfermagem.

ABSTRACT

Hemoglobinopathies represent the most prevalent genetic diseases in the world. Although most abnormal hemoglobins (Hb) do not cause significant phenotypic changes, some variants can result in different clinical manifestations, depending on the type of inheritance and genetic and/or environmental interactions. The objective of this study was to analyze the prevalence and profile of hemoglobinopathies in eligible blood donors in the state of Mato Grosso do Sul, using electrophoretic, chromatographic and molecular methods, as well as to critically discuss their ethical, social and public policy implications, with a view to improving screening and genetic counseling in blood donation. First, a theoretical-reflective study was carried out, based on a literature review and critical analysis of public policies, technical guidelines and ethical implications related to the screening of hemoglobinopathies in blood donation. The work entitled "The invisibility of hemoglobinopathies in blood donation: incidental findings and the implications for genetic counseling", discusses the strategic role of blood banks in the detection of abnormal hemoglobin, limitations of current laboratory screening, potential for improving genetic counseling, and the social and emotional impacts of this practice, with emphasis on the Brazilian context. Subsequently, another manuscript entitled "Molecular characterization of hemoglobinopathies in fit blood donors in the state of Mato Grosso do Sul" was constructed, which consists of an observational, cross-sectional, descriptive and quantitative study, covering all fit blood donors assisted by the Hematology and Hemotherapy Center of Mato Grosso do Sul (Hemosul). A total of 62,577 samples were analyzed by hematological and biochemical methods, complemented by high-performance liquid chromatography and specific molecular analyses. The study characterized 977 (1.56%) abnormal hemoglobin profiles, distributed in 21 distinct variants. The most frequent form was Hb AS (77.28%), followed by Hb AS associated with alpha-thalassemia (9.52%), and Hb AC (7.57%), in addition to rare variant forms, such as Hb AF (PHHF), Hb AD-Los Angeles, Hb A/Porto Alegre, Hb A/G-Philadelphia, delta chain variants, and Hb SE. The regional distribution revealed the highest proportional prevalences in the macro-regions of Corumbá, followed by Campo Grande, Dourados and Três Lagoas, evidencing relevant regional variations. These findings show significant genetic diversity among donors, highlighting the importance of expanded screening and genetic counseling strategies to increased transfusion safety and formulate public prevention policies.

Keywords: Genetic Counseling 1. Sickle Cell Anemia 2. Thalassemia 3. Blood Donation 4. Nursing 5.

LISTA DE FIGURAS

Revisão da Literatura

Figura 1 – Ontogenia das cadeias globínicas das hemoglobinas.....20

Manuscrito II

Figura 1 – Fluxograma metodológico empregado no estudo das hemoglobinopatias no estado de Mato Grosso do Sul42

LISTA DE TABELAS

Revisão da Literatura

Tabela 1 – Hb variantes mais frequentes no mundo e seus impactos clínicos.....	21
--	----

Manuscrito II

Tabela 1 – Perfil das hemoglobinas anormais identificadas nos doadores de sangue aptos da rede Hemosul no período do estudo.....	48
Tabela 2 – Frequência e distribuição das hemoglobinopatias em doadores de sangue aptos da rede Hemosul no período de 2023 a 2024.....	49
Tabela 3 – Frequência e distribuição dos traços falciformes em doadores de sangue por macrorregião de saúde no estado de MS, 2023 a 2024.....	50
Tabela 4 – Frequência e distribuição das talassemias em doadores de sangue por macrorregião de saúde no estado de MS, 2023 – 2024.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AABB	<i>Association for the Advancement of Blood and Biotherapies</i>
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AE	Alelo Específico
AF	Anemia Falciforme
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCL11A	B-cell lymphoma/leukemia 11A
BFG	Bifosfoglicerato
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CD39	<i>Cluster of Differentiation 39</i>
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CREBIO	Centro de Recursos Biológicos e Biologia Genômica
CPTL	Campus de Três Lagoas
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DF	Doença Falciforme
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DP	Desvio Padrão
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
g/dL	Gramas por Decilitro
Hb	Hemoglobina
HBE	Hemoglobin Subunit Epsilon
HBZ	Hemoglobin Subunit Zeta
Hemosul	Centro de Hematologia e Hemoterapia de Mato Grosso do Sul
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
Ht	Hematócrito
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LGBM	Laboratório de Genética e Biologia Molecular
LISA	Local Indicators of Spatial Association
mL	Mililitros
MS	Mato Grosso do Sul
MS-GM	Ministério da Saúde Gabinete do Ministro

OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
pH	Potencial Hidrogeniônico
PHHF	Persistência Hereditária de Herança Fetal
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RFLP	Polimorfismo de Comprimento de Fragmentos de Restrição
SES	Secretaria de Estado de Saúde
SPSS	<i>Statistical Pacckage for the Sciences</i>
Sr(a)	Senhor(a)
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIF	<i>Thalassemia International Federation</i>
TNB	Triagem Neonatal Biológica
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
ZBTB7A	Zinc finger and BTB domain-containing protein 7A

LISTA DE SÍMBOLOS

CO	Monóxido de Carbono
CO ₂	Dióxido de Carbono
H ⁺	Hidrogênio
NO	Óxido Nítrico
O ₂	Dióxido de Oxigênio
α	Alfa
β	Beta
δ	Delta
ε	Épsilon
γ	Gama
%	Porcentagem
ζ	Zeta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Hemoglobinas Humanas	18
2.2 Ontogenia das Hemoglobinas Humanas	18
2.3 Hemoglobinopatias	20
2.3.1 Variantes estruturais	20
2.3.2 Talassemias	22
2.3.2.1 Beta talassemias	22
2.3.2.2 Alfa talassemias	23
2.3.3 Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal	24
2.4 Doença Falciforme	24
2.4.1 Anemia Falciforme e Traço Falciforme	25
2.5 Doação de Sangue no Brasil	26
2.6 Aconselhamento Genético	28
3. OBJETIVO GERAL	31
3.1. Objetivos Específicos	31
4. RESULTADOS	33
4.1 Manuscrito I	34
4.2 Manuscrito II	42
REFERÊNCIAS	60
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	65

1. INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias constituem um grupo de alterações genéticas autossômicas que afetam a estrutura ou a síntese das cadeias globínicas da hemoglobina (Hb), proteína essencial para o transporte de oxigênio (O₂) no sangue. Embora algumas dessas condições estejam associadas a quadros clínicos graves, como a doença falciforme (DF) e determinadas talassemias, grande parte das variantes hemoglobínicas apresentam curso assintomático, permanecendo desconhecidas ao longo da vida dos indivíduos portadores (Dasgupta; Wahed, 2021).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), pelo menos 5% da população mundial é portadora de alguma dessas alterações. Estima-se que, anualmente, 515.000 bebês no mundo nasçam com algum tipo de doença DF e cerca de 300.000 com alguma forma grave da talassemia, sendo que 100 milhões de pessoas no mundo apresentam modificações dos genes relacionados à talassemia, enquanto 300 milhões apresentam o traço falciforme (Thomson *et al.*, 2021; TIF, 2024; WHO, 2024).

No Brasil, a prevalência dessas alterações na população adulta é estimada em cerca de 3,7%, com predominância do traço falciforme, seguido pelas talassemias e outras variantes estruturais da Hb. Apesar dessa expressiva magnitude epidemiológica, uma parcela significativa dos indivíduos portadores desconhece sua condição genética, seja pela ausência de manifestações clínicas, seja pelas limitações dos programas de rastreamento disponíveis (Melo-Reis *et al.*, 2006; Rosenfeld *et al.*, 2019).

Segundo Cândido-Bacani, no âmbito das políticas públicas de saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) representa um importante avanço no diagnóstico precoce das hemoglobinopatias, especialmente das formas clinicamente graves. Contudo, esse programa pode apresentar limitações quanto à identificação de variantes raras, interações genéticas complexas e indivíduos que não foram submetidos à triagem no período neonatal. Dessa forma, uma parcela da população adulta permanece fora do alcance do diagnóstico, configurando uma lacuna relevante na atenção à saúde genética.

Nesse contexto, os serviços de hemoterapia assumem papel estratégico na identificação incidental de hemoglobinopatias em indivíduos assintomáticos. Os doadores de sangue, ao serem submetidos à triagem laboratorial, constituem uma amostra representativa da população adulta e, portanto, uma oportunidade singular para a detecção dessas alterações genéticas. De acordo com diretrizes nacionais e internacionais, indivíduos portadores de hemoglobinopatias assintomáticas podem doar sangue com segurança, desde que atendam aos critérios

hematológicos estabelecidos, sem risco para a maioria dos receptores adultos saudáveis (WHO, 2012; Brasil, 2016; AABB, 2024).

No Brasil, a investigação laboratorial de hemoglobinas anormais na triagem de doadores é atualmente restrita à detecção da Hb S, conforme as normativas vigentes (Brasil, 2002; Brasil, 2014). Embora essa medida contribua para a segurança transfusional em situações específicas, ela limita a identificação de outras hemoglobinopatias que, apesar de não comprometerem diretamente a qualidade do sangue coletado, possuem implicações genéticas relevantes para os doadores e seus familiares. A ausência de uma triagem ampliada reduz as possibilidades de diagnóstico, de orientação adequada e de aconselhamento genético desses indivíduos (Bonini-Domingos AC; Bonini-Domingos CR; Viana-Baracioli, 2004).

O aconselhamento genético, nesse cenário, emerge como componente essencial da atenção integral à saúde, ao possibilitar a comunicação de informações claras sobre padrões de herança, riscos reprodutivos e implicações clínicas das hemoglobinopatias. Quando realizado de forma ética, confidencial e não diretiva, esse processo fortalece a autonomia dos indivíduos, contribui para a tomada de decisões informadas e favorece estratégias de prevenção em saúde pública.

No estado de Mato Grosso do Sul (MS), os estudos sobre a prevalência e a caracterização das hemoglobinopatias em doadores de sangue são limitados e desatualizados. A ausência de dados mais recentes compromete a compreensão do perfil epidemiológico regional e evidencia a necessidade de novas pesquisas que orientem estratégias eficazes de triagem, aconselhamento genético e segurança hemoterápica. Considerando a diversidade genética da população sul-mato-grossense, torna-se necessária a realização de investigações que subsidiem políticas públicas mais eficazes e alinhadas às necessidades locais.

Diante desse cenário, este estudo tem como propósito ampliar o conhecimento sobre a prevalência e o perfil das hemoglobinopatias em doadores de sangue da rede Hemosul no estado de MS. Ao analisar a frequência dessas variantes e discutir suas implicações no contexto da doação de sangue, da hemoterapia e da saúde pública, busca-se contribuir para o aprimoramento das práticas diagnósticas, para a promoção do aconselhamento genético e para o fortalecimento de estratégias de prevenção no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Assim, este trabalho se orienta pela seguinte questão norteadora: qual é o perfil das hemoglobinopatias identificadas em doadores de sangue da rede Hemosul e quais são as perspectivas dessa condição genética no contexto da saúde pública no estado de MS?

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hemoglobinas Humanas

A Hb humana é uma proteína globular formada por quatro subunidades, sendo duas cadeias alfa e duas cadeias beta, organizadas em uma estrutura tetramérica. Cada subunidade apresenta uma conformação tridimensional específica que permite a interação cooperativa entre elas, fundamental para sua função biológica. Essa arquitetura quaternária possibilita mudanças conformacionais que modulam a afinidade da Hb por ligantes, como o O₂, o que é essencial para sua atuação eficiente no organismo (Manning *et al.*, 2020).

No centro de cada subunidade está o grupo heme, cujo átomo de ferro (Fe) está coordenado por quatro átomos de nitrogênio (N) do anel porfirínico, além de uma ligação com uma histidina da cadeia polipeptídica, deixando um sítio disponível para a ligação reversível do O₂. Essa interação é crucial para o transporte eficiente do O₂, permitindo que ele seja captado nos pulmões e liberado nos tecidos. Além do O₂, outras moléculas gasosas, como o monóxido de carbono (CO) e o dióxido de carbono (CO₂), também podem se ligar ao ferro, influenciando a afinidade da Hb pelo O₂ e modulando sua função fisiológica (Ahmed; Ghatge; Safo, 2020).

Assim, a Hb desempenha papel vital no transporte de O₂, operando por meio de um mecanismo regulado de ligação cooperativa. Essa característica resulta da capacidade da proteína de alternar entre dois estados conformacionais principais: o estado tenso (T), com baixa afinidade por O₂, e o estado relaxado (R), com alta afinidade. A transição entre esses estados permite que a Hb capture O₂ de forma eficiente nos pulmões e o libere nos tecidos de acordo com a demanda metabólica. Além disso, fatores fisiológicos, como pH, CO₂ e 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG), modulam essas transições, ajustando a afinidade da Hb e otimizando o transporte de O₂ conforme as condições do organismo (Gell, 2018).

Tradicionalmente associada ao transporte de gases respiratórios, a Hb também participa da regulação vascular ao interagir com o óxido nítrico (NO), formando compostos, como a S-nitrosotiol-Hb, que modulam a vasodilatação e o controle do fluxo sanguíneo. Essa função a coloca como elo entre o transporte de O₂ e a autorregulação da perfusão tecidual, sendo relevante tanto na homeostase quanto em condições patológicas, como a DF (Schechter, 2008).

2.2 Ontogenia das Hemoglobinas Humanas

Ao longo do desenvolvimento humano, diferentes tipos de genes das globinas são expressos de forma sequencial e regulada, refletindo na produção das cadeias globínicas. Durante a fase embrionária, predominam as Hb Gower I ($\zeta_2\epsilon_2$), Gower II ($\alpha_2\epsilon_2$) e Portland I

($\zeta_2\gamma_2$), que são produzidas no saco vitelino e apresentam afinidade elevada por O_2 , adequada ao ambiente intrauterino (Manning *et al.*, 2020).

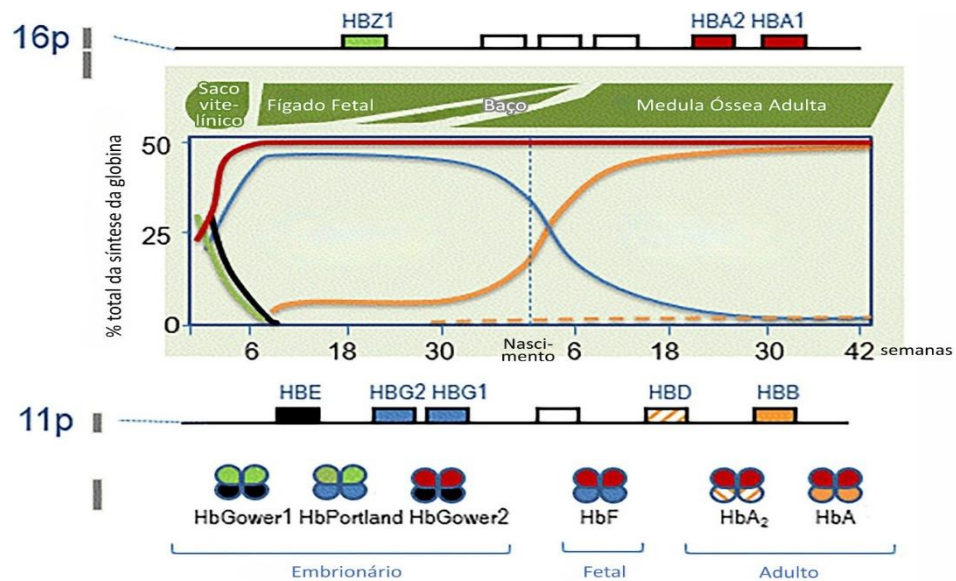
A partir da 14ª semana, ocorre a substituição gradual das Hb embrionárias pela Hb fetal ($\alpha_2\gamma_2$). A Hb F tem uma exposição maior ao O_2 do que a Hb A (adulta), o que favorece a troca gasosa no útero, onde o O_2 é limitado. A Hb A ($\alpha_2\beta_2$) inicia sua formação a partir da 10ª semana do período gestacional, porém seus níveis permanecem baixos até a 30ª semana. Já a Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$) passa a ser produzida por volta da 25ª semana e permanece em níveis baixos até o parto, aumentando gradualmente no período pós-natal (Harteveld *et al.*, 2022; Brasil, 2024).

