

Haplótipos do cluster da globina beta em pacientes com anemia falciforme no Rio de Janeiro: Aspectos clínicos e laboratoriais*

Beta globin haplotypes in sickle cell anemia in patients from Rio de Janeiro: Clinical and laboratory aspects

Marcos K. Fleury

RESUMO - Foram estudados 74 pacientes com anemia falciforme matriculados no Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti – HEMORIO. Os parâmetros hematológicos foram determinados usando-se contador eletrônico e os haplótipos estabelecidos através de PCR seguidos de digestão com enzimas de restrição. Os genótipos encontrados foram 47 (63,6%) Benin / CAR, 16 (21,6%) CAR / CAR, 1 (1,3%) Benin / Senegal, 1 (1,3%) CAR / Senegal e 9 (12,2%) Benin / Benin. Os níveis de Hb F mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os haplótipos. Os genótipos Ben / CAR e Ben / Ben apresentam valores mais elevados de Hb F em relação ao grupo CAR / CAR, $p = 0,0051$ e $p = 0,0173$ respectivamente. A associação dos dados sobre a frequência dos haplótipos com registros históricos permite uma série de considerações de interesse sobre a origem e as migrações internas dos escravos no Brasil.

PALAVRAS-CHAVE - Anemia falciforme, Haplótipos, Hemoglobina fetal.

SUMMARY - We studied 74 sickle cell anemia patients from Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti – HEMORIO. The hematological parameters were carried out by electronic counter and the haplotypes were determined by PCR followed by endonuclease digestion. The genotypes were characterized as 47 (63,6%) Benin / CAR, 16 (21,6%) CAR / CAR, 1 (1,3%) Benin / Senegal, 1 (1,3%) CAR / Senegal and 9 (12,2%) Benin / Benin. The Hb F levels were significantly different among the haplotypes. The Ben / CAR and Ben / Ben genotypes showed higher Hb F values than the CAR / CAR group, $p = 0,0051$ and $p = 0,0173$ respectively. The β^s haplotypes and the historical data allow some important considerations about the slave traffic routs and internal migrations in Brazil.

KEYWORDS - Sickle cell anemia, Haplotypes, Fetal hemoglobin.

INTRODUÇÃO

A hemoglobina S (Hb S) é o resultado de uma mutação $AGAG \leftarrow GTG$, que corresponde ao sexto códon do gene da globina beta resultando numa substituição ácido glutâmico \leftarrow valina na sexta posição da cadeia da globina beta.¹ As doenças falciformes são caracterizadas como aquelas nas quais a falcização produz significantes manifestações clínicas. Entre estas figuram as hemoglobinopatias SC e SD, as interações entre a Hb S e as talassemias e a anemia falciforme, sendo esta última designação reservada ao estado homocigoto para o gene S.^{2,3}

Entre as hemoglobinopatias, as doenças falciformes são as mais frequentes patologias chegando a atingir 1 em cada 500 indivíduos da raça negra.^{4,5}

A frequência do gene S na África está distribuída entre três regiões geográficas principais: África Ocidental (freq. 0,12 a 0,14); a região entre o Congo e o Zaire (freq. 0,12 a 0,14); e o Senegal, (freq. 0,08 a 0,10).^{6,7}

No Brasil as frequências do gene S variam enormemente conforme a influência africana na região. Em 1995, num dos maiores trabalhos de triagem de hemoglobinopatias já realizados no Brasil, 67.667 indivíduos de 48 cidades brasileiras foram estudados, mostrando uma frequência de 2,2% de portadores "AS".⁸

No Rio de Janeiro, num estudo realizado em 3345 indivíduos atendidos em hospitais públicos e postos de saúde municipais, foi observada uma frequência de 2,86% de heterocigotos para o gene S.⁹

As manifestações clínicas da anemia falciforme variam,

desde a morte na infância até uma total ausência de sintomas com qualidade de vida praticamente normal^{10,11}. Estas manifestações estão diretamente relacionadas com a inibição da polimerização intracelular da hemoglobina S, com a diminuição à intensidade da hemólise e com a oclusão da microcirculação.^{12,13,14}

A presença associada de alfa-talassemia, os níveis de hemoglobina fetal e os haplótipos do "cluster" do gene da globina beta têm sido considerados, freqüentemente, os fatores determinantes da variabilidade da anemia falciforme^{15,16,17,18,19}. Os haplótipos do tipo Senegal e Saudita estão comumente associados à níveis mais altos de hemoglobina fetal (acima de 15%) e a um curso clínico mais brando. No haplótipo do tipo Benin, os níveis de hemoglobina fetal são intermediários (de 5 a 15%) e os benefícios quanto ao curso clínico são menos marcantes. O haplótipo do tipo CAR, por sua vez, apresenta níveis mais baixos de hemoglobina fetal (abaixo de 5%) e o curso clínico mais grave^{11,20}.