Após o nascimento, ocorre a transição da Hb F para a Hb A, processo conhecido como “switch” ontogenético. Essa mudança é rigidamente controlada por mecanismos moleculares que suprimem a expressão dos genes γ (*HBG1* e *HBG2*) e ativam os genes β (*HBB*). Estudos recentes destacam o papel de fatores de transcrição, como BCL11A e ZBTB7A, que reprimem diretamente a expressão de gama-globina, estabelecendo o silenciamento pós-natal de Hb F (Khandros; Blobel, 2022).

A Hb F diminui rapidamente, caindo de níveis entre 55% e 90% no nascimento para cerca de 3%–4% aos quatro a seis meses de idade, alcançando valores inferiores a 1% no início da infância. Paralelamente, a produção de Hb A aumenta progressivamente, tornando-se predominante com cerca de 95%–98% da Hb total. A Hb A₂ também emerge nesse período, aproximadamente entre 2% e 3% do total de Hb após os seis meses (Sinha, *et al.*, 2021; Bard, 1975; Kaufman, Khattar e Lappin 2023).

A Figura 1 ilustra a ontogenia da expressão dos genes das globinas, demonstrando as mudanças temporais na produção das distintas cadeias globínicas ao longo do desenvolvimento humano em semanas. Durante a fase embrionária, predominam as Hb Gower I, Hb Gower II e Hb Portland, sintetizadas inicialmente no saco vitelino. Conforme a hematopoiese progride para o fígado fetal, ocorre a transição para a produção de Hb F, que se torna predominante no período fetal. Após o nascimento, com a migração da hematopoiese para a medula óssea, há uma substituição gradual da Hb F pela Hb A e, em menor proporção, surge a Hb A₂, caracterizando o perfil típico da Hb na vida adulta. Essa transição é regulada pela ativação e inativação sequencial dos genes localizados nos cromossomos 16 (genes zeta e alfa) e 11 (genes épsilon, gama, delta e beta), conforme indicado na parte superior e inferior do gráfico (Harteveld *et al.*, 2022).

Figura 1 - Ontogenia das cadeias globínicas das hemoglobinas.



Nota: A figura mostra a percentagem de síntese de globinas ao longo do desenvolvimento humano, desde a fase embrionária até a fase adulta. Acima e abaixo do gráfico central, são apresentados os clusters de genes das globinas nos cromossomos 16 e 11, e os tipos de hemoglobinas formadas em cada estágio de desenvolvimento (embrionária, fetal e adulta). Fonte: Adaptado de Hartevelde *et al.* (2022).

2.3 Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias podem ser agrupadas em três grupos distintos: as variantes estruturais, as talassemias e PHHF. Juntas, essas condições representam os distúrbios monogênicos de saúde pública mais prevalentes no mundo (Nasiri, Rahimi, Vaisi-Raygani, 2020).

As variantes estruturais causam um distúrbio fisiopatológico qualitativo, devido a modificações estruturais nas cadeias de globina. Em contrapartida, as talassemias são caracterizadas por redução na produção de cadeias normais da globina, o que leva a deficiência quantitativa (Ejaz *et al.*, 2023). A PHHF é uma condição genética em que a produção de Hb F persiste na fase adulta, quando normalmente seria reduzida (Sharma *et al.*, 2020).

A seguir, as hemoglobinopatias serão abordadas de forma pormenorizada em três grupos principais: variantes estruturais, talassemias e PHHF.

2.3.1 Variantes Estruturais

As Hb variantes constituem formas anômalas da Hb, originadas por mutações nos genes que codificam as cadeias globínicas, provocando substituições, deleções ou adições de aminoácidos no produto gênico. Essas alterações podem comprometer a estabilidade conformacional da molécula, levando à formação de Hb estruturalmente instáveis, com

propensão à precipitação, à degradação acelerada e à consequente hemólise (Žoldáková *et al.*, 2025).

As mutações que provocam alterações estruturais na Hb podem gerar impactos clínicos e hematológicos de diferentes intensidades. A gravidade desses efeitos está diretamente relacionada ao modo como os alelos mutantes são herdados, seja em homozigose ou heterozigose ou por meio de interações de outras hemoglobinopatias, a exemplo da talassemia, pode agravar ainda mais os distúrbios na produção e funcionalidade das Hb. Essas interações genéticas complexas influenciam não apenas as manifestações clínicas, mas também uma resposta aos tratamentos e à qualidade de vida dos pacientes (Brasil, 2024).

Na Tabela 1, observam-se as Hb variantes mais frequentes no mundo e de relevância clínica, conforme a classificação proposta por Forget e Bunn (2013). São listadas as variantes Hb S, Hb C, Hb E, Hb D-Punjab e Hb G-Philadelphia, acompanhadas de seus genótipos correspondentes e dos impactos clínicos mais comuns associados a cada uma. A tabela destaca, por exemplo, a Hb S, que, em homozigose, está relacionada à anemia falciforme, caracterizada por dor, infartos e maior suscetibilidade a infecções, enquanto, em heterozigose, tende a ser assintomática. Variantes como Hb C e Hb E também são abordadas, com efeitos geralmente leves em homozigose, mas com potencial de maior gravidade quando combinadas a outras alterações, como a beta-talassemia. A Hb D-Punjab, embora geralmente assintomática isoladamente, pode contribuir para quadros clínicos semelhantes à DF quando associada à Hb S. Já a variante Hb G-Philadelphia, em geral, silenciosa ou associada a quadro de anemia microcítica, sendo relevante no diagnóstico diferencial de hemoglobinopatias (Forget e Bunn, 2013).

Tabela 1 – Hb variantes mais frequentes no mundo e seus impactos clínicos

Hemoglobina variante	Genótipo	Impactos clínicos
Hb S (Falciforme)	Hb SS, Hb AS	Anemia falciforme (Hb SS): dor, infartos, risco aumentado de infecção. Hb AS: assintomática.
Hb C	Hb CC, Hb AC	Hb CC pode causar anemia leve e esplenomegalia; Hb AC assintomática.
Hb E	Hb EE, Hb AE	Hb EE: anemia microcítica leve. Com beta-talassemia: quadro semelhante ao de talassemia intermediária.
Hb D-Punjab	Hb DD, Hb AD	Assintomática; em combinação com Hb S, causa um tipo de doença falciforme (Hb S/D).
Hb G-Philadelphia	Hb GG, Hb AG	Geralmente silenciosa.

Fonte: Adaptado de FORGET, B. G.; BUNN, H. F. *Classification of the disorders of hemoglobin*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, v. 3, n. 2, p. 1–12, 2013.

2.3.2 Talassemias

As talassemias constituem um grupo de doenças genéticas caracterizadas pela produção insuficiente ou ausente das cadeias globínicas da Hb, o que pode resultar em anemia de intensidade variável. Essas condições afetam significativamente a capacidade do sangue de transportar O₂, gerando uma série de complicações clínicas que impactam a qualidade de vida dos indivíduos afetados. O manejo das talassemias sintomáticas geralmente envolve transfusões sanguíneas regulares e tratamentos para controlar a sobrecarga de ferro decorrente dessas transfusões, além do suporte multidisciplinar para lidar com os desafios físicos e emocionais da doença (Yousuf *et al.*, 2022).

A classificação das talassemias pode ser genética e clínica e depende dos genes globínicos alterados, da forma como eles são herdados e da gravidade clínica. A talassemia alfa resulta da diminuição ou ausência na produção das cadeias alfa-globina, com manifestações que variam desde portadores assintomáticos, nos casos de deleção de um ou dois genes, até formas graves como a hidropsia fetal, caracterizada pela ausência total das cadeias alfa e incompatibilidade com a vida. Já a talassemia beta decorre da redução ou ausência das cadeias beta-globina, sendo dividida em talassemia menor, geralmente assintomática, talassemia intermediária, com sintomas moderados, e talassemia maior, forma grave que requer transfusões sanguíneas frequentes. Além dessas classificações principais, existem variantes menos comuns, como as talassemias delta-beta, que também influenciam a gravidade clínica e o manejo terapêutico da doença (Taher, Weatherall, Cappellini, 2018).

O diagnóstico das talassemias baseia-se principalmente em exames sanguíneos, na eletroforese da Hb e na quantificação das frações Hb A₂ e Hb fetal. Contudo, técnicas moleculares são essenciais para a confirmação precisa e caracterização detalhada da condição genética (Payen, 2022).

No Brasil, a mortalidade por talassemias é subnotificada e, em muitos casos, não figura como causa básica de morte, mas sim como causa associada (ex.: insuficiência cardíaca, infecção, etc.). Segundo dados do Datasus, em 2024, foram registrados apenas 14 óbitos no Brasil com o CID-10: D56 Talassemia (Brasil, 2024).

2.3.2.1 Beta talassemias

As beta-talassemias correspondem a um grupo de doenças genéticas caracterizadas pela redução (β^+) ou ausência (β^0) da síntese de cadeias beta-globina. Apresentam grande heterogeneidade clínica, reflexo da variabilidade genética, confirmada pela diversidade de mutações e alterações moleculares envolvidas. A classificação genotípica das beta-talassemias

pode ser realizada por meio de análise molecular do DNA, que permite identificar mutações específicas no gene *HBB* (Payen, 2022; Thein, 2018).

Em grande parte dos casos de beta-talassemia, a carência das cadeias beta ocasiona um excesso relativo de cadeias alfa globinas que podem, então, combinar-se com as cadeias delta e gama, aumentando as concentrações, respectivamente, da Hb A₂ e da Hb F. Esses aumentos são importantes biomarcadores diagnósticos para a beta-talassemia. Entretanto, em condições específicas, como nas talassemias delta-beta, o mecanismo genético envolve deleções ou alterações que impactam tanto o gene da cadeia beta quanto os genes das cadeias delta e/ou gama. Nesses casos específicos, como nas talassemias delta-beta, as concentrações de Hb A₂ e/ou Hb F podem permanecer inalteradas ou até diminuídas, divergindo do padrão comum. Ainda assim, a elevação da fração de Hb A₂ é observada em aproximadamente 95% dos portadores heterozigotos de beta-talassemia, sendo um dos principais parâmetros utilizados na triagem e na investigação dessas hemoglobinopatias (Achour *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2019).

As beta-talassemias são classificadas, de acordo com a apresentação clínica, em beta-talassemia maior, intermediária e menor. A beta maior (anemia de Cooley) caracteriza-se por anemia grave e dependência de transfusões regulares, podendo evoluir com deformidades esqueléticas, atraso no crescimento, organomegalias e complicações relacionadas à sobrecarga de ferro, especialmente cardíacas, hepáticas e endócrinas. A beta-talassemia intermediária apresenta quadro clínico de gravidade variável, com anemia moderada, esplenomegalia, deformidades ósseas, necessidade ocasional de transfusões e risco de complicações como eritropoiese extramedular, eventos trombóticos e acúmulo de ferro. Já a beta-talassemia menor é geralmente assintomática ou manifesta-se por anemia leve, microcítica e hipocrômica (Zhang *et al.*, 2019; Iyevhobu, 2023).

2.3.2.2 Alfa talassemias

A alfa-talassemia é uma desordem genética causada, na maioria dos casos, por deleções nos genes *HBA1* e *HBA2*, localizados no cromossomo 16, responsáveis pela produção das cadeias alfa globinas. Quando apenas um dos genes alfa é deletado, a condição é denominada alfa⁺-talassemia; já a deleção de ambos os genes do mesmo cromossomo caracteriza a alfa⁰-talassemia. A gravidade clínica dessas condições está diretamente relacionada ao número de genes afetados, permitindo sua classificação em quatro formas principais, com manifestações que variam de assintomáticas a potencialmente fatais (WHO, 2021).

A forma mais leve é o chamado portador silencioso, em que há deleção de apenas um gene alfa-globina ($-\alpha/\alpha\alpha$). Esses indivíduos são, em geral, assintomáticos e não apresentam alterações laboratoriais significativas, sendo o diagnóstico realizado por meio de testes genéticos moleculares. A alfa-talassemia menor ou traço alfa-talassêmico decorre da deleção de dois genes, podendo ocorrer tanto nas configurações $-\alpha/-\alpha$ quanto $--/\alpha\alpha$. Clinicamente, os portadores costumam ser assintomáticos, mas podem apresentar anemia microcítica leve a moderada. O desenvolvimento físico e o crescimento são normais, não havendo necessidade de tratamento específico, tampouco risco elevado de complicações (Lal, 2023).

A doença da Hb H ocorre quando há deleção de três genes α ($--/-\alpha$), caracterizando uma forma intermediária da alfa-talassemia. A Hb H, formada por tetrâmeros de cadeias β (β_4) – fase adulta – ou Hb Bart's, formada por tetrâmeros de cadeias γ (γ_4) – fase recém-nascida –, apresenta instabilidade e alta afinidade pelo O_2 , comprometendo sua liberação aos tecidos e levando à anemia hemolítica crônica com intensidade variável. Por outro lado, a deleção de quatro genes α ($--/--$), resulta em condições clínicas associadas à hidropisia fetal, uma forma grave e frequentemente letal de alfa-talassemia, marcada por anemia intrauterina severa e insuficiência cardíaca fetal (Singha *et al.*, 2022).

2.3.3 Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal (PHHF)

A PHHF é uma condição genética em que, mesmo após a fase de maturação das Hb, o indivíduo continua a produzir Hb F em altas concentrações ao longo de toda a vida. Isso ocorre devido à elevação da expressão dos genes da gama-globina (*HBG*), resultando em níveis elevados de Hb F. Essa condição ocorre principalmente devido a alterações no cluster de genes da globina beta ou na região promotora dos genes gama (Marques; Cambraia; Sousa, 2024).

Indivíduos heterozigotos para variantes de PHHF podem apresentar até 30% de Hb F e geralmente são assintomáticos, embora possam apresentar anemia leve e microcitose. Além disso, a PHHF em adultos atua como modulador da gravidade de várias hemoglobinopatias, como a DF, frequentemente resultando em manifestações clínicas mais brandas (Sharma *et al.*, 2020).

2.4 Doença Falciforme

A DF é uma condição hematológica hereditária de grande relevância epidemiológica, representando um desafio significativo para a saúde pública no Brasil e no mundo. No Brasil, estima-se que entre 60 mil e 100 mil pessoas sejam afetadas por essa enfermidade, mais comum

em pessoas pretas e pardas (mas não exclusivamente), com expectativa de vida de apenas 37 anos (Mota *et al.*, 2024).

A DF é causada por uma mutação no gene *HBB*, resultando na Hb S, e os alelos transmitidos podem levar à formação de homozigotos para Hb S (SS), conhecidos como anemia falciforme - forma mais comum. O alelo para Hb S pode ser herdado com outros alelos de outras Hb variantes (Hb C, Hb D e Hb E) e beta talassemias (Brasil, 2015).

Entre 1996 e 2019, a mortalidade por DF no Brasil apresentou tendência crescente, afetando desproporcionalmente pessoas negras, jovens e de baixa escolaridade, o que reforça a forte influência das desigualdades sociais e raciais nos desfechos dessa condição genética. Foram registrados 23.212 óbitos no período analisado, dos quais 43,8% ocorreram na faixa etária de 20 a 39 anos (Cordovil *et al.*, 2023).