Os haplótipos beta-S apresentam origens étnica e geográfica diferentes: O tipo CAR (República Centro Africana) no centro-sul e leste africano; o tipo Benin (BEN) originado no meio-oeste africano; o tipo Senegal (SEN) característico da África atlântica; o tipo Saudita ou Indu-árabe presente na península arábica e na Índia e o tipo Camarões encontrado nos limites geográficos deste país e numa pequena parte da costa oeste africana.¹

Até o advento da Lei Eusébio de Queiroz, promulgada em 4 de setembro de 1850, homens, mulheres e crianças das mais diferentes regiões do continente africano chegavam às costas do Brasil na condição de escravos. Essa imigração

Recebido em 27/09/2006

Aprovado em 27/12/2006

*Trabalho realizado no Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti – HEMORIO e Faculdade de Farmácia da UFRJ.

Apoio financeiro da Fundação Universitária José Bonifácio.
Professor Adjunto de Hematologia. Faculdade de Farmácia da UFRJ.

forçada de elementos da raça negra, com línguas, costumes e religiões diversas, transformou o Brasil num imenso continente negro fora da África, influenciando, com sua cultura, a formação genética e cultural de nosso povo.²¹

O tráfico, desta forma, poderia ter resultado numa mistura de usos e costumes completamente estranhos uns dos outros. Ao contrário, o jogo das trocas comerciais estabeleceu relações precisas entre clientes e fornecedores dos dois lados do Atlântico e, assim sendo, os reagrupamentos de negros de certas "nações" africanas foram realizados insensivelmente em algumas regiões do Novo Mundo.²¹ Os negros oriundos de golfo de Benin foram na maior parte encaminhados para a Bahia, enquanto que os escravos bantos, do Congo e Angola, eram mais frequentes no resto do Brasil.²² Em resumo, pode-se concluir que o Brasil recebeu, principalmente, elementos pertencentes às culturas Sudanesas e Bantos. Os sudaneses, portadores de cultura mais elevada e procedentes da Costa da Guiné, espalharam-se pelo recôncavo da Bahia e vizinhanças. Já os Bantos, de cultura mais rudimentar e oriundos do Congo (Zaire), de Angola e de Moçambique, difundiram-se pelo Maranhão, Zona da Mata Nordestina, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo.²³

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 74 pacientes com diagnóstico de anemia falciforme, matriculados no Instituto Estadual de Hematologia "Arthur de Siqueira Cavalcanti" - HEMORIO, com idades de 2 a 51 anos com uma média de 18,4 anos.

Em relação à naturalidade dos indivíduos, encontramos 67 (90,5%) do Rio de Janeiro, 2 (2,7%) da Bahia, 1 (1,4%) do Maranhão, 1 (1,4%) de Minas Gerais, 2 (2,7%) da Paraíba e 1 (1,4%) do Piauí.

Os parâmetros hematológicos foram determinados usando-se equipamento automatizado Coulter Counter modelo T-890.

As amostras de DNA foram obtidas a partir de leucócitos colhidos do sangue periférico.²⁴

Os haplótipos foram determinados a partir de 5 sítios polimórficos localizados no "cluster" do gene da globina beta (5'Gama G, Gama G, Gama A, Pseudo-beta, 3' Beta), que foram amplificados e o polimorfismo identificado através de digestão com endonucleases de restrição.¹¹

As análises estatísticas foram realizadas através do programa EPI-Info (Versão 6,04b). O nível de significância estabelecido foi $p < 0,05$ para todas as análises.