2.4.1 Anemia Falciforme e Traço Falciforme

A anemia falciforme, homozigoto para Hb S, é uma hemoglobinopatia hereditária recessiva que resulta em uma Hb com modificações físico-químicas importantes. Em determinadas situações, as Hb S podem sofrer polimerização, com falcização das hemácias, o que ocasiona encurtamento da vida média dos glóbulos vermelhos, fenômenos de vaso-oclusão e episódios de dor e lesão de órgão em pessoas com a doença (Cândido-Bacani *et al.*, 2022).

No Brasil, a anemia falciforme representa um importante problema de saúde pública, devido à sua elevada prevalência e aos impactos relacionados à morbimortalidade. Trata-se da doença hereditária mais comum no país, com estimativas de acometimento entre 0,1% e 0,3% da população, especialmente nas regiões Sudeste e Nordeste (Cancado; Jesus, 2007).

A alta taxa de miscigenação contribui para a progressiva ampliação do número de indivíduos afetados ou portadores do traço falciforme. Segundo dados do Ministério da Saúde, a distribuição regional da doença permite estimar a existência de mais de sete milhões de portadores do gene Hb S, além de mais de 25 mil pessoas afetadas pela forma homozigótica no território nacional (Silva-Pinto *et al.*, 2019).

O diagnóstico da anemia falciforme ou do traço falciforme depende, fundamentalmente, da comprovação da presença de Hb S por diferentes métodos, como eletroforese de Hb, cromatografia líquida de alta performance e focalização isoelétrica. Todavia, a alteração molecular pode ser identificada por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR), seguida de sequenciamento do DNA ou de digestão com enzima de restrição apropriada (Ghosh *et al.*, 2020).

O traço falciforme ocorre quando um indivíduo herda um gene para a Hb S e um gene para a Hb A, resultando no perfil Hb AS (heterozigose). Esse quadro caracteriza uma pessoa como portadora da doença, sem manifestações clínicas da DF. Ainda que o traço falciforme não apresente efeitos clínicos evidentes, sua identificação é fundamental no aconselhamento genético, fornecendo informações essenciais ao portador e à sua família sobre a condição e suas possíveis implicações para as gerações futuras. (Brasil, 2015).

2.5 Doação de Sangue no Brasil

A doação de sangue no Brasil é organizada pelo SUS, por meio da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde, que regula e supervisiona os serviços da Rede Nacional de Hemoterapia. O país mantém, de forma relativamente estável, uma taxa média de doadores de aproximadamente 1,8% da população, conforme relatórios do Ministério da Saúde. Embora esse número esteja dentro da margem mínima recomendada pela OMS, ainda persiste a necessidade de ampliar a base de doadores regulares (Brasil, 2021).

A coleta de sangue e seus procedimentos é regulamentado pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº34 de 11 de junho de 2014 e pela Portaria de consolidação Ministério da Saúde/Gabinete do Ministro (MS-GM) nº5 de 28 de setembro de 2017, que dispões sobre as boas práticas para serviço de hemoterapia atrelada para o ciclo produtivo do sangue e procedimentos transfusionais. Dentre os serviços oferecidos, estão incluídos desde a captação de possíveis doadores de sangue até a coleta, o processamento e a testagem do sangue coletado, a fiscalização da qualidade, o armazenamento e a distribuição em todo o território nacional. (Brasil, 2014; Brasil, 2017)

A doação de sangue deve ser voluntária, anônima e altruísta. A seleção de doadores é importante para a segurança da transfusão sanguínea, e os critérios de elegibilidade do doador são aplicados para proteger tanto o doador quanto o receptor. No momento da seleção, determina-se a concentração de Hb ou de Ht (hematócrito) em amostra de sangue do candidato à doação como fator de aptidão ou de inaptidão. Os valores mínimos aceitáveis de Hb ou Ht variam de acordo com o sexo: 12,5 g/dl de Hb ou 38% de Ht para mulheres e 13,0 g/dl de Hb ou 39% de Ht para homens. (Brasil, 2016; Kouao *et al.*, 2012).

O ciclo da coleta se estrutura em um fluxograma, iniciando-se na captação dos doadores até seu destino final: a transfusão do hemocomponente ou hemoderivado, bem como também seu descarte em casos específicos e devidamente autorizados. Diante das implicações que envolvem os doadores de sangue, podemos destacar os exames realizados após a doação, dentre

eles, as sorologias para diversas doenças, testes de tipagem sanguínea, pesquisa de anticorpos irregulares e pesquisa de Hb S. (Brasil, 2014)

Na Portaria nº 05, de 28 de setembro de 2017, na Seção VI (dos exames de qualificação no sangue do doador) no artigo nº 141, incisos 1º e 3º, preconiza a obrigatoriedade da pesquisa de Hb S nos doadores de sangue; a rotulagem dos componentes eritrocitários com Hb S positiva, evitando o descarte desnecessário; e, o doador que apresentar tal resultado, deverá ser orientado e encaminhado pela unidade de coleta ao serviço assistencial para avaliação clínica (Brasil, 2014).

Os concentrados de hemácias provenientes de doadores com resultado positivo para Hb S são devidamente rotulados com essa informação, não sendo necessário o descarte. Contudo, a utilização desses componentes é restrita e contraindicada em algumas situações clínicas específicas, como em pacientes com DF ou outras hemoglobinopatias graves, em recém-nascidos (especialmente prematuros), em indivíduos submetidos a transfusões intrauterinas ou a procedimentos cirúrgicos com circulação extracorpórea, bem como em casos de acidose grave ou hipotermia (Brasil, 2017).

A antiga RDC/ANVISA n.º 343/2002 previa que os serviços de hemoterapia realizassem a triagem de Hb anormais de forma mais ampla, incluindo a Hb S e outras hemoglobinopatias. No entanto, a RDC n.º 34/2014 reformulou as diretrizes técnicas da triagem laboratorial, restringindo-a à pesquisa exclusiva da Hb S durante a seleção de doadores (Brasil, 2002; Brasil, 2014). Essa mudança limitou a possibilidade de identificação de portadores de outras Hb variantes que, embora assintomáticas, podem ter implicações genéticas importantes. A identificação dessas variantes oferece uma oportunidade valiosa para a realização de aconselhamento genético sobretudo em indivíduos adultos, possibilitando que os doadores sejam informados sobre o risco de transmissão de alelos que podem desencadear doenças genéticas à sua descendência (Tavares *et al.*, 2022).

Estudos realizados no Banco de Sangue Santa Teresa, em Petrópolis-RJ, e no Hemocentro de Palmas (TO) demonstram a implementação efetiva do aconselhamento genético para doadores diagnosticados apenas com traço falciforme. No Banco de Sangue, os doadores eram convidados a participar de sessões coletivas de aconselhamento genético, nas quais eram avaliados não apenas os conhecimentos prévios dos doadores sobre a condição, mas também a eficácia do aconselhamento oferecido, ressaltando sua importância para ampliar a compreensão sobre a sua condição genética e dos riscos reprodutivos associados (Ferreira; Nunes; Martins, 2020).

Já no Hemocentro de Palmas, ao identificar portadores do traço falciforme durante a triagem, os doadores são contactados para atendimento especializado, no qual um médico hematologista oferece orientação sobre a condição clínica, a testagem do cônjuge e dos familiares, promovendo o cuidado individual e ações de prevenção em saúde pública (Coelho, 2007).

Isto evidencia que a adoção do aconselhamento genético é limitada aos portadores de traço falciforme e reflete práticas institucionais distintas, uma vez que, no Brasil, os serviços de hemoterapia demonstram adotar diferentes modelos para a condução do atendimento na comunicação de resultados dos exames.

2.6 Aconselhamento Genético

O aconselhamento genético é um processo de comunicação que visa orientar indivíduos ou famílias sobre aspectos médicos, genéticos, psicológicos e reprodutivos relacionados a condições hereditárias. Esse processo envolve a explicação do diagnóstico, do padrão de herança, dos riscos de recorrência e das opções de prevenção, manejo ou tratamento disponíveis. É conduzido por profissionais capacitados, como médicos geneticistas ou outros profissionais de saúde com formação específica em genética médica, e busca promover a autonomia do paciente na tomada de decisões informadas (Brasil, 2014).

No âmbito do SUS, a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica, instituída pela Portaria GM/MS nº 81/2009, estabelece o aconselhamento genético como componente central da atenção em genética, devendo ser ofertado por equipes multiprofissionais qualificadas e articulado entre os diferentes níveis de atenção à saúde; essa diretriz foi ampliada pela Portaria nº 199/2014, que integra o aconselhamento genético às ações voltadas às pessoas com doenças raras, incluindo as hemoglobinopatias, reforçando sua importância como serviço essencial, gratuito e integrante da rede pública de atenção à saúde no Brasil (Brasil, 2009; Brasil, 2014).

O aconselhamento genético no contexto da doação de sangue é essencial para garantir o direito à informação, à autonomia reprodutiva e ao cuidado integral de doadores identificados com hemoglobinopatias. Seu valor ético reside não apenas na oferta, mas também na forma como é conduzido, e esse processo deve ser individualizado, opcional e não diretivo, respeitando a privacidade e o contexto sociocultural do indivíduo (Ramalho; Magna, 2007).

Por outro lado, Diniz e Guedes (2005) demonstram, por meio de um estudo etnográfico, que práticas compulsórias e coletivas em hemocentros violam princípios fundamentais, como a confidencialidade e o consentimento informado. Quando a informação genética é imposta,

corre-se o risco de estigmatização, rotulação e constrangimento. Assim, o ponto central do aconselhamento genético nesse público é assegurar que seja realizado com ética, sensibilidade e respeito à autonomia do doador (Diniz; Guedes, 2005).

Na atual conjuntura do estado de MS, onde há significativa presença de indivíduos autodeclarados negros e pardos (53,43%), o aconselhamento genético desempenha papel crucial no enfrentamento das hemoglobinopatias, grupo prevalente e mais suscetível a doenças falciformes. A identificação de condições como o traço falciforme e outras hemoglobinopatias é frequentemente realizada por meio da triagem neonatal, conforme evidenciado por estudos conduzidos pelo IPED/APAE-MS, que apontam o traço falciforme (FAS) como o genótipo alterado mais comum (Cândido-Bacani *et al.*; 2022; IBGE, 2023).

Entre 2015 e 2022, um estudo de coorte retrospectivo com recém-nascidos triados no estado de MS identificou uma incidência de hemoglobinopatias de 1 caso a cada 38,4 nascidos vivos, reforçando a relevância epidemiológica dessas condições na região. O traço falciforme destacou-se como a variante mais frequente, refletindo a ampla circulação do alelo beta-S na população. Esses achados demonstram a importância do diagnóstico precoce como estratégia essencial para a prevenção de complicações e o fortalecimento das políticas públicas de saúde voltadas às doenças hereditárias (Piva *et al.*, 2024).

OBJETIVO

3. OBJETIVO GERAL

Analisar a prevalência e o perfil das hemoglobinopatias em doadores de sangue do estado de MS, a fim de subsidiar a discussão sobre o aprimoramento de rastreamento e aconselhamento genético na doação de sangue.

3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a presença de hemoglobinopatias em doadores de sangue de toda a Hemorrede do estado de MS por meio de ensaios eletroforéticos e cromatográficos;
- Caracterizar por métodos de biologia molecular as mutações das Hb variantes e talassemias identificadas inicialmente por métodos eletroforéticos e cromatográficos;
- Estimar a prevalência das hemoglobinopatias em doadores de sangue aptos no estado de MS;
- Analisar criticamente as implicações éticas, sociais e de políticas públicas das hemoglobinopatias em doadores de sangue, visando subsidiar a elaboração de discussão de perspectiva para o tema abordado.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Os resultados deste estudo foram divididos em duas partes: a primeira foi apresentada e aprovada na qualificação e contemplou o MANUSCRITO I: “A invisibilidade das hemoglobinopatias na doação de sangue: achados incidentais e as implicações para o aconselhamento genético” que será submetido ao periódico Caderno de Saúde Pública (CSP), Qualis A1, na modalidade de Perspectivas.

A segunda etapa dos resultados, apresentada na defesa do mestrado, em forma de MANUSCRITO II: “Caracterização molecular e prevalência das hemoglobinopatias em doadores de sangue aptos do estado de Mato Grosso do Sul”, a ser submetido ao periódico CSP, Qualis A1, na modalidade de Artigo original.

4.1 MANUSCRITO I

A Invisibilidade das Hemoglobinopatias na Doação de Sangue: Achados Incidentais e as Implicações para o Aconselhamento Genético

The Invisibility of Hemoglobinopathies in Blood Donation: Incidental Findings and Implications for Genetic Counseling

La Invisibilidad de las Hemoglobinopatías en la Donación de Sangre: Hallazgos Incidentales y las Implicaciones para el Asesoramiento Genético

Rangel Eishi Homma¹; Ana Elisa Santana¹; Isabelli Braganholo Roncon¹; Juliana Santos Romeiro²; Édis Belini Júnior¹

¹ Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus de Três Lagoas - MS. Laboratório de Genética e Biologia Molecular.

² Hemocentro Coordenador – HEMOSUL, Campo Grande - MS

Resumo

As hemoglobinopatias permanecem amplamente subdiagnosticadas na população adulta brasileira, o que representa um cenário em que os serviços de hemoterapia emergem como uma oportunidade estratégica para a detecção tardia dessas condições genéticas. O objetivo desta perspectiva é discutir o papel dos bancos de sangue no diagnóstico incidental de variantes hemoglobínicas e as suas implicações éticas e operacionais para o aconselhamento genético. Observa-se que a legislação brasileira atual restringe a triagem laboratorial à hemoglobina S, omitindo diversas outras variantes relevantes, o que configura uma perda concreta de oportunidades de diagnóstico preventivo. A identificação incidental e inesperada de uma alteração hereditária em doadores assintomáticos pode gerar ansiedade e sensação de estigma. Por conseguinte, argumenta-se que este cenário exige um manejo centrado na pessoa, pautado no acolhimento psicossocial, no respeito à autonomia, no direito de não saber e no rigoroso sigilo de dados sensíveis. A integração de análises laboratoriais abrangentes a fluxos estruturados de aconselhamento genético nos serviços de doação preenche a lacuna assistencial decorrente do foco na triagem neonatal. Conclui-se que a reorientação das práticas hemoterápicas para além da segurança transfusional transforma os bancos de sangue em dispositivos eficazes de vigilância epidemiológica, assegurando o rastreo populacional de adultos saudáveis e subsidiando a tomada de decisão reprodutiva autônoma e equitativa.

Hemoglobinopatias e Bancos de Sangue

As hemoglobinopatias são afecções genéticas caracterizadas por alterações na estrutura ou na síntese das globinas da hemoglobina (Hb) e, devido à sua frequência e às formas clinicamente graves, representam um desafio para a saúde pública brasileira (Ramalho, Magna, Paiva e Silva; 2003).

Estima-se que pelo menos 7% da população mundial seja portadora de alguma Hb anormal, dos quais 300 milhões apresentam o traço falciforme e 100 milhões, o talassêmico (Thomson *et al.*, 2023; WHO, 2024). No Brasil, cerca de 3,7% da população apresenta determinada hemoglobinopatia, dos quais aproximadamente 7 milhões têm o traço falciforme

e 61 mil são afetados pela doença falciforme (Silva-Pinto *et al.*, 2019; Rosenfeld *et al.*, 2019). Esse contingente expressivo de casos reforça a necessidade de estratégias de rastreamento precoce em diferentes pontos da rede assistencial. Embora a triagem neonatal forneça dados epidemiológicos importantes, na população adulta, as hemoglobinopatias ainda permanecem amplamente subdiagnosticadas, e as condições assintomáticas são frequentemente identificadas de forma incidental em serviços de hemoterapia, onde a triagem laboratorial de doadores de sangue constitui uma oportunidade estratégica para a detecção tardia de casos fora do escopo da triagem neonatal (Lee, Marks; 2014).

Nesse contexto, os bancos de sangue desempenham duplo papel: garantir a segurança transfusional e, simultaneamente, atuar como pontos de rastreio populacional, possibilitando o reconhecimento de portadores assintomáticos e o encaminhamento para aconselhamento genético (Brasil, 2016).

Os serviços de hemoterapia oferecem uma janela singular de rastreamento, pois muitos doadores desconhecem sua condição genética até a realização dos exames pós-doação. A identificação das Hb variantes, além de assegurar o uso adequado dos hemocomponentes, permite informar o indivíduo sobre sua condição genética, orientar familiares e promover a decisão sobre nascimentos de risco por meio do aconselhamento genético (Brasil, 2017). Assim, os bancos de sangue constituem um importante dispositivo de vigilância em saúde pública, ampliando o acesso ao diagnóstico para além das políticas focadas na infância, como a triagem neonatal.

Contudo, a antiga Resolução da Diretoria Colegiada da Agência de Vigilância Sanitária (RDC/ANVISA) nº 343/2002 determinava que as hemorredes do Brasil investigassem a Hb S e outras hemoglobinopatias na primeira doação de sangue. No entanto, a nova RDC/ANVISA nº 34/2014 restringe a triagem apenas à Hb S, deixando de rastrear outras Hb anormais (Brasil, 2002; Brasil, 2014). Essa mudança representa uma preocupação relevante em saúde pública, pois reduz as chances de diagnóstico precoce e de aconselhamento genético de várias Hb anormais, muitas vezes assintomáticas na condição heterozigota, mas que podem resultar em casos clinicamente relevantes quando combinadas com Hb S e Hb C, por exemplo. Hb raras, como Hb D-Los Angeles, Hb O-Arab, Hb Korle-Bu, Hb Hope, Hb Porto Alegre, encontradas em estudos com doadores de sangue, não serão detectadas apenas com a triagem para Hb S, o que prejudica a capacidade preventiva da hemoterapia como estratégia de saúde pública (Bernardino, 2025; Santos Junior; Shibukawa; Luchesi, 2025; Buriti *et al.*, 2023).

Por outro lado, alcançar um diagnóstico conclusivo para as hemoglobinopatias, representa um grande desafio para os profissionais da área, devido à complexidade e à

heterogeneidade das Hb anormais. A necessidade de combinar metodologias laboratoriais, resulta em custos elevados e exige profissionais qualificados (Leoneli *et al.*, 2000; Haterveld *et al.*, 2022).

Aconselhamento Genético nas Hemoglobinopatias

O aconselhamento genético é reconhecido pela Organização Mundial da Saúde como componente essencial da atenção às hemoglobinopatias, pois possibilita que indivíduos e famílias compreendam o risco reprodutivo, as implicações clínicas e as opções de cuidado associadas ao diagnóstico dessas condições. Para além do esclarecimento técnico, trata-se de uma estratégia de prevenção secundária e de promoção da autonomia, com impacto direto na redução de novos casos graves e no planejamento familiar (WHO, 2008; WHO, 2024).

No Brasil, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com DF e outras Hemoglobinopatias prevê acesso ao diagnóstico, acompanhamento e aconselhamento genético no âmbito do Sistema Único de Saúde (Brasil, 2005). Entretanto, na prática, essas ações permanecem concentradas no período neonatal, principalmente nas formas mais graves, o que limita a identificação de portadores assintomáticos na vida adulta. Como consequência, uma grande parcela da população pode desconhecer sua condição genética até o surgimento de manifestações clínicas ou o nascimento de descendentes clinicamente afetados.

Nesse cenário, os serviços de hemoterapia configuram um ponto estratégico e ainda subutilizado de detecção e encaminhamento. A triagem laboratorial de doadores frequentemente revela Hb anormais como achados incidentais, criando uma oportunidade concreta de intervenção em indivíduos previamente fora do radar das políticas públicas. O fluxo assistencial ideal deveria incluir comunicação do resultado ao doador, orientação inicial na hemorrede e encaminhamento estruturado para serviços especializados ou para a rede de referência, integrando esses casos aos sistemas nacionais de acompanhamento, como o Hemovida Web (Brasil, 2024).

Assim, o aconselhamento genético no contexto da doação de sangue não deve ser entendido apenas como etapa informativa, mas como elo entre o rastreo populacional e o cuidado contínuo. Incorporar essa perspectiva às rotinas da hemoterapia pode reduzir a invisibilidade epidemiológica das hemoglobinopatias, ampliar o acesso ao diagnóstico e efetivar estratégias de equidade em saúde.

Impacto Emocional e Implicações Éticas do Diagnóstico Incidental em Doadores

O aconselhamento genético em hemoglobinopatias deve ser conduzido com base em princípios bioéticos fundamentais, incluindo confidencialidade, respeito à autonomia e abordagem não diretiva, garantindo que as decisões sejam informadas e livres de coerção (Muthuswamy, 2011). No Brasil, a proteção dessas informações é reforçada pela Lei Geral de Proteção de Dados, que classifica dados genéticos como sensíveis e exige sigilo no seu manejo (Brasil, 2018).

No contexto dos bancos de sangue, entretanto, esses princípios assumem contornos específicos. Diferentemente de pacientes que buscam ativamente investigação diagnóstica, doadores são, em geral, adultos assintomáticos que realizam exames com finalidade exclusivamente transfusional. A identificação de uma hemoglobinopatia ocorre, portanto, como achado incidental e inesperado. Esse diagnóstico pode gerar surpresa, ansiedade, medo e sensação de estigma, especialmente diante do caráter hereditário da condição e de suas implicações familiares e reprodutivas. Tais repercussões emocionais exigem preparo das equipes para comunicação sensível, acolhimento e orientação qualificada (Diniz; Guedes, 2005).

Além de informar sobre o significado clínico do achado, o aconselhamento deve esclarecer a possibilidade de continuidade da doação, eventuais restrições transfusionais e a necessidade de encaminhamento para serviços especializados. O caráter familiar das hemoglobinopatias também permite identificar outros indivíduos potencialmente afetados, ampliando o alcance preventivo do cuidado (Diniz; Guedes, 2005).

Por outro lado, o direito de não saber deve ser igualmente respeitado. O recebimento de informações genéticas deve ser voluntário, preservando a autonomia do doador quanto à aceitação ou recusa do aconselhamento. Assim, o manejo ético dos achados incidentais na hemoterapia requer equilíbrio entre o dever de informar, a proteção da privacidade e o cuidado com os impactos psicossociais do diagnóstico, consolidando os bancos de sangue não apenas como locais de triagem, mas também como espaços de cuidado centrado na pessoa (Ramalho; Magna, 2007; Brasil, 2014).

Desafios e Estratégias para prevenção das Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias figuram entre as doenças monogênicas de maior prevalência global e impõem desafios persistentes aos sistemas de saúde, sobretudo em países de renda média, onde barreiras estruturais, limitações diagnósticas e escassez de profissionais especializados dificultam o acesso ao diagnóstico confirmatório e ao aconselhamento genético (WHO, 2024). Embora políticas públicas brasileiras reconheçam o aconselhamento como

componente essencial da atenção em genética clínica e do planejamento reprodutivo, sua oferta permanece concentrada em contextos específicos, principalmente em condições que já se manifestaram em uma família, e o objetivo é estudar as causas e o risco de recorrência (Fiocruz 2022).

As hemoglobinopatias constituem um importante desafio para a saúde pública, sobretudo em contextos de recursos limitados, nos quais o acesso ao diagnóstico confirmatório, ao tratamento e ao aconselhamento genético permanece desigual. Embora o Brasil disponha de políticas e diretrizes que reconheçam o aconselhamento genético como componente central da atenção às doenças hereditárias, sua oferta ainda se concentra em serviços especializados e não está incorporada de forma sistemática à rotina da atenção básica (Brasil, 2005; Brasil, 2009; Brasil, 2014).

Na prática, essa organização restringe o acesso de grande parte da população às ações preventivas e informativas, mantendo o cuidado dependente de encaminhamentos tardios ou de situações ocasionais de diagnóstico. Assim, apesar do arcabouço normativo existente, persiste uma lacuna entre o que é previsto nas políticas públicas e o que efetivamente se concretiza no cotidiano dos serviços, limitando o potencial preventivo do aconselhamento genético e contribuindo para a manutenção de casos não diagnosticados ou reconhecidos apenas após eventos reprodutivos adversos (Fiocruz, 2022; Brasil, 2009).

Nesse contexto, os bancos de sangue emergem como estratégia factível e de baixo custo adicional para prevenção secundária. Por concentrarem grande volume de adultos saudáveis, a doação constitui espaço privilegiado de triagem oportunística, no qual variantes de Hb são frequentemente identificadas como achados incidentais. A ampliação das análises laboratoriais para além da Hb S, associada a fluxos estruturados de comunicação de resultados, encaminhamento e aconselhamento genético, pode transformar a hemoterapia em um dispositivo de vigilância genética e de cuidado contínuo.

Reorientar a triagem de doadores sob essa perspectiva permite integrar o rastreo populacional, a prevenção reprodutiva e a equidade em saúde, aprimorando o papel das hemorredes não apenas na segurança transfusional, mas também na promoção da saúde pública.

Considerações Finais

As implicações das hemoglobinopatias no contexto da doação de sangue e do aconselhamento genético evidenciam a interconexão entre saúde pública, dilemas éticos e a necessidade de maior conscientização social, representando um desafio que ultrapassa o diagnóstico clínico. No Brasil, onde há alta diversidade genética, a triagem em bancos de

sangue é uma ferramenta estratégica para identificar portadores assintomáticos, mas suas limitações atuais comprometem ações de prevenção mais eficazes.

A identificação incidental de Hb anormais pode gerar impactos emocionais inesperados e questionamentos entre os doadores de sangue, exigindo abordagens sensíveis e bem estruturadas.

Avançar nesse campo demanda o aprimoramento das políticas públicas, a ampliação da triagem, a capacitação profissional e a integração entre as hemorrede e os sistemas de informação em saúde. Somente por meio de uma abordagem ética, integrada e preventiva será possível garantir cuidado equitativo, acesso à informação e a tomada de decisão consciente para os indivíduos afetados por hemoglobinopatias.

Referências bibliográficas

BERNARDINO, G. A. *Prevalência e caracterização de hemoglobinopatias em doadores de sangue do hemocentro do Maranhão*. 2025. Dissertação (Mestrado) – Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

BRASIL. Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018. Dispõe sobre a proteção de dados pessoais. *Diário Oficial da União*, Brasília, 15 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.391/GM, de 16 de agosto de 2005. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 81, de 20 de janeiro de 2009. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 158, de 04 de fevereiro de 2016. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC ANVISA nº 343, de 13 de dezembro de 2002. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC ANVISA nº 34, de 11 de junho de 2014. *Diário Oficial da União*, Brasília, 11 jun. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Web Hemoglobinopatias: Rede de Atendimento – Hemovida. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

BURITI, M. A. *et al.* Prevalência das hemoglobinas detectadas em doadores de sangue da Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 2023.

DINIZ, D.; GUEDES, C. Confidencialidade, aconselhamento genético e saúde pública: um estudo de caso sobre o traço falciforme. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 21, n. 3, p. 747-755, 2005.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente: aconselhamento genético. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente: principais questões sobre aconselhamento genético. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2022.

HARTEVELD, C. L. *et al.* The hemoglobinopathies, molecular disease mechanisms and diagnostics. *International Journal of Laboratory Hematology*, v. 44, supl. 1, p. 28–36, 2022.

LEE, L. M.; MARKS, P. When a blood donor has sickle cell trait: incidental findings and public health. *Hastings Center Report*, v. 44, n. 4, p. 17-21, 2014.

LEONELI, G. G. *et al.* Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2000.

MUTHUSWAMY, V. Ethical issues in genetic counselling with special reference to haemoglobinopathies. *Indian Journal of Medical Research*, v. 134, 2011.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A. Aconselhamento genético do paciente com doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 29, n. 3, p. 229–232, 2007.

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*, v. 19, n. 4, p. 1195-1199, 2003.

ROSENFELD, L. G. *et al.* Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014-2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, supl. 2, 2019.

SANTOS JUNIOR, A. G.; SHIBUKAWA, B. M. C.; LUCHESI, B. M. *Anais do 1º Simpósio Internacional de Pesquisa e Inovação Científica no Cuidado em Saúde*. Três Lagoas: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2025.

SILVA-PINTO, A. C. *et al.* The neonatal screening program in Brazil: focus on sickle cell disease (SCD). *International Journal of Neonatal Screening*, 2019.

THOMSON, A. M. *et al.* Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Haematology*, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations*. Geneva: WHO, 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Management of haemoglobin disorders: report of joint WHO-TIF meeting, Nicosia, Cyprus, 16–18 November 2007*. Geneva: WHO, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Sickle package of interventions for sickle cell disease management: strategic guidance framework module 1*. Geneva: WHO, 2024.

4.2 MANUSCRITO II

Caracterização Molecular e Prevalência das Hemoglobinopatias em Doadores de Sangue Aptos no Estado de Mato Grosso do Sul

Molecular Characterization and Prevalence of Hemoglobinopathies in Eligible Blood Donors of Mato Grosso do Sul State, Brazil

Rangel Eishi Homma¹; Amanda Cristina Meneguetti Berti¹; Bárbara Braga Vieira Marques¹; Ingrid Souza Dias¹; Kaiky Cortunato Piva¹; Marcela Cantarin Roncad¹; Lucas Nathan de Souza Nunes¹; Juliana Santos Romeiro²; Édis Belini Júnior¹

¹ Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus de Três Lagoas - MS. Laboratório de Genética e Biologia Molecular.

² Hemocentro Coordenador –HEMOSUL, Campo Grande - MS

Resumo

As hemoglobinopatias são os distúrbios monogênicos mais prevalentes no mundo. No Mato Grosso do Sul (MS), a escassez e a desatualização de estudos sobre hemoglobinopatias em doadores de sangue limitam a compreensão do perfil epidemiológico regional, reforçando a necessidade de pesquisas que contribuam para estratégias de triagem, aconselhamento genético e formulação de políticas públicas de saúde alinhadas à diversidade genética da população local. Este estudo teve como objetivo caracterizar as mutações e a prevalência das hemoglobinopatias em doadores de sangue aptos do estado de MS. No período de 13 meses e 21 dias, 62.577 doadores aptos foram inicialmente submetidos a testes hematológicos e bioquímicos, e aqueles com resultados inconclusivos ou sugestivos de hemoglobinas (Hb) anormais foram avaliados por técnicas de cromatografia líquida de alta performance e por análises moleculares. Dos 62.577 doadores triados, 977 (1,56%) apresentaram perfis hemoglobínicos anormais, distribuídos em 21 variantes distintas. A forma mais frequente foi Hb AS (77,28%), seguida por Hb AS associada à alfa-talassemia (9,52%) e Hb AC (7,57%), além de formas variantes raras, como Hb AF (PHHF), Hb AD-Los Angeles, Hb A/Porto Alegre, Hb A/G-Philadelphia, variantes de cadeia delta e Hb SE. A distribuição regional revelou maiores prevalências proporcionais nas macrorregiões de Corumbá, seguidas por Campo Grande, Dourados e Três Lagoas, evidenciando variações regionais significativas. Esses achados demonstram uma significativa diversidade genética entre os doadores, ressaltando a importância de estratégias ampliadas de rastreamento e aconselhamento genético para o aperfeiçoamento da segurança transfusional e formulação de políticas públicas de prevenção.

Palavras-chaves: Aconselhamento Genético, Doação de Sangue, Hemoglobinopatias, Doença Falciforme, Talassemias.