Visando o estudo dos resultados laboratoriais relacionados com a idade e, considerando a influência dos níveis de hemoglobina fetal, subdividimos a amostra em dois grupos: Crianças - idades de 2 a 13 anos e Adultos - idades de 14 a 51 anos. O Grupo de Crianças é constituído de 32 indivíduos com média de idade de 8,5 anos e o Grupo de Adultos é formado por 42 indivíduos com média de 26,0 anos.

Os pacientes foram agrupados segundo seus genótipos e as comparações estatísticas dos parâmetros hematológicos foram realizadas entre os grupos formados^{10,11,25}.

RESULTADOS

A observação dos parâmetros hematológicos através das médias e dos desvios padrão revela uma grande variação dos valores encontrados, demonstrando, desta forma, a grande variabilidade clínico-laboratorial da anemia falciforme (Tabela 1). O grupo de pacientes, ($n = 74$), apresentou média (\pm desvio padrão) de hemácias $2,61 (\pm 0,49) \times 10^6/\text{mm}^3$, hemoglobina $7,93 (\pm 1,26) \text{ g/dl}$, hematócrito $23,38 (\pm 3,54) \%$, VGM $90,51 (\pm 8,73) \text{ fl}$, HGM $30,53 (\pm 3,69) \text{ pg}$, CHGM $33,74 (\pm 1,74) \%$, reticulócitos $11,80 (\pm 6,64) \%$ e hemoglobi-

na fetal $6,66 (\pm 4,61) \%$. Sobre a hemoglobina fetal, observa-se uma diferença estatisticamente significativa entre os sexos ($p = 0,0275$). Os pacientes do grupo masculino apresentam média de 4,92% enquanto o grupo feminino 6,40%.

A amplificação dos cinco sítios polimórficos do cluster do gene da globina beta realizada em cada um dos pacientes estudados permitiu a determinação dos haplótipos dos 74 indivíduos.²⁵

Os genótipos encontrados foram: 47 indivíduos Benin / CAR (63,6%), 1 Benin / Senegal-Saudita (1,3%), 1 CAR / Senegal-Saudita (1,3%), 16 CAR / CAR (21,6%) e 9 Benin / Benin (12,2%). Desta forma, temos 148 cromossomos analisados; 80 cromossomos CAR (54,0%), 66 cromossomos Benin (44,6%) e 2 cromossomos Senegal/Saudita (1,4%) (Tabela 2).

As médias e os desvios padrão de cada parâmetro para cada um dos grupos de indivíduos segundo seus haplótipos estão apresentadas na Tabela 3.

As comparações em relação aos grupos Ben / Sen e CAR / Sen não foram incluídos neste estudo por terem sido estes genótipos observados uma única vez.

A análise comparativa dos parâmetros hematológicos entre os indivíduos com haplótipos Ben/CAR e CAR/CAR revelou resultados estatisticamente significativos somente em relação à hemoglobina fetal ($p = 0,0051$), onde o grupo Ben/CAR apresentou média superior. O mesmo ocorrendo na comparação entre os grupos Ben/Ben e CAR/CAR onde a hemoglobina fetal mostrou-se mais elevada no grupo Ben/Ben ($p = 0,0173$).

No estudo dos parâmetros hematológicos entre os grupos com haplótipos Ben/Ben e Ben/CAR, não foram encontradas diferenças significativas para nenhum dos parâmetros. As médias, os desvios padrão e o valor de "p" foram determinadas para cada um dos parâmetros hematológicos em cada grupo de pacientes, segundo seu genótipo (Tabela 4).

Tabela I
Parâmetros hematológicos, médias, desvios padrão e valor de "p" apresentados nos grupos de adultos e crianças com anemia falciforme ($n = 74$).

	Adultos (N = 42)	Crianças (N = 32)	p
Hemácias ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	2,63 \pm 0,55	2,60 \pm 0,41	0,8699
Hemoglobina (g/dl)	8,02 \pm 1,44	7,80 \pm 0,99	0,5738
Hematócrito (%)	23,82 \pm 3,98	22,80 \pm 2,80	0,3308
VGM (fl)	91,34 \pm 9,29	88,94 \pm 7,48	0,3762
HGM (pg)	30,49 \pm 3,59	30,34 \pm 3,69	0,9210
CHGM (%)	33,54 \pm 1,69	33,94 \pm 1,78	0,1549
Reticulócitos (%)	11,19 \pm 6,31	12,56 \pm 7,05	0,4276
Hemoglobina Fetal (%)	5,42 \pm 3,79	8,29 \pm 5,12	0,0464

Tabela II
Distribuição dos haplótipos e cromossomos na população estudada ($n = 74$).