Abstract

Hemoglobinopathies, are the most prevalent monogenic disorders in the world. In Mato Grosso do Sul (MS), the scarcity and outdated studies on hemoglobinopathies in blood donors limit the understanding of the regional epidemiological profile, reinforcing the need for current research that contributes to screening strategies, genetic counseling, hemotherapy safety, and the formulation of public health policies aligned with the genetic diversity of the local population. The objective of this study was to characterize the mutations and prevalence of hemoglobinopathies in eligible blood donors in the state of MS. In the period of 13 months and 21 days, 62,577 suitable donors were initially submitted to hematological and biochemical test and those with inconclusive results or suggestive of abnormal hemoglobins (Hb) were evaluated

by high-performance liquid chromatography techniques and molecular analyses. Of the, 62,577 donors screened, 977 (1.56%) had abnormal hemoglobin profiles, distributed in 21 distinct variants. The most frequent form was Hb AS (77.28%), followed by Hb AS associated with alpha-thalassemia (9.52%), and Hb AC (7.57%), in addition to rare variant forms, such as Hb AF (PHHF), Hb AD-Los Angeles, Hb A/Porto Alegre, Hb A/G-Philadelphia, delta chain variants, and Hb SE. The regional distribution revealed the highest proportional prevalences in the macro-regions of Corumbá, followed by Campo Grande, Dourados and Três Lagoas, evidencing relevant regional variations. These findings show significant genetic diversity among donors, highlighting the importance of expanded screening and genetic counseling strategies for the improvement of transfusion safety and the development of public prevention policies.

Key words: Genetic Counseling; Blood Donation; Hemoglobinopathies; Sickle Cell Disease; Thalassemias.

Introdução

As hemoglobinopatias representam os distúrbios monogênicos de saúde pública mais prevalentes no mundo (Nasiri, Rahimi, Vaisi-Raygani, 2020). No Brasil, estima-se que 3,7% da população adulta apresente algum tipo de hemoglobinopatia, com predominância do traço falciforme, responsável por cerca de 2,49% dos casos. As talassemias constituem a segunda condição mais frequente, incluindo suspeitas de talassemia maior (0,8%) e talassemia menor (0,3%), que, em conjunto, totalizam prevalência aproximada de 1,1%. Outras variantes, como a Hb C (0,04%) e a persistência hereditária de Hb fetal (0,03%), ocorrem em menores proporções (Rosenfeld *et al.*, 2019).

Essas Hb anormais se agrupam em três categorias principais: variantes estruturais, talassemias e PHHF (Nasiri; Rahimi; Vaisi-Raygani, 2020). As variantes estruturais decorrem de alterações qualitativas nas cadeias globínicas, enquanto as talassemias resultam de deficiência quantitativa na produção dessas cadeias (Ejaz *et al.*, 2023). Já a PHHF caracteriza-se pela manutenção da síntese de hemoglobina fetal (Hb F) na vida adulta, contrariando o padrão ontogenético normal (Sharma *et al.*, 2020).

Dentre as hemoglobinopatias, a anemia falciforme representa um importante problema de saúde pública brasileira, em razão de sua elevada prevalência e dos impactos significativos na morbimortalidade. A miscigenação genética no Brasil contribui para a disseminação do gene Hb S, presente em mais de sete milhões de brasileiros com o traço falciforme (Silva-Pinto *et al.*, 2019; Cançado *et al.*, 2023).

No estado de MS, diferentes investigações têm demonstrado elevada prevalência de hemoglobinopatias em distintas faixas etárias da população, evidenciando a relevância dessas condições como problema de saúde pública regional. Dados mais recentes indicam que, entre 2015 e 2022, a incidência em recém-nascidos foi de um caso a cada 38,4 nascidos vivos, com

predominância do traço falciforme, o que reflete a ampla circulação do alelo beta-S na população (Piva *et al.*, 2024). Corroborando esse cenário, estudo prévio realizado por Guedes (1993) com doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Mato Grosso do Sul (Hemosul) identificou prevalência de 2,44% de Hb anormais, sendo o traço falciforme (Hb AS) a variante mais frequente (1,46%), seguido pela Hb AC (0,98%) (Guedes, 1993).

No contexto da doação de sangue, a presença de hemoglobinopatias assintomáticas levanta questões relevantes quanto à qualidade e à segurança do sangue coletado, bem como quanto à saúde e ao manejo informativo dos doadores. A RDC/ANVISA n.º 34/2014 reformulou as diretrizes técnicas da triagem laboratorial para doadores de sangue, restringindo exclusivamente à pesquisa da Hb S na primeira doação de sangue (Brasil, 2014). Essa alteração reduziu a capacidade de identificar outras variantes de Hb, que, embora clinicamente silenciosas, podem apresentar relevância genética.

A ausência de triagem específica em bancos de sangue para as hemoglobinopatias não-S configura uma lacuna diagnóstica que demanda reflexão sobre a efetividade dos protocolos vigentes nas hemorredes e sobre as diretrizes de saúde pública voltadas à hemoterapia. A detecção dessas variantes representa uma oportunidade estratégica para ampliar o aconselhamento genético, especialmente em adultos, ao permitir a comunicação sobre os riscos de transmissão hereditária de alelos associados a doenças genéticas.

Diante desse cenário, o objetivo deste estudo é caracterizar e analisar a prevalência e o perfil das hemoglobinopatias em doadores de sangue do estado de MS, a fim de subsidiar a discussão sobre o aprimoramento de rastreamento e aconselhamento genético na doação de sangue. Ao fornecer dados detalhados em relação à frequência dessas variantes e analisar suas implicações no contexto da hemoterapia e da saúde pública, espera-se contribuir para a melhoria das práticas diagnósticas e para a promoção de uma atenção mais integral aos doadores.

Metodologia

Casuística

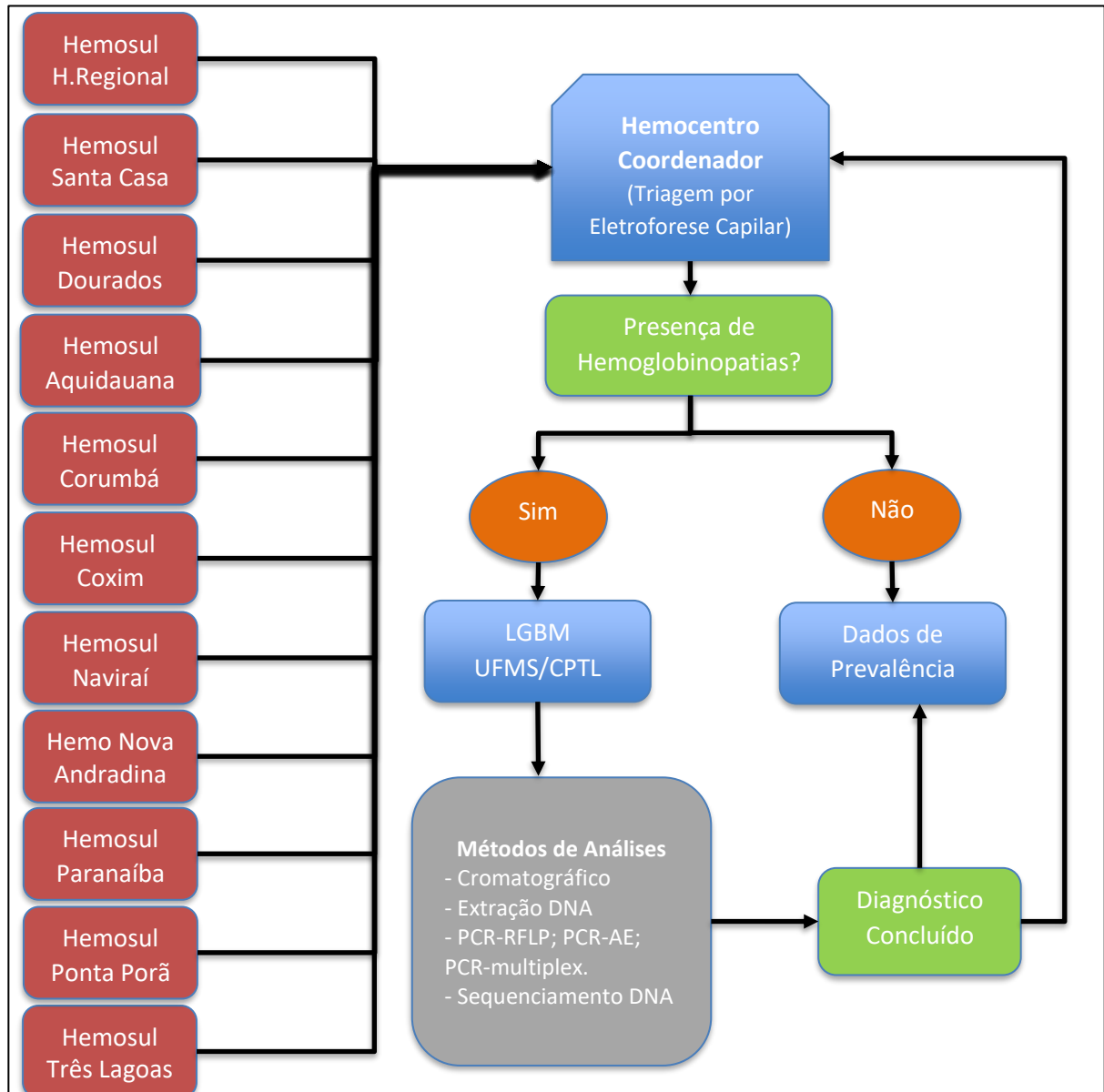
No período de 13 meses e 21 dias, compreendendo os anos de 2023 e 2024, o estudo observacional, transversal, descritivo e quantitativo envolveu 62.577 doadores de sangue aptos à doação de toda a Hemorrede Pública do estado de MS, que incluiu o Hemocentro Coordenador, Hospital Regional e Santa Casa localizados em Campo Grande, e os demais Hemonúcleos de Dourados, Três Lagoas, Ponta Porã, Paranaíba, Corumbá, Nova Andradina, Naviraí, Aquidauana e Coxim.

A rede Hemosul, responsável pela coleta, processamento e distribuição de hemocomponentes, está estruturada em dez unidades de atendimento, distribuídas entre as quatro macrorregiões de saúde: Campo Grande, Dourados, Três Lagoas e Corumbá, que, juntas, abrangem todos os 79 municípios. Na macrorregião de Campo Grande, estão incluídos os hemonúcleos de Aquidauana, Campo Grande e Coxim; na macrorregião de Corumbá, o hemonúcleo de Corumbá; na macrorregião de Dourados, os hemonúcleos de Dourados, Naviraí, Nova Andradina e Ponta Porã; e na macrorregião de Três Lagoas, os hemonúcleos de Paranaíba e Três Lagoas (Mato Grosso do Sul, 2022).

Os doadores aptos seguiram as determinações preconizadas pela RDC nº 34/2014 e pela Portaria MS-GM nº 5/2017, que definem as boas práticas ao longo de todo o ciclo do sangue, desde a captação até a distribuição. Essas normativas também estabelecem os critérios laboratoriais de aptidão do doador, incluindo os valores mínimos aceitáveis de Hb ou hematócrito (Ht), fixados em 12,5 g/dL de Hb ou 38% de Ht para mulheres e 13,0 g/dL de Hb ou 39% de Ht para homens. Além dos critérios hematológicos, outros, como clínicos e epidemiológicos são avaliados, tais como idade e peso mínimos, boas condições gerais de saúde, sinais vitais adequados, intervalos entre doações e a inexistência de condições clínicas, comportamentais ou situações temporárias que representem risco ao doador ou à segurança transfusional. (Brasil, 2014, 2017).

As amostras dos doadores considerados aptos foram inicialmente submetidas à análise prévia de Hb S e outras hemoglobinas anormais no Hemocentro Coordenador. As amostras positivas para Hb S e para outras hemoglobinopatias foram enviadas ao Laboratório de Genética e Biologia Molecular (LGBM) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), no Campus de Três Lagoas (CPTL), para confirmação diagnóstica, (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma metodológico empregado no estudo das hemoglobinopatias no estado de Mato Grosso do Sul.



Fonte: autor, 2025.

Diagnóstico das hemoglobinopatias

Análises hematológica e bioquímica

A obtenção do nível de Hb foi realizada pelo analisador *MTX HS Cnoga Medical* e a quantificação das frações globínicas foi realizada na triagem por eletroforese capilar (Capillarys, Sebia) e nos testes complementares, por cromatografia líquida de alta performance (*Ultra 2, Trinity Biotech*) e kit de análise *Resolution* (Cnoga, 2021; Trinity-Biotetch, 2008).

Análises Moleculares

A extração do DNA das amostras de sangue foi realizada utilizando o método por fenol-clorofórmio-álcool isoamílico (Sambrook; Fritsch; Manatis, 1989).

Para análises moleculares de Hb S, Hb C e Hb D, foram utilizadas técnicas de PCR-RE; para a beta talassemia, por PCR-AE; e, para alfa talassemia, por PCR-GAP-Multiplex (Belini Junior, 2014; Torres *et al.*, 2016; Chong *et al.*, 2000).

As Hb anormais raras foram submetidas ao PCR-Touchdown para amplificar os genes de interesse e realizaram-se sequenciamentos do DNA pelo método de Sanger (SeqStudio, Thermofisher). As sequências obtidas foram avaliadas nos softwares *BioEdit Sequence Alignment Editor* e *Phred/Phrap/Consed*.

Análise de dados

A análise estatística descritiva compreendeu o cálculo das frequências absoluta e relativa e da prevalência, definidos pelas expressões: Frequência relativa = (frequência absoluta ÷ total de observações) × 100 e Prevalência = (número de casos ÷ população total) × 100. Os resultados foram posteriormente sistematizados e apresentados em tabelas para subsidiar a interpretação dos achados.

Aspectos éticos

O presente estudo foi conduzido em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinque e recebeu aprovação pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos da UFMS sob o CAAE 63759722.0.0000.0021 e número do parecer 5.845.179.

Resultados

Foram estudadas amostras de sangue de 62.577 doadores aptos, dos quais 977 (1,56%) apresentaram perfis hemoglobínicos anormais, o que equivale a 1:64 doadores aptos no estado de MS.

Com base nos perfis de Hb anormais identificados, foram observadas nove variações de hemoglobinopatias, classificadas conforme consta na Tabela 1: Hb variante de cadeia beta em heterozigose: Hb AS, Hb AC, Hb AD-Los Angeles e Hb A/Porto Alegre; Hb variante de cadeia alfa em heterozigose: Hb A/G-Philadelphia; Hb variante de cadeia beta em heterozigose com alfa-talassemia heterozigota: Hb AS com alfa-talassemia ($\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$) e Hb AC com alfa-talassemia ($\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$); Hb variante de cadeia alfa em heterozigose com alfa-talassemia heterozigota: Hb A/G-Philadelphia com alfa-talassemia ($\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$); Hb variante de cadeia beta

em heterozigose com alfa-talassemia homozigota: Hb AS com alfa-talassemia ($-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$) e Hb AC com alfa-talassemia ($-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$); Beta-talassemia heterozigota: Hb A/ beta talassemia (sem definição da mutação), Hb A/ beta⁺ talassemia (-88 C>T) e Hb A/ beta⁰ talassemia (CD39); Hb variante de cadeia delta em heterozigose: Hb AA + Hb variante delta B2, e Hb AA + Hb variante delta desconhecida; PHHF e Delta-Beta talassemia em heterozigose: Hb AF (PHHF-1), Hb AF (PHHF-2), Hb AF (PHHF sem definição de mutação), e Hb AF (PHHF – não deletional em heterozigose) e Hb A/delta-beta talassemia; e Heterozigoto composto para Hb variantes da cadeia beta: Hb SE.