	Nº de Indivíduos		Nº de Cromossomos	
	(%)	Benin	CAR	Senegal
Benin / CAR	47 (63,6%)	47	47	-
Benin / Senegal	1 (1,3%)	1	-	1
Benin / Benin	9 (12,2%)	18	-	-
CAR / Senegal	1 (1,3%)	-	1	1
CAR / CAR	16 (21,6%)	-	32	-
Total	74 (100%)	66 (44,6%)	80 (54,0%)	2 (1,4%)

Tabela III
Médias e desvios padrão dos parâmetros hematológicos para cada um dos grupos de pacientes estabelecidos.

	HAPLÓTIPOS		
	Benin/CAR	Benin/Benin	CAR/CAR
	(n= 47)	(n=9)	(n=16)
Hemácias (x 10 ⁶ /mm ³)	2,54 ± 0,450	2,82 ± 0,644	2,65 ± 0,518
Hemoglobina (g/dl)	7,81 ± 1,359	8,19 ± 0,790	7,94 ± 1,212
Hematócrito (%)	23,01 ± 3,718	24,39 ± 2,633	23,49 ± 3,497
VGM (fl)	91,13 ± 7,812	89,00 ± 14,448	89,25 ± 8,136
HGM (pg)	30,77 ± 3,484	29,89 ± 5,487	30,00 ± 3,425
CHGM (%)	33,81 ± 1,861	33,44 ± 1,944	33,69 ± 1,401
Reticulócitos (%)	12,23 ± 5,947	11,03 ± 5,262	12,81 ± 9,699
Hemoglobina Fetal (%)	6,92 ± 4,136	7,42 ± 4,362	3,96 ± 3,417

Tabela IV
Médias e desvios padrão dos parâmetros hematológicos estabelecidos para cada um dos haplótipos observados.

Parâmetros	HAPLÓTIPOS				
	Benin / CAR (n=47)	Benin / Benin (n=9)	Benin / Sen (n=1)	CAR / CAR (n=16)	CAR / Sen (n=1)
Hemácias (x 10 ⁶ /mm ³)	2,54 (0,450)	2,82 (0,644)	-	2,65 (0,518)	-
Hemoglobina (g/dl)	7,81 (1,359)	8,19 (0,790)	-	7,94 (1,212)	-
Hematócrito (%)	23,01 (3,718)	24,39 (2,633)	-	23,49 (3,497)	-
VGM (fl)	91,13 (7,812)	89,00 (14,448)	-	89,25 (8,136)	-
HGM (pg)	30,77 (3,484)	29,89 (5,487)	-	30,00 (3,425)	-
CHGM (%)	33,81 (1,861)	33,44 (1,944)	-	33,69 (1,401)	-
Reticulócitos (%)	12,23 (5,947)	11,03 (5,262)	-	12,81 (9,699)	-
Hemoglobina Fetal (%)	6,92 (4,136)	7,42 (4,362)	-	3,96 (3,417)	-

População	Nº de Cromossomos	CAR No (%)	Benin No (%)	Senegal No (%)
Belém (PA)	60	40 (66,7)	18 (30,0)	2 (3,3)
Salvador (BA)	188	95 (50,5)	92 (49,0)	1 (0,5)
Ribeirão Preto (SP)	67	49 (73,0)	17 (25,5)	1 (1,5)
Campinas/ São Paulo (SP)	142	92 (64,7)	50 (35,2)	0 (0,0)
Porto Alegre (RS)	49	39 (79,6)	9 (18,4)	1 (2,0)
Rio de Janeiro (RJ)	148	80 (54,0)	66 (44,6)	2 (1,4)
Fortaleza (CE)	34	14 (41,2)	19 (55,9)	1 (2,9)
Total	688	409 (59,4)	271 (39,4)	8 (1,2)

Quadro 1 – Frequência de distribuição (%) dos haplótipos em algumas regiões brasileiras.^{31, 32, 1}