Tabela 1 – Perfil das hemoglobinas anormais identificadas nos doadores de sangue aptos da rede Hemosul no período do estudo

Perfil da Hb	Frequência	
	Nº absoluto (%)	Prevalência
Hb variante de cadeia beta em heterozigose		
Hb AS (traço para Hb S)	755 (77,28%)	1:83
Hb AC (traço para Hb C)	74 (7,57%)	1:846
Hb AD-Los Angeles (traço para Hb D-LA)	3 (0,31%)	1:20.859
Hb A/Porto Alegre (traço para Hb Porto Alegre)	3 (0,31%)	1:20.859
Hb variante de cadeia alfa em heterozigose		
Hb A/G-Philadelphia (traço para Hb G-Philadelphia)	1 (0,1%)	1:62.577
Hb variante de cadeia alfa em heterozigose com alfa-talassemia heterozigota		
Hb A/G-Philadelphia com alfa-talassemia ($\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$)	1 (0,1%)	1:62.577
Hb variante de cadeia beta em heterozigose com alfa-talassemia heterozigota		
Hb AS com alfa-talassemia ($\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$)	93 (9,52%)	1:673
Hb AC com alfa-talassemia ($\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$)	7 (0,72%)	1:8.940
Hb variante de cadeia beta em heterozigose com alfa-talassemia homozigota		
Hb AS com alfa-talassemia ($-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$)	15 (1,54%)	1:4.172
Hb AC com alfa-talassemia ($-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$)	4 (0,41%)	1:15.644
Beta-talassemia heterozigota		
Hb A/ beta talassemia (sem definição da mutação)	5 (0,51%)	1:12.515
Hb A/ beta ⁺ talassemia (-88 C>T)	1 (0,1%)	1:62.577
Hb A/ beta ⁰ talassemia (CD39)	2 (0,2%)	1:31.288
Hb variante de cadeia delta em heterozigose		
Hb AA + Hb delta variante (B2)	1 (0,1%)	1:62.577
Hb AA + Hb delta variante (desconhecida)	1 (0,1%)	1:62.577
PHHF e Delta-Beta talassemia em heterozigose		
Hb AF (PHHF-1)	1 (0,1%)	1:62.577
Hb AF (PHHF-2)	2 (0,2%)	1:31.288
Hb AF (PHHF sem definição de mutação)	2 (0,2%)	1:31.288
Hb AF (PHHF - não deletional em heterozigose)	4 (0,41%)	1:15.644
Hb A/Delta-Beta talassemia	1 (0,1%)	1:62.577
Heterozigoto composto para Hb variantes da cadeia beta		
Hb SE	1 (0,1%)	1:62.577
TOTAL	977 (100%)	1:64

Nota: A tabela apresenta o perfil das hemoglobinas anormais identificadas em 977 doadores de sangue aptos da rede Hemosul no estado de Mato Grosso do Sul, destacando a frequência e a prevalência de diferentes variantes em heterozigose, com predominância do traço falciforme (Hb AS). Fonte: autor, 2025.

A Tabela 2 apresenta a distribuição das hemoglobinopatias entre as macrorregiões de saúde do estado, evidenciando os segmentos da rede Hemosul. As proporções foram calculadas a partir da razão entre o número absoluto de doadores com diagnóstico confirmado e o total de doadores aptos no período analisado. Ressalta-se que todos os municípios pertencentes à rede Hemosul foram agrupados conforme sua macrorregião de saúde, garantindo a padronização regional da análise.

Tabela 2 – Frequência e distribuição das hemoglobinopatias em doadores de sangue aptos da rede Hemosul no período de 2023 a 2024

rede Hemosul no período de 2023 a 2024			
Municípios da Rede Hemosul	Nº absoluto de Hemoglobinopatias	Doadores de sangue no período estudado	Doadores com hemoglobinopatias por 100
Macrorregião de Campo Grande			
Aquidauana	10 (1,02%)	41.700	1,60
Campo Grande	647 (66,22%)		
Coxim	13 (1,33%)		
Macrorregião de Corumbá			
Corumbá	21 (2,15%)	887	2,36
Macrorregião de Dourados			
Dourados	185 (18,94%)	13.707	1,52
Naviraí	3 (0,31%)		
Nova Andradina	1 (0,1%)		
Ponta Porã	20 (2,05%)		
Macrorregião de Três Lagoas			
Paranaíba	26 (2,66%)	6.283	1,22
Três Lagoas	51 (5,22%)		
Total	977 (100%)	62.577	1,56

Nota: A tabela apresenta a frequência e a distribuição das hemoglobinopatias diagnosticadas em doadores de sangue aptos da rede Hemosul, segundo macrorregiões de Mato Grosso do Sul, destacando Campo Grande com o maior número absoluto de casos e Corumbá com a maior taxa proporcional por 100 doadores. Fonte: autor, 2025.

A distribuição das hemoglobinopatias entre as macrorregiões de saúde revelou que a maior prevalência foi observada entre os doadores da macrorregião de Corumbá, com 2,36 casos para cada 100 doadores. Em seguida, destacam-se as macrorregiões de Campo Grande, com aproximadamente 1,60 casos por 100, Dourados, com 1,52 casos por 100, e Três Lagoas, com 1,22 casos por 100. Considerando todo o estado de MS, a prevalência geral de hemoglobinopatias foi aproximadamente de 1,56 casos por 100 doadores.

Outro achado relevante do estudo foi a predominância do traço falciforme entre as hemoglobinopatias identificadas. Destacaram-se, em especial, os casos de Hb S em heterozigose (Hb AS), além das condições associadas à talassemia, como Hb AS com alfa-talassemia heterozigótica ($\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$) e Hb AS com alfa-talassemia homozigótica ($-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$).

Entre as macrorregiões analisadas, Corumbá apresentou a maior prevalência de traços falciforme com 2,14 casos a cada 100 doadores, seguida por Campo Grande com 1,44 casos por 100, Dourados com 1,32 casos por 100 e Três Lagoas com 1,09 casos por 100, Tabela 3.

Tabela 3 - Frequência e distribuição dos traços falciformes em doadores de sangue por macrorregião de saúde no estado de Mato Grosso do Sul, 2023 a 2024.

Macrorregião	Nº absoluto de traço falciforme	Doadores de sangue	Prevalência de doadores traço falciforme/100
Traço falciforme			
Campo Grande	602	41.700	1,44
Corumbá	19	887	2,14
Dourados	181	13.707	1,32
Três Lagoas	61	6.283	1,09
Total	863	62.577	1,43

Nota: A tabela apresenta a frequência e a prevalência dos traços falciformes em doadores de sangue por macrorregião de saúde no estado de Mato Grosso do Sul entre 2023 e 2024, destacando Corumbá com a maior prevalência proporcional de doadores com traço falciforme. Fonte: autor, 2025.

Das formas talassêmicas identificadas no estudo, foram encontradas associações alfa-talassemia com Hb variantes de cadeia beta, conforme demonstrado na Tabela 1. A mutação de alfa-talassemia detectada em todos os casos foi a deleção $-\alpha^{3.7}$. Entre as macrorregiões analisadas, Campo Grande e Corumbá apresentaram as maiores prevalências de alfa-talassemia com ambos 0,22 casos a cada 100 doadores, seguida por Dourados com 0,14 casos por 100 e Três Lagoas com 0,06 casos por 100. No total, foram identificados 120 casos de alfa-talassemia entre 62.577 doadores aptos, resultando em uma prevalência geral de 0,19 casos por 100 doadores, Tabela 4.

No caso das beta talassemia heterozigota, duas diferentes mutações foram encontradas a *HBB*:c.-138C>T de beta⁺ talassemia (-88 C>T) e a *HBB*:c.118C>T de beta beta⁰ talassemia (CD39). Entre as macrorregiões analisadas, Dourados apresentou a maior prevalência de beta-talassemia com 0,036 casos a cada 100 doadores, seguida por Três Lagoas com 0,031 casos por 100. Campo Grande com 0,002 casos a cada 100 e Corumbá não apresentou nenhum caso de beta-talassemia no período analisado. No total, foram identificados 8 casos de beta-talassemia entre os 62.577 doadores avaliados, correspondendo a uma prevalência geral de 0,012 casos por 100 doadores.

A prevalência da alfa-talassemia foi de 1:521, enquanto a da beta-talassemia foi de 1:8.939.

Tabela 4 - Frequência e distribuição das talassemias em doadores de sangue por macrorregião de saúde no estado de Mato Grosso do Sul, 2023 a 2024.

Macrorregião	Nº absoluto de talassemias	Doadores de sangue	Prevalência de doadores com talassemia/100
Hb Variante com talassemias Alfa			
Campo Grande	94	41.700	0,22
Corumbá	2	887	0,22
Dourados	20	13.707	0,14
Três Lagoas	4	6.283	0,06
Total	120	62.577	0,19
Hb Variante com talassemias Beta			
Campo Grande	1	41.700	0,002
Corumbá	0	887	0
Dourados	5	13.707	0,036
Três Lagoas	2	6.283	0,031
Total	8	62.577	0,012

Nota: A tabela apresenta a frequência e a prevalência de talassemias alfa e beta em doadores de sangue por macrorregião de saúde no estado de Mato Grosso do Sul entre 2023 e 2024, evidenciando maior ocorrência de alfa talassemia em Campo Grande e Corumbá, e de beta talassemia em Dourados. Fonte: autor, 2025.

Discussão

Os resultados da presente pesquisa revelam um panorama abrangente da prevalência de hemoglobinopatias entre doadores de sangue no estado de MS, contribuindo significativamente para o entendimento epidemiológico dessas condições em uma população aparentemente saudável. A taxa geral de 1,56% de perfis hemoglobínicos anormais identificada entre os 62.577 doadores avaliados — equivalente a aproximadamente 1:64 doadores — está em consonância com estudos realizados em outras regiões brasileiras, os quais também destacam a presença de Hb variantes cuja prevalência varia de 1,21% a 3,54% entre os doadores de sangue no Brasil, em destaque a região centro-oeste com 1,82% (Costa *et al.*, 2023).

Esse percentual, embora aparentemente baixo sob a perspectiva genética, assume relevância ao indicar a circulação contínua de alelos mutantes na população estudada, incluindo variantes clinicamente silenciosas, mas com potencial de transmissão hereditária, reforçando a importância do rastreamento sistemático dessas condições genéticas em serviços de hemoterapia.

A análise contemplou 100% das amostras encaminhadas ao LGBM, mostrando o rigor metodológico e a efetividade do sistema adotado, assegurando que todos os doadores aptos tenham sido devidamente avaliados quanto à presença de variantes genéticas da Hb. Essa abrangência possibilitou a identificação de um conjunto diversificado de alterações, agrupadas em nove categorias distintas com base nas mutações resultando nas cadeias globínicas afetadas.

A predominância do traço falciforme entre as variantes detectadas está de acordo com a literatura nacional, que aponta essa hemoglobinopatia como a mais comum entre os brasileiros doadores de sangue (Costa *et al.*, 2023). A alta frequência de Hb AS observada, especialmente na macrorregião de Corumbá (2,14/100), pode estar atribuída ao histórico de migração e à composição étnica dessas populações, frequentemente associadas a ancestrais de origem afrodescendentes e miscigenados, onde, no século XIX, os trabalhadores escravizados chegaram a compor quase metade da população local, e nos dias atuais conta com cerca de 75% da população composta por pretos e pardos (Moura, 2007; IBGE, 2022).

As associações entre Hb variantes e alfa-talassemias, como Hb AS e Hb AC com alfa-talassemia heterozigótica ($\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$) e homozigótica ($-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$) e a raríssima ocorrência de Hb A/G Philadelphia com alfa-talassemia, reforçam a complexidade genética dos perfis encontrados. Tais combinações podem modificar a expressão clínica das hemoglobinopatias, muitas vezes atenuando ou exacerbando seus efeitos (Steinberg, 2009).

A prevalência observada de alfa-talassemia (1:521) entre os doadores analisados aponta para uma circulação significativa dessa mutação genética na população do estado de MS, com destaque para as macrorregiões de Campo Grande e Corumbá, que apresentaram os maiores coeficientes (0,22 casos por 100 habitantes). Esses dados sugerem um possível legado genético herdado de populações com alta frequência dessa hemoglobinopatia, como é o caso de diversos grupos africanos.

Estudos indicam que a alfa-talassemia é amplamente distribuída em regiões da África, onde aproximadamente 41,2% da população carrega formas heterozigota ou homozigota da mutação. A forma heterozigota, mais comum, costuma ser assintomática, mas é de particular interesse do ponto de vista epidemiológico, uma vez que pode interagir com outras hemoglobinopatias, como a anemia falciforme, contribuindo para a modulação do quadro clínico (Modell; Darlison, 2008).

Em MS, há 22 comunidades quilombolas oficialmente reconhecidas e certificadas pela Fundação Cultural Palmares, distribuídas em 15 municípios. Segundo o Censo 2022, a maior concentração populacional quilombola do estado encontra-se na macrorregião de Campo Grande, com 16 comunidades, e a segunda maior concentração está na macrorregião de Corumbá com três comunidades quilombolas (IBGE, 2022; Fundação Cultural Palmares, 2025).

A elevada prevalência de beta-talassemia identificada nas macrorregiões de Dourados e Três Lagoas pode estar associada, em parte, à presença de sírios, libaneses, portugueses e descendentes de italianos, cuja origem étnica está fortemente relacionada a essa

hemoglobinopatia. Esse padrão demográfico decorre de fluxos migratórios intensos ocorridos entre o final do século XIX e o início do século XX, período em que colonos e fazendeiros oriundos principalmente do sul e sudeste do Brasil — especialmente dos estados do Rio Grande do Sul, Paraná e São Paulo — se estabeleceram na região de Dourados que se somaram com imigrantes europeu, cuja inserção contribuiu para moldar a atual composição genética e populacional dessas localidades (Gressler; Swensson, 1988).

A colonização da região de Três Lagoas foi impulsionada pela construção da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil no início do século XX, que favoreceu a instalação de migrantes oriundos principalmente de São Paulo, Minas Gerais e Paraná. Esses fluxos internos se somaram à chegada de imigrantes diversos, inclusive sírios e libaneses, que se destacaram no comércio local (Montalvão, 2012; Bittencourt, 2015).

A prevalência de beta-talassemia observada no estado de MS mostrou-se substancialmente superior à média nacional reportada. Enquanto os dados disponíveis para o Brasil indicam uma frequência estimada entre 4,75 e 5,52 casos por milhão de habitantes, no presente estudo a prevalência nos doadores de sangue em MS foi de 0,012 por 100 habitantes, o que corresponde a aproximadamente 120 casos por milhão (ABRASTA, 2024). Esse contraste torna-se ainda mais expressivo nas macrorregiões de Dourados e Três Lagoas, onde a prevalência alcançou 0,067 por 100 habitantes (cerca de 670 casos por milhão), sugerindo uma concentração regional relevante dessa hemoglobinopatia.

É importante destacar que as estimativas nacionais são derivadas majoritariamente de registros clínicos e dados autorrelatados, não provenientes de triagens populacionais sistemáticas, o que pode resultar em subestimação da prevalência real, especialmente do traço beta-talassêmico, frequentemente assintomático e não diagnosticado (ABRASTA, 2024). Nesse contexto, os achados reforçam a hipótese de que a beta-talassemia pode estar sub-representada nos dados oficiais nacionais e evidenciam a importância de estudos regionais para melhor compreensão da distribuição dessa condição genética no país.

A identificação de formas raras, como Hb AF (PHHF), Hb AD-Los Angeles, Hb A/Porto Alegre, Hb A/G-Philadelphia, Hb variante de cadeia delta e Hb SE, indica a presença de mutações menos comuns, mas relevantes para a diversidade genética da população estudada. Embora muitos desses indivíduos sejam clinicamente assintomáticos e considerados aptos à doação, a presença dessas variantes pode comprometer a segurança transfusional em receptores específicos, exigindo avaliação criteriosa dos hemocomponentes destinados ao uso terapêutico. Portanto, não se trata necessariamente de inaptidão à doação, mas da necessidade de manejo

adequado dos componentes doados e do encaminhamento desses doadores para orientações necessárias.

A comparação dos dados obtidos neste estudo com levantamentos epidemiológicos anteriores evidencia mudanças relevantes na prevalência de Hb variantes entre os doadores de sangue no estado. Em 1993, Guedes reportou uma prevalência de 2,44% de Hb anormais na população de doadores do Hemosul, com predominância do traço falciforme (1,46%). Os achados atuais apontam uma prevalência de 1,56% de Hb anormais, sendo o traço falciforme 1,37% dos casos. Essa leve redução pode refletir nos critérios de triagem hematológica, mudanças demográficas ou mesmo variações na composição genética da população (Guedes, 1993).

Apesar da robustez metodológica empregada, o presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Em primeiro lugar, a análise foi restrita aos doadores considerados aptos, o que pode subestimar a real prevalência de hemoglobinopatias na população geral, uma vez que indivíduos inaptos clinicamente (16%/2023 e 15,8%/2024) — muitas vezes excluídos por critérios hematológicos — podem representar algum diferencial na frequência dessas alterações (Mato Grosso do Sul, 2025). Adicionalmente, a ausência de informações sociodemográficas detalhadas, como etnia e histórico familiar, restringe a análise de associações genéticas mais amplas, fundamentais para entender a distribuição dessas mutações.

Os achados deste estudo reforçam a necessidade de revisar a RDC/ANVISA n.º 34/2014, que limita a triagem laboratorial obrigatória à pesquisa de Hb S na primeira doação de sangue (Brasil, 2014). Tal diretriz, embora tenha simplificado e diminuído os custos dos procedimentos operacionais, negligencia a detecção de outras variantes de Hb clinicamente relevantes e geneticamente significativas, como as talassemias e as Hb raras identificadas neste estudo, ou seja, 114 casos de Hb anormais não seriam identificadas se fossem seguidas as determinações da RDC 34/2014. A implementação de protocolos de triagem ampliados pode contribuir para o aumento da segurança transfusional e para o aprimoramento das estratégias de aconselhamento genético e prevenção de doenças hereditárias no Brasil.

Os dados obtidos neste estudo também apresentam alto potencial de integração com programas existentes de triagem neonatal e vigilância genética populacional. A convergência entre os achados em doadores adultos e os dados de incidência em recém-nascidos no estado de MS, como demonstrado por Piva *et al.* (2024), reforça a presença contínua e disseminada do alelo Hb S e de outras mutações em diferentes grupos etários (Piva *et al.*, 2024). Tal integração permitiria um mapeamento mais completo das hemoglobinopatias no ciclo de vida,

fortalecendo ações intersetoriais de educação em saúde. Além disso, a criação de um banco de dados regional sobre variantes genéticas da Hb poderia subsidiar políticas de saúde baseadas em evidências e ações específicas nos territórios de maior vulnerabilidade genética, de forma semelhante a sistemas integrados de vigilância e monitoramento já adotados em programas nacionais, como Hemovida Web e Sisneo (Brasil, 2024).

Os resultados obtidos não apenas fortalecem a relevância da triagem de Hb anormais em doadores de sangue como estratégia de vigilância em saúde, mas também fornecem subsídios para a formulação de políticas públicas voltadas à prevenção e manejo das hemoglobinopatias no estado. A caracterização detalhada dos perfis moleculares detectados e sua distribuição regional oferecem base concreta para ações em políticas pública de saúde, ampliação de diagnósticos confirmatório e apoio ao aconselhamento genético mais amplo, fundamentais para a melhoria da qualidade do sangue e para a prevenção de formas graves da doença em futuras gerações (Weatherall *et al*, 2006; WHO, 2010; Brasil, 2015).

A presença de diversas hemoglobinopatias assintomáticas entre doadores de sangue suscita preocupações relevantes tanto no que se refere à qualidade do sangue coletado quanto ao cuidado dispensado aos próprios doadores. Observa-se, na prática, que muitas dessas alterações permanecem sem o devido diagnóstico, evidenciando fragilidades nos protocolos adotados pela hemorrede pública. Essa lacuna reforça a necessidade de reflexão crítica sobre a eficácia dos critérios de triagem laboratorial atualmente empregados. A capacitação profissional, aliada à implementação de metodologias diagnósticas mais sensíveis — como a biologia molecular — pode contribuir significativamente para um diagnóstico mais seguro.

Diante desses achados, recomenda-se a continuidade das investigações sobre hemoglobinopatias na população doadora, com foco em análises genéticas mais detalhadas e estudos epidemiológicos de longo prazo. A compreensão aprofundada da dinâmica dessas variantes na população sul-mato-grossense permitirá o aprimoramento dos protocolos de triagem e a formulação de estratégias de saúde pública mais eficazes. Outrossim, o aperfeiçoamento de programas de aconselhamento genético para portadores de hemoglobinopatias poderia contribuir significativamente para a conscientização e manejo adequado dessas condições genéticas na população geral.

É importante ressaltar não apenas o papel dos profissionais de enfermagem, que atuam na linha de frente realizando a triagem clínica, coleta de sangue e orientação dos doadores, mas também de toda a equipe multiprofissional composta por médicos, biomédicos, bioquímicos e biólogos. Estes profissionais, detentores de conhecimento especializado, desempenham um papel essencial em cada etapa do processo, tanto em garantir a excelência e a qualidade do

sangue destinado aos usuários dos serviços das hemorredes, quanto aos cuidados com a saúde dos doadores.

Conclusão

Os resultados deste estudo demonstram a expressiva diversidade de hemoglobinopatias entre doadores de sangue aptos no estado de MS, com frequência global de 1,56% (977/62.577) de perfis hemoglobínicos anormais. Observou-se a predominância do traço falciforme, além da detecção de 21 diferentes perfis moleculares, incluindo variantes raras e associações com talassemias alfa e beta. A magnitude da amostra analisada ($n = 62.577$) e a cobertura abrangente em todas as macrorregiões de saúde conferem aos dados alta representatividade e relevância epidemiológica.

Portanto, este estudo não apenas atualiza o perfil das hemoglobinopatias na população doadora do estado, como também fornece evidências que podem orientar a formulação de políticas públicas voltadas à prevenção de doenças hereditárias, à promoção da segurança transfusional e ao aprimoramento dos sistemas de triagem e aconselhamento genético em serviços de hemoterapia.

Referências Bibliográficas

- ABRASTA. *Números da beta-talassemia no Brasil: Uma análise a partir do cadastro de pacientes da Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA)*. Disponível em: <https://abrasta.org.br/noticias/2024/12/numeros-da-beta-talassemia-no-brasil-uma-analise-a-partir-do-cadastro-de-pacientes-da-associao-brasileira-de-talassemia-abrasta/> Acesso em 14 Jan. 2026.
- BELINI JUNIOR, E. *Determinantes genéticos, bioquímicos e clínicos na resposta ao uso de hidroxiureia na doença falciforme*. 2014. 174 f. f. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto.
- BITTENCOURT, Karla Porto. *Toponímia urbana da cidade de Três Lagoas – MS: interfaces entre léxico, cultura e história*. 2015. 223 f. Dissertação (Mestrado em Letras). Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Três Lagoas, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufms.br/handle/123456789/2785>. Acesso em: 11 ago. 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro – *Resolução RDC ANVISA nº 34, de 11 de junho de 2014*. Diário Oficial da União, Brasília, n. 113, p. 19-20, 16 jun. 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. *Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado*. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 82 p. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf. Acesso em: 09 jan. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017*. Consolida as normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União: seção 1*, Brasília, DF, n. 190, p. 516, 3 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Plano de Dados Abertos MS 2024-2026*. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/dados-abertos/pda/plano-de-dados-abertos-ms-2024-2026.pdf>. Acesso em: 09 jan. 2026.

CANCADO, R. D.; JESUS, J. A. *A doença falciforme no Brasil*. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 29, p. 204-206, 2007.

CHONG, S. S.; BOEHM, C. D.; HIGGS, D. R.; *et al.* *Single-tube multiplex-PCR screen for common deletional determinants of alpha-thalassemia*. Blood, 95, n. 1, p. 360- 362, Jan 2000.

CNOGA MEDICAL Ltd. (s.d.). *MTX HS user manual* [Manual do usuário]. Cnoga Medical Technologies, 2021. <https://www.cnoga.com>

COSTA, S.S.M; GIRARDO, B.C; QUADROS, G. *et al.* Prevalência de hemoglobina variante em doadores de sangue brasileiro. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, Vol 45, Supplement 4, 2023, Page S753, <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1364>.

EJAZ, S.; MUSTAFA, G.; KHALIQ, S.; *et al.* *Molecular Characterization of Haemoglobin E*. J Pak Med Assoc. Lahore. Vol. 73, No. 12, December 2023.

FUNDAÇÃO CULTURAL PALMARES. Comunidades quilombolas certificadas – posição em 14 de abril de 2025. Ministério da Cultura. Disponível em: https://www.gov.br/palmares/pt-br/aceso-a-informacao/copy_of___Download_do_PDF_das_Comunidades_certificadas___Certidoes_expedidas___Posicao_14.04.2025.pdf/view?utm_source Acesso em: 12 ago. 2025.

GRESSLER, L. A.; SWENSSON, L. J. *Aspectos históricos do povoamento e da colonização do Estado de Mato Grosso do Sul: destaque especial ao município de Dourados*. Estado: Gressler, 1988.

GUEDES, Verônica. *Incidência de hemoglobinopatias nos doadores de sangue do Hemosul-MS*. Campo Grande: Hemosul, 1993. 57 p. Disponível em: <https://www.hemoce.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/105/2024/04/1993-veronica-guedes-incidencia-de-hemoglobinopatias-nos-doadorea.pdf>. Acesso em: 04 ago. 2025.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). População residente, por cor ou raça, nos censos demográficos. Rio de Janeiro: IBGE, 2022.

MATO GROSSO DO SUL. *Plano Diretor de Doação de Sangue MS 2022–2025*. Campo Grande, MS: Secretaria de Estado de Saúde, 2022.

MATO GROSSO DO SUL. Rede Hemosul MS. *Relatório Estatístico de Produção Hemoterápica – Rede Hemosul MS 2024*. Campo Grande, mar. 2025. Disponível em:

<https://www.hemosul.ms.gov.br/wp-content/uploads/2025/03/Relatorio-Estatistico-de-Producao-Hemoterapica-Rede-Hemosul-MS-2024.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2025.

MODELL, B.; DARLISON, M. The burden of haemoglobinopathies in the WHO African Region. *Bulletin of the World Health Organization*, Geneva, v. 86, n. 6, p. 480–487, 2008. Doi: 10.2471/BLT.06.036673.

MONTALVÃO DE OLIVEIRA, Arlinda. *Nos Trilhos da Memória — Estrada de Ferro Noroeste do Brasil e o Surgimento das Cidades em Mato Grosso do Sul*. Três Lagoas: Fundação de Cultura do Estado de Mato Grosso do Sul; Três Lagoas: Adm. Municipal, 2012.

MOURA, Zilda Alves de. *Cativos nas terras dos pantanais: escravidão e resistência no sul do Mato Grosso – séculos XVIII e XIX*. 2007. 150 f. Dissertação (Mestrado em História) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2007. Disponível em: <http://tede.upf.br/jspui/bitstream/tede/63/1/2007ZildaAlvesdeMoura.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2025.

NASIRI A, RAHIMI Z, VAISI-RAYGANI A. *Hemoglobinopathies in Iran: An Updated Review*. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. Apr 2020.

PIVA, M. T.; ALMEIDA, R. S.; LOPES, J. R. Prevalência de hemoglobinopatias em recém-nascidos no estado de Mato Grosso do Sul entre 2015 e 2022. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 46, n. 2, p. 123–130, 2024.

ROSENFELD, L. G.; BACAL, N. S.; CUDER, M. A. M.; et al. *Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014–2015*. Revista brasileira epidemiologia Ed. 22, out. 2019. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190007.supl.2>

SAMBROOK, J.; FRITCSH, E. F.; MANATIS, T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

SHARMA, D.C.; SINGHAL S.; WOIKE P.; RAI S. et al. *Hereditary persistence of fetal hemoglobin*. Asian J Transfus Sci. Epub 2020 Dec 19. doi: 10.4103/ajts.AJTS_71_16.

SILVA-PINTO, A. C.; ALENCAR DE QUEIROZ, M. C.; ANTONIAZZO ZAMARO, P. J.; ARRUDA, M. et al. *The Neonatal Screening Program in Brazil, Focus on Sickle Cell Disease (SCD)*. Int J Neonatal Screen, 5, n. 1, p. 11, Mar 2019.

STEINBERG, M. H. *Genetic Etiologies for Phenotypic Diversity in Sickle Cell Anemia*. The Scientific Word Journal, 9, 22 pages, 2009. <https://doi.org/10.1100/tsw.2009.10>

TORRES, L. S.; OKUMURA, J. V.; BELINI-JUNIOR, E.; OLIVEIRA, R. G. et al. *Phenotypic Diversity of Sickle Cell Disease in Patients with a Double Heterozygosity for Hb S and Hb D-Punjab*. Hemoglobin, 40, n. 5, p. 356–358, Sep 2016.

TRINITY-BIOTECH. *Variant Comparison Tables - Ultra2 Resolution*. Bray, Ireland: Trinity, 2008. 337 p.

WEATHERALL, D.; AKINYANJU, O.; FUCHAROEN, S. et al. Inherited disorders of hemoglobin. In: JAMISON, Dean T. et al. (org.). *Disease Control Priorities in Developing*

Countries. 2. ed. Washington, DC: World Bank; New York: Oxford University Press, 2006. cap. 34, p. 663–680. Disponível em: <https://www.dcp-3.org/sites/default/files/dcp2/DCP34.pdf>. Acesso em: 09 jan. 2026.

WHO. *Sickle-Cell Disease: a strategy for the WHO African Region* (Documento AFR/RC60/8). Malabo: WHO Regional Office for Africa, 22 jun. 2010. Disponível em: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/afr_rc60_8.pdf. Acesso em: 09 jan. 2026.

REFERÊNCIAS

AABB, *Standards for Blood Banks and Transfusion Services*, 34. ed, 2024.

ACHOUR, A.; KOOPMANN, T. T.; BAAS, F.; *et al.* *The Evolving Role of Next-Generation Sequencing in Screening and Diagnosis of Hemoglobinopathies*. *Front Physiol*, 12, p. 686689, 2021.

AHMED, M. H.; GHATGE, M. S.; SAFO, M. K. *Hemoglobin: Structure, Function and Allostery*. *Subcell Biochem*, 94, p. 345-382, 2020.

BARD, H. *The postnatal decline of hemoglobin F synthesis in normal full-term infants*. *J Clin Invest*. 1975 Feb;55(2):395-8. Doi: 10.1172/JCI107943.

BELINI JUNIOR, E. *Determinantes genéticos, bioquímicos e clínicos na resposta ao uso de hidroxiureia na doença falciforme*. 2014. 174 f. f. (Doutorado em Genética) -, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto.

BONINI-DOMINGOS A.C, VIANA-BARACIOLI, L.M.S., BONINI-DOMINGOS C.R. *Identificação de variantes de hemoglobina em doadores de sangue*. *Rev. Bras. Hematologia Hemoter*. Jan. 2004; 26(1):57–9. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842004000100011>

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. *Resolução RDC ANVISA Nº 343, de 13 de dezembro de 2002*. Brasília, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. *Portaria nº 81, de 20 de janeiro de 2009*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. *Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014*. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro – *Resolução RDC ANVISA nº 34, de 11 de junho de 2014*. *Diário Oficial da União*, Brasília, n. 113, p. 19-20, 16 jun. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado*. Brasília, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. *Portaria Nº 158, de 04 de fevereiro de 2016*. Brasília, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017*. Consolida as normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União: seção 1*, Brasília, DF, n. 190, p. 516, 3 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Relatório de Gestão do Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados (Sinasan)*. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.hemobr.com/sinasan>. Acesso em: 11 jul. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. *Óbitos por causa básica segundo Capítulo CID-10 – Brasil*. Brasília, 2024. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 7 jan. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Diagnóstico Laboratorial das Hemoglobinopatias*. Brasília, 2024.