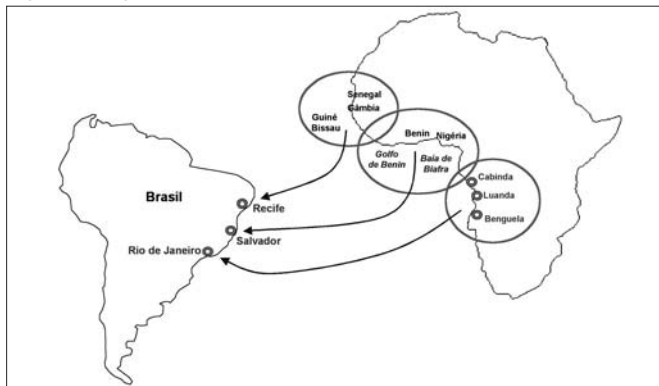


Figura 1 – Principais portas africanas fornecedoras de escravos para as cidades brasileiras

O curso clínico da anemia falciforme é influenciado por uma série de fatores genéticos, adquiridos e por diferenças ambientais. Entre as condições que podem modificar o curso da doença estão a alfa talassemia e os polimorfismos encontrados na região do gene beta, (haplótipos). Entretanto, as tentativas de associação entre os achados clínico-laboratoriais e os haplótipos têm sido, na maioria dos casos, frustradas^{7,26,27,28,29,30}.

Os valores de hemoglobina fetal observados para os grupos masculino e feminino mostram uma diferença significativa. Esta diferença, embora não completamente explicada, seria a responsável por uma maior longevidade e uma sintomatologia mais branda em pacientes do sexo feminino¹. O grupo de crianças apresenta média de hemoglobina fetal significativamente maior que o grupo dos adultos. Estes resultados podem ser explicados baseados na mudança gradual do ritmo de síntese entre as cadeias gama e cadeias beta que ocorre no período peri-natal. Os recém-nascidos apresentam níveis elevados de hemoglobina fetal, que decrescem ao longo do tempo. Os pacientes falcêmicos só apresentarão os sintomas típicos da doença quando os níveis de hemoglobina S atingirem cerca de 75%, ou seja, após o decréscimo dos níveis de Hb F.

Em relação à frequência dos haplótipos observada na amostra estudada, encontramos 80 (54,0%) cromossomos CAR, 66 (44,6%) cromossomos Benin e 2 (1,4%) cromossomos Senegal. A literatura nacional não é rica em dados sobre os haplótipos do cluster beta, entretanto, segundo os dados disponíveis, nossa amostra apresenta-se de forma semelhante aos dados brasileiros que mostram uma predominância dos cromossomos tipo CAR entre os pacientes estudados.^{31,32}

Os valores de hemoglobina fetal apresentaram-se superiores nos grupos Ben/CAR e Ben/Ben quando comparamos cada um deles com o grupo CAR/CAR. A comparação entre os genótipos Ben/Ben x Ben/CAR, não apresentou diferenças significativas em nenhum dos parâmetros hematológicos, nem mesmo em relação à hemoglobina fetal.

Esses resultados, em parte, estão de acordo com a literatura que relata maiores níveis de hemoglobina fetal associados ao haplótipo Senegal seguido do haplótipo Benin e, por último, ao haplótipo CAR.^{33,34} Os resultados observados entre os genótipos CAR/CAR x Ben/CAR e Ben/Ben x CAR/CAR em relação à hemoglobina fetal, ratificam a descrição do haplótipo Benin como mais benigno quando comparado ao haplótipo CAR, principalmente por causa da maior concentração desta hemoglobina.

Embora os pacientes portadores do haplótipo Senegal não tenham sido incluídos nestas análises, é interessante notar os níveis de hemoglobina fetal observados. O paciente CAR / Sen apresenta valor de hemoglobina fetal de 21,6%, e o paciente Ben / Sen 6,8%. O primeiro é uma criança de 3 anos, onde esperaríamos níveis elevados de hemoglobina fetal porém não neste nível. O segundo, um rapaz de 17 anos, apresenta valor de Hb F superior ao da média encontrada na população estudada. É importante observar que estes níveis de hemoglobina fetal elevados são concordantes com o relatado pela literatura.^{10,11,33,14,18,19}

Os níveis de hemoglobina fetal são descritos na literatura como haplótipo dependente e diretamente correlacionados ao curso clínico da doença^{10,14,35}. Em nosso grupo de pacientes os valores observados para hemoglobina fetal apresentaram variações importantes entre os haplótipos, mostrando que os níveis desta hemoglobina seriam influenciados pelos haplótipos.

Os dados encontrados sobre a frequência dos haplótipos do "cluster" da globina beta no Brasil associados aos fatos históricos e às características do período escravocrata brasileiro, permitem algumas considerações.

Com base nos registros históricos, sabemos que os primeiros escravos africanos, chegados à época das capitânicas hereditárias, seriam oriundos do Noroeste da África, isto é, da região do haplótipo Senegal. Estes primeiros escravos chegaram ao Brasil através dos portos de São Luís e, principalmente, do Recife.³⁶

No entanto esta rota do tráfico não durou muito tempo, sendo logo substituída pela rota que partia da Baía de Benin em direção a capital Salvador, na Bahia. Durante muitos anos esta foi a principal rota do tráfico negreiro para o Brasil, principalmente para suprir de mão de obra a crescente lavoura açucareira do nordeste.

Com descoberta de ouro nas Minas Gerais tornou-se difícil para a Coroa portuguesa o controle da mineração a partir da capital Salvador. Este fato talvez tenha sido um dos principais motivos da mudança da capital da Colônia para o Rio de Janeiro, em 1763. A partir da mudança da capital intensifica-se o tráfico entre a região de Angola (Luanda, Benguela e Cabinda) e o Rio de Janeiro (Figura 1).²² A necessidade premente de mão de obra na região mineradora foi um dos principais fatores da intensificação desta rota, pois a maior proximidade geográfica entre as Minas gerais e o Rio de Janeiro facilitava o deslocamento de escravos para a região das minas. Desta forma, o Rio de Janeiro passou a receber escravos de uma região africana distinta da que abastecia Salvador. A região de Angola apresenta maior frequência do haplótipo CAR²².

Com a prosperidade da mineração do ouro e a proibição inglesa do tráfico de escravos ao norte da linha do Equador, cresce o papel do Rio de Janeiro não só como principal porto de comércio brasileiro como também centro distribuidor de escravos para o resto do país.

Os documentos pesquisados caracterizam muito bem esta diferenciação entre as rotas do tráfico negreiro. Partindo da região da Baía de Benin o destino brasileiro era o porto de Salvador, enquanto o Rio de Janeiro recebia escravos da região de Angola (Figura 1).

A partir destes fatos, é possível especular que inicialmente a maioria dos escravos chegados ao Brasil seriam da região do haplótipo Benin e que a Bahia e as regiões vizinhas apresentariam este haplótipo em maior frequência. Já em relação ao Rio de Janeiro, a frequência maior seria do haplótipo CAR. O haplótipo Senegal deveria ser encontrado na região nordeste a partir de Pernambuco até o Maranhão. Estas previsões, no entanto, não levam em conta a alta taxa de mortalidade dos escravos no início da colonização e as migrações internas. Todavia, de modo geral, este quadro representaria de maneira satisfatória uma previsão da distribuição dos haplótipos no Brasil.

Os dados disponíveis relacionados à frequência dos haplótipos no Brasil mostram uma predominância do haplótipo CAR em todas as regiões estudadas (Quadro 1). Nota-se que a região de São Paulo, assim como Porto Alegre, apresentam frequências bastante elevadas deste haplótipo. Estas observações estão de acordo com os relatos históricos que mostram o Rio de Janeiro como centro distribuidor de escravos para estes estados^{31,32,37}.

A região de Salvador também apresenta domínio do haplótipo CAR embora esta região tenha sido abastecida intensamente por escravos oriundos da região da Baía de Benin. Talvez a alta mortalidade, causada pelo péssimo tratamento dispensado aos escravos no início da colonização, e

as migrações internas ocorridas em direção a Minas Gerais e Rio de Janeiro, possam explicar as frequências encontradas nesta área. Também não devemos deixar de considerar que, talvez, o número de indivíduos analisados ainda não seja o suficiente para cálculos mais precisos. De qualquer forma, a predominância do haplótipo CAR em Salvador, não corresponde ao esperado.