CANCADO, R. D.; JESUS, J. A. *A doença falciforme no Brasil*. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 29, p. 204-206, 2007.

CÂNDIDO-BACANI, P. M.; GRILO, P. M. S.; RAMOS, V. D. S.; *et al.* *Incidence of hemoglobinopathies and spatialization of newborns with sickle cell trait in Mato Grosso do Sul, Brazil*. Einstein, São Paulo. v.20. 2022 May; 20, eAO6535. Doi: 10.31744/einstein_journal/2022AO6535. PMID: 35584443; PMCID: PMC9094609.

COELHO, G. O. *A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme*. Ciência e Saúde Colet. Ago, 2008. Disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/a-importancia-do-aconselhamento-genetico-na-anemia-falciforme/2525>. Acesso em: 13 ago. 2025.

CORDOVIL, K; TASSINARI, W; OLIVEIRA, R. V. C. *et al.* *Desigualdades sociais na tendência temporal de mortalidade por doença falciforme no Brasil, 1996-2019*. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 39, n. 2, e00256421, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311XEN256421>. Acesso em: 19 maio 2025.

COSTA, S.S.M; GIRARDO, B.C; QUADROS, G. *et al.* *Prevalência de hemoglobina variante em doadores de sangue brasileiro*. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, Vol 45, Supplement 4, 2023, Page S753, <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1364>

DASGUPTA, A; WAHED, A. *Hemoglobinopathies and thalassemia*. Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control, 457–487. 2021. doi:10.1016/b978-0-12-815960-6.00005-4

DINIZ, D.; GUEDES, C. *Confidencialidade, aconselhamento genético e saúde pública: um estudo de caso sobre o traço falciforme*. Cadernos de Saúde Pública, v. 21, n. 3, p. 747–755, 2005.

EJAZ, S.; MUSTAFA, G.; KHALIQ, S.; *et al.* *Molecular Characterization of Haemoglobin E*. J Pak Med Assoc. Lahore. Vol. 73, No. 12, December 2023.

FERREIRA, L.A.S.; NUNES, B.C.; MARTINS, G.M.S. *Análise dos saberes prévios e aconselhamento genético a doadores de sangue diagnosticados com traço falciforme*. In: Anais da Semana Científica. Petrópolis-RJ Faculdade de Medicina de Petrópolis/Faculdade Arthur Sá Earp Neto, 2019. Disponível em: https://www.even3.com.br/anais/sc_fase/194972-analise-dos-saberes-previos-e-aconselhamento-genetico-a-doadores-de-sangue-diagnosticados-com-traco-falciforme/. Acesso em: 14 ago. 2025

FORGET, B. G.; BUNN, H. F. *Classification of the disorders of hemoglobin*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, v. 3, n. 2, p. 1–12, 2013.

GELL, D.A. *Structure and function of haemoglobins*. Blood Cells Mol Dis. 2018 May. 70:13-42. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.10.006. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29126700.

GHOSH, K.; GHOSH, K.; AGRAWAL, R.; *et al*. *Recent advances in screening and diagnosis of hemoglobinopathy*. Expert Rev Hematol, 13, n. 1, p. 13-21, jan. 2020.

HARTEVELD, C.L. *et al*. *The hemoglobinopathies, molecular disease mechanisms and diagnostics*. Int J Lab Hematol. 2022 Sep; 44 Suppl 1(Suppl 1):28-36. Doi: 10.1111/ijlh.13885. PMID: 36074711; PMCID: PMC9542123.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Censo Demográfico 2022: características da população e dos domicílios – resultados do universo*. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br>. Acesso em: 10 jul. 2025.

IYEVHOBU, O. K.; LUCKY E. O.; OKOBI, T. J.; *et al*. *Visão geral da beta-talassemia. Síndromes de talassemia - novos insights e modalidades de transfusão*. IntechOpen; 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.111682>. Acesso em: 05 fev. 2025.

KAUFMAN, D.P; KHATTAR, J; LAPPIN, S.L. *Physiology, fetal hemoglobin*. In: StatPearls. Treasure Island-FL: StatPearls Publishing; 2024. Acesso em: 17 jul. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500011/>

KHANDROS, E; BLOBEL, G. A. *Elevating fetal hemoglobin: recently discovered regulators and mechanisms*. Blood. 2024; 144(8):845–852. Doi:10.1182/blood.2023022190

KOUAO, M. D.; DEMBELE, B.; N'GORAN, L. K.; *et al*. *Reasons for blood donation deferral in sub-Saharan Africa: experience in Ivory Coast*. Transfusion, 52, n. 7 Pt 2, p. 1602-1606, jul. 2012.

LAL, A.; VICHINSKY, E. *The Clinical Phenotypes of Alpha Thalassemia*. Hematology/Oncology Clinics of North America Vol 37. Issue 2 Abr. 2023. Pag 327-339.

MANNING, J.M; MANNING, L.R; DUMOULIN, A *et al*. *Embryonic and Fetal Human Hemoglobins: Structures, Oxygen Binding, and Physiological Roles*. Subcell Biochem. 2020; 94:275-296, 2020. Doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_11. PMID: 32189304.

MARQUES, M.B.; CAMBRAIA, C. A.; SOUSA, D. U. *Síndrome de Persistência Hereditária de Hemoglobina Fetal em criança de 10 anos: relato de caso*. Hematol transfus cell ther. Fortaleza, 2024.

MELOS-REIS, P. R; ARAÚJO, L. M. M., DIAS-PENNA, K., G., B. *et al*. *A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias*. Relatos de Casos. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 28 (2). Goiânia. Jun. 2006.

MOTA, C.S; LIRA, A.S.; QUEIROZ, M.C.A.; *et al*. *Àgô Sankofa: um olhar sobre a trajetória da doença falciforme no Brasil nos últimos 20 anos*. Ciência e Saúde Coletiva. Jan. 2024.

NASIRI A, RAHIMI Z, VAISI-RAYGANI A. *Hemoglobinopathies in Iran: An Updated Review*. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. Apr. 2020.

PAYEN, E. *Efficacy and Safety of Gene Therapy for beta-Thalassemia*. N Engl J Med, 386, n. 5, p. 488-490, Feb 3 2022.

PIVA, M. T.; ALMEIDA, R. S.; LOPES, J. R. *Prevalência de hemoglobinopatias em recém-nascidos no estado de Mato Grosso do Sul entre 2015 e 2022*. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 46, n. 2, p. 123–130, 2024.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A. *Aconselhamento genético do paciente com doença falciforme*. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 29, n. 3, p. 229–232, 2007.

ROSENFELD, L. G.; BACAL, N. S.; CUDER, M. A. M.; *et al.* *Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014–2015*. Rev. Bras. Epidemiol. Ed. 22, out. 2019. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190007.supl.2>

SCHECHTER, A. N. *Hemoglobin research and the origins of molecular medicine*. Blood, 112, n. 10, p. 3927-3938, Nov 15 2008.

SHARMA, D.C.; SINGHAL, S.; WOIKE, P.; RAI S.; *et al.* *Hereditary persistence of fetal hemoglobin*. Asian J Transfus Sci. Epub 2020 Dec 19. Doi: 10.4103/ajts.AJTS_71_16.

SILVA-PINTO, A. C.; ALENCAR DE QUEIROZ, M. C.; ANTONIAZZO ZAMARO, P. J.; ARRUDA, M. *et al.* *The Neonatal Screening Program in Brazil, Focus on Sick Cell Disease (SCD)*. Int J Neonatal Screen, 5, n. 1, p. 11, Mar 2019.

SINGHA, K., YAMSRI, S., CHAIBUNRUANG, A. *et al.* *Diagnostic value of fetal hemoglobin Bart's for evaluation of fetal α -thalassemia syndromes: application to prenatal characterization of fetal anemia caused by undiagnosed α -hemoglobinopathy*. Orphanet J Rare Dis 17, 45, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02197-w>

SINHA, P.; SINGH, S.; TEMPE, A.; *et al.* *Hemoglobin fractions in Indian pediatric population – Do we need to look westward?* Iraqi Journal of Hematology 10(1): p 75-78, jan - jun 2021. Doi: 10.4103/ijh.ijh_7_21.

TAHER, A.T.; WEATHERALL, D.J.; CAPPELLINI, M.D. *Thalassaemia*. Lancet. 2018 Jan 13;391(10116):155-167. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)31822-6. Epub 2017 jul. 31. PMID: 28774421.

TAVARES, J. C. A.; PINHEIRO, A. C.; SANTOS, J. F. L. D. *et al.* *Triagem de hemoglobina variante na população adulta de doadores de sangue em um hemocentro público do Recife*. São Paulo: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 2022. Disponível em: <https://www.htct.com.br/pt-triagem-de-hemoglobina-variante-na-articulo-S2531137922007520>. Acesso em: 10 jul. 2025.

THEIN, S. L. *Molecular basis of beta thalassemia and potential therapeutic targets*. Blood Cells Mol Dis, 70, p. 54-65, May 2018.

THOMSON, Azalea M, *et al.* *Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021.* The Lancet Hematology, Volume 10, Edição 8, e585 - e599

TIF. *Empowering lives, embracing progress: equitable and accessible thalassaemia treatment for all.* Nicosia: Thalassaemia International Federation, 2024. Disponível em: <https://thalassaemia.org.cy/news/itd2024-theme/#:~:text=May%208%2C%202024%2C%20marks%20International,Accessible%20Thalassaemia%20Treatment%20for%20All.%E2%80%9D> Acesso em: 15 jan. 2025.

YOUSUF, R.; AKTER, S.; WASEK, S.M.; *et al.* *Thalassemia: A Review of the Challenges to the Families and Caregivers.* Cureus. 2022 Dec 13; 14(12): e32491. Doi: 10.7759/cureus.32491. PMID: 36523854; PMCID: PMC9747324.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation.* Luxembourg: World Health Organization, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Regional desk review of haemoglobinopathies with an emphasis on thalassaemia and accessibility and availability of safe blood and blood products as per these patients' requirement in South-East Asia under universal health coverage.* New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Sickle Package of Interventions for Sickle Cell Disease Management Strategic Guidance Framework Module 1.* WHO African Region, 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations,* Geneva: World Health Organization; 2024.

ZHANG, Q. Q.; SHANG, X.; LIN, W. Y.; *et al.* *Effect of genetic modifiers on the clinical severity of beta-thalassemia.* Yi Chuan, 41, n. 8, p. 669-676, Aug 20 2019.

ŽOLDÁKOVÁ, M; NOVOTNÝ, M; KHAKUREL, K., P; *et al.* *Hemoglobin Variants as Targets for Stabilizing Drugs.* Molecules. 2025 Jan 17; 30(2):385. Doi: 10.3390/molecules30020385.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) participante, você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “Hemoglobinopatias em Doadores de Sangue do Estado de Mato Grosso do Sul: Prevalência, Caracterização Molecular e Inaptidão à Doação de Sangue” sob responsabilidade do pesquisador Édis Belini Junior.

O objetivo central do estudo é investigar as causas de inaptidão de doação de sangue de doadores do Hemonúcleo de Três Lagoas que apresentarem, no ato da doação, dosagem de hemoglobina (Hb) ou hematócrito (Ht) abaixo dos valores aceitáveis para a doação, ou seja, mulheres com Hb menor que 12,5 g/dl ou Ht menor que 38%; e homens com Hb menor que 13 g/dl ou Ht menor que 39%.

Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória, e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você não terá nenhum prejuízo caso decida não participar ou desistir do estudo. Você terá o tempo suficiente para decidir sobre sua participação e, caso necessário, pode consultar algum familiar ou outra pessoa que possa ajudá-lo na tomada de decisão.

Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa e o material será armazenado em local seguro. Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das suas informações e a qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

Caso aceite participar, uma amostra de sangue total, coletada em tubo apropriado (EDTA - cinco mL), pelos profissionais de saúde do Hemonúcleo de Três Lagoas, para que seja avaliado a causa de inaptidão à doação. Para isso, as amostras serão enviadas para o Laboratório de Genética e Biologia Molecular da UFMS/CPTL para a realização de vários testes laboratoriais.

O estudo não proporcionará qualquer tipo de despesa financeira para você nem mesmo proporcionará nenhum recurso financeiro para participar desta pesquisa. Se houver algum gasto exclusivamente para participar desta pesquisa, este gasto lhe será ressarcido. Você também terá direito a indenização no caso de qualquer dano que eventualmente aconteça e que for produzido pela pesquisa. Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, sob guarda e responsabilidade do pesquisador responsável, por pelo menos cinco anos, conforme Resolução CNS no 466/2012.

Os benefícios de sua participação nesta pesquisa é de possibilitar o entendimento das causas de inaptidão de doação de sangue de doadores com anemia do Hemonúcleo de Três

Lagoas. Desta forma, permitirá que o diagnóstico preciso seja realizado e os profissionais de saúde da rede pública pode orientar e conduzir sobre sua condição de forma apropriada.

Os riscos de sua participação são decorrentes da possibilidade de mancha roxa no local da coleta de sangue, porém não será necessário de coleta adicional para exames posteriores. Caso haja surgimento de manchas roxas, procure o Hemonúcleo ou uma Unidade Básica de Saúde próxima a sua residência para orientações. Outro risco envolvido na pesquisa consiste na quebra de sigilo, mas como mencionado anteriormente, qualquer dado gerado neste estudo não será relacionado com o seu nome e manterá seu anonimato. A possibilidade de se sentir constrangido ao participar do estudo, devido a inaptidão a doação, será minimizado pela clareza dos objetivos do estudo, bem como das informações e importância que este estudo trará, mesmo assim, todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas junto ao pesquisador responsável, antes de se decidir pela participação no estudo.

Você tem a liberdade de não participar do estudo e o acompanhamento de sua condição não sofrerá nenhuma interferência e seu atendimento no Hemonúcleo não será impedido, ou seja, todo acompanhamento clínico ou psicológico durante e após a pesquisa será mantido e você pode procurar o pesquisador para orientação, bem como procurar a Unidade Básica de Saúde e Hemonúcleo para assistência. Reitero que suas informações são confidenciais, mantendo, assim, seu anonimato e que você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e, então, retirar-se da pesquisa. Os resultados do estudo serão divulgados em eventos científicos, publicados em revistas científicas, dissertações e teses, resumos, pôsteres, manual técnico e relatórios.

Em caso de dúvidas quanto à sua participação, você pode entrar em contato com o pesquisador responsável pelo email “belini.junior@ufms.br”, do telefone “(67) 3509-3743”, ou pelo endereço “UFMS – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Câmpus de Três Lagoas/MS, Endereço: Av: Ranulpho Marques Leal, 3484 – Distrito Industrial, Unidade VIII, Três Lagoas – MS”.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS (CEP/UFMS), localizado no Campus da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, prédio das Pró-Reitorias ‘Hércules Maymone’ – 1º andar, CEP: 79070900. Campo Grande – MS; e-mail: cepconep.propp@ufms.br; telefone: 67-3345-7187; atendimento ao público: 07:30-11:30 no período matutino e das 13:30 às 17:30 no período vespertino. O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma, o comitê tem o papel de avaliar e monitorar

o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Esse termo é assinado em duas vias originais, sendo uma do(a) Sr.(a) e a outra para o pesquisador responsável pela pesquisa.