Os resultados observados no Pará mostram a maior frequência do haplótipo Senegal encontrada no país (3,3%), embora o haplótipo CAR seja o mais frequente naquela população. A frequência do haplótipo Senegal nesta região mostra-se concordante com a história e com as expectativas desta discussão.³¹

Nossos dados estão de acordo com o observado no resto do país mostrando um domínio do haplótipo CAR (54,0%), seguido do haplótipo Benin (44,6%) e Senegal (1,4%). Como descrito anteriormente, considerando-se a origem dos escravos chegados ao Rio de Janeiro a predominância do haplótipo CAR nesta região seria, realmente, o mais provável.

Um fato interessante refere-se ao haplótipo Senegal que foi observado somente em dois pacientes. Um deles (Ben/Sen) é natural do Maranhão e o outro (CAR/Sen), embora seja natural do Rio de Janeiro tem os pais maranhenses. Esta observação, embora em apenas dois casos, é no mínimo curiosa mostrando a presença do haplótipo Senegal naquela região e os elevados níveis de Hb fetal associados, o que está de acordo com a história do tráfico.

Analisando as referências bibliográficas relativas ao período colonial, nota-se uma grande escassez de dados sobre a escravidão no Brasil principalmente em relação ao século XIX. Uma grande parte dos documentos sobre a questão dos escravos e do tráfico foi destruída em 1891, após a abolição da escravatura. Este ato "aboliconista" atribuído a Rui Barbosa, então Ministro das Finanças, é controverso e discutível.

Desta forma, acreditamos que a determinação dos haplótipos do "cluster" da globina beta seja de grande importância não só para o acompanhamento e prognóstico dos pacientes de anemia falciforme, como também como ferramenta para estudos antropológicos que contribuam no esclarecimento da origem dos africanos que tanto contribuíram na formação etnológica, econômica, cultural e social do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg MH. Sickle cell disease: basic principles and clinical practice. Raven Press: New York, 1994.
2. Williams: Hematology, McGraw-Hill, Inc. New York. fifth Edition, 1995.
3. Wintrobe MM. Clinical Hematology, Williams & Wilkins, Baltimore. Tenth edition, (1), 1998.
4. WHO: Community Control of Hereditary anaemias: Memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1983; 61 (1): 63.
5. WHO: Update of the progress of haemoglobinopathies control. Report of 3rd and 4th Annual Meeting of the WHO Working Group of the Community Control of Hereditary Anemias, Bangkok. 1985.
6. Kan YW, Dozy AM: Evolution of the hemoglobin S and C genes in world populations. Science 1980; 209: 388-391.
7. Serjeant GR: Geography and the clinical picture of sickle cell disease. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1990; 565: 109-119.
8. Alvarez FF, Naoum PC, Moreira HW, Cruz R, Manzato AJ, Domingos CR. Age and racial geographic distribution of S hemoglobin in Brazil. Sangre (Barc) 1995; 40 (2): 97-102.
9. Fleury MK, Lima JCS. Resultados de um programa preventivo para hemoglobinopatias na cidade do Rio de Janeiro. Rev. Bras. Pat. Clin. 1989; 25(2): 42-46.
10. Powars DR. Natural history of sickle cell disease - The first ten years. Semin. Hematol. 1975; 12: 267-285.

11. Powars D, Chan LS, Schroeder WA. The variable expression of sickle cell disease is genetically determined. *Sem. Hematol.* 1990; 27: 360-376.
12. Higgs DR, Pressley L, Serjeant GR, Clegg JB, Weatherall DJ. The genetics and molecular basis of alpha thalassaemia in association with Hb S in jamaican negroes. *Br. J. Haemat.* 1981; 47: 43-56.
13. Higgs DR, Aldridge BE, Lamb J, Clegg JB, Weatherall DJ, Mayes RJ, Grandison Y, Lowrie Y, Mason KP, Serjeant BE, Serjeant GR. The interaction of alpha-thalassaemia and homozygous sickle cell disease. *New Engl. J. Med.* 1982; 1306: 1441-1446.
14. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *New Engl. J. Med.* 1999; 340 (13): 1021-1030.
15. Jackson JF, Odom J L; Bell W N. Amelioration of sickle cell disease by persistent fetal hemoglobin. *JAMA.* 1961; 177: 867-871.
16. Schroeder WA. The human \bar{A} - chain variants. A review. *Hemoglobin* 1977; 6 (1): 513-515.
17. Nogushi CT, Rodgers GP, Serjeant GR, Schechter AW. Levels of fetal hemoglobin necessary for treatment of sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* 1988; 313: 96.
18. Kéclard L, Ollendorf V, Berchel C, Loret H, Méroult G. Beta S haplotypes, alpha globin gene status, and hematological data of sickle cell disease patients in Guadeloupe (FWI). *Hemoglobin* 1996; 20 (1), 75-78.
19. Steinberg MH. The Interaction of alpha-talassemia with Hemoglobinopathies. *Hem. Onc. Clin. North America* 1991; 5 (3): 453-473.
20. Hirokawa K, Ohene-Frempong K, Horiuchi K: Determination of HbF level, maturation and morphology of individual sickle cell via image cytometry. *Blood.* 86 (10): 139a, 1995.
21. Silva LD. Estudos sobre a escravidão negra.. Ed. Massangana - Fundação Joaquim Nabuco, 1988.
22. Verger P. Fluxo e refluxo. Do tráfico de escravos entre o golfo de Benin e a Bahia de Todos os Santos dos séculos XVII a XIX. Ed. Corrupio, 1989.
23. Koster H. Viagens ao Nordeste do Brasil. Recife, 1978.
24. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting-out procedure for extracting DNA from nucleated cells. *Nucl. Acid. Res.* 1988; 16: 1215.
25. Fleury MK. Determinação dos Haplótipos do Grupamento do Gene da Globina Beta em Pacientes com Anemia Falciforme no Rio de Janeiro 2000. (Tese de Doutorado em Ciências Biológicas) Curso de Pós-Graduação em Genética da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
26. Billet HH, Kim K, Fabry ME, Nagel LE. The percentage of dense red cells does not predict incidence of sickle cell painful crisis. *Blood* 1986; 68: 301-303.
27. Serjeant GR. The determinants of irreversibly sickled cells in homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol.* 1978; 40: 431.
28. Serjeant GR. Red cell size and the clinical and haematological features of homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol.* 1981; 48: 445.
29. Steinberg MH, Hebbel RP. Clinical diversity of sickle cell anemia: genetic cellular modulation of disease severity. *Am J Hematol.* 1983; 14: 405-416.
30. Davies SC; Oni L. Fortnightly review: Management of patients with sickle cell disease. *Brit. Med. J.* 1997; 315 (13) 656-660.
31. Pante-de-Sousa G, Ribeiro RCM, Santos EJM, Zago MA, Guerreiro JF. Origin of the hemoglobin S gene in a northern Brazilian population: the combined effects of slave trade and internal migrations. *Genet Mol Biol.* 1998; 21(4): 427-430.
32. Gonçalves MS et al. BS-Haplotypes in sickle cell anemia patients from Salvador, Bahia, Northeastern Brazil. *Braz. J Med. Biol. Res* 2003; 36: 1283-1288.
33. Powars DR: Beta-S-Gene-Cluster haplotypes in sickle cell anemia. Clinical and hematological features. *Clin. of North Amer.* 1991; 5: 475-493.
34. Steinberg MH. Modulation of the phenotypic diversity of sickle cell anemia. *Hemoglobin* 1996; 20 (1), 1-9.
35. Gilman JG: Activator protein binding to -158/-161 region of \bar{A} -globin gene promoter. *Blood* 1995; 86 (10): 5.
36. Curtin PD. The Atlantic slave trade. A census. Milwaukee: University of Wisconsin Press, 1969
37. Neto GCG, Pitombeira MS, Vieira HF, Vieira MLC, Farias DAB. Análise dos haplótipos do gene da bs-globina no Ceará. *J. Brás. Patol. Méd. Lab.* 2005; 41 (5), 315-21

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Faculdade de Farmácia - UFRJ
 Ilha do Fundão
 CCS Bloco A - sala 29 - 2º andar
 CEP. 21941-590
 E-mail: mkfleury@ufrj.br

34º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas 7º Congresso Brasileiro de Citologia Clínica

10 a 14 de junho de 2007

Local:
 Centro de Convenções - EXPOMINAS
 Belo Horizonte - MG



Promoção e Realização
SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS