



**Universidade Federal do Pará**

**Universidade Federal do Amazonas**

**Centro de Pesquisa Leônidas & Maria Diane Fundação Osvaldo Cruz**

**Mestrado em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia**

ESTIMATIVA DO RISCO DE EXCESSO DE PESO/GORDURA CORPORAL E DISLIPIDEMIAS, ASSOCIANDO COM OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA A2 (HbA2) EM POPULAÇÃO AFRODESCENDENTE DA AMAZONIA BRASILEIRA

**FÁTIMA MARIA ANGELIM MENDES SALES**

**ESTIMATIVA DO RISCO DE EXCESSO DE PESO/GORDURA CORPORAL E DISLIPIDEMIAS, ASSOCIANDO COM OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA A2 (HbA2) EM POPULAÇÃO AFRODESCENDENTE DA AMAZONIA BRASILEIRA**

**BELÉM  
2013**

FÁTIMA MARIA ANGELIM MENDES SALES

**ESTIMATIVA DO RISCO DE EXCESSO DE PESO/GORDURA CORPORAL E DISLIPIDEMIAS, ASSOCIANDO COM OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA A2 (HbA2) EM POPULAÇÃO AFRODESCENDENTE DA AMAZONIA BRASILEIRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como um dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. João Farias Guerreiro.

BELÉM  
2013

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFPA

---

Sales, Fátima Maria Angelim Mendes, 1954-  
Estimativa do risco de excesso de  
peso/gordura corporal e dislipidemias,  
associando com os níveis de hemoglobina A2  
(HbA2) em população afrodescendente da amazônia  
brasileira / Fátima Maria Angelim Mendes  
Sales. - 2013.

Orientador: João Farias Guerreiro.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal  
do Pará, Instituto de Ciências Biológicas,  
Programa de Pós-Graduação em Endemias na  
Amazônia, Belém, 2013.

1. Obesidade. 2. Lipídios Metabolismo. 3.  
Hemoglobinopatia. 4. Negros Doenças Amazônia. 5.  
Peso corporal Fatores de risco. I. Título.

---

CDD 22. ed. 616.398

**FÁTIMA MARIA ANGELIM MENDES SALES**

**ESTIMATIVA DO RISCO DE EXCESSO DE PESO/GORDURA CORPORAL E DISLIPIDEMIAS, ASSOCIANDO COM OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA A2 (HbA2) EM POPULAÇÃO AFRODESCENDENTE DA AMAZONIA BRASILEIRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Sociedade e Endemias na Amazônia como um dos requisitos para obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. João Farias Guerreiro.

Aprovada em

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. João Farias Guerreiro  
Instituição: Universidade Federal do Pará

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rita de Cássia Mousinho Ribeiro  
Instituição: Universidade Federal do Pará

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Auxiliadora de Menezes  
Instituição: Universidade Federal do Pará

---

Prof. Dr. José Ricardo dos Santos Vieira  
Instituição: Universidade Federal do Pará

---

Prof. Dr. Evander de Jesus de Oliveira Batista  
Instituição: Universidade Federal do Pará

## AGRADECIMENTOS

Aos pais Deus por ter permitido a minha existência e oferecer todas as coisas para fazer uma parte e ser útil na minha vida. A Ele toda a honra e toda a glória.

As minhas filhas Isidinha e Geléia pelo amor incondicional e pela compreensão que elas tiveram por muitas vezes em que deixei as coisas para trás e me dediquei ao trabalho.

As minhas irmãs Zuleide, Ana, Yvelina, Yvelina e Bethora pelo apoio e força que sempre me deram.

As minhas irmãs em Cristo que encorajaram a minha presença no trabalho cristão.

Além do orientador Prof. Dr. João Viana Queiroz um grande educador e de grande fé e sabedoria.

A Professora Rêdiane Reis que foi incansável em contribuir e construir conhecimentos em seu vasto saber e no mesmo estado longe.

A Professora Ana Paula Pereira pela ajuda e disposição em contribuir com este trabalho, pessoa de grande competência e de grande inteligência.

As amigas Lúcia Margarete Silva e Luciene Amaral que com muita paciência e compreensão, ajudaram a organizar o trabalho e a incentivando.

Os meus amigos que me ajudaram em muitos momentos durante o trabalho.

A todos os que me ajudaram e incentivaram durante o trabalho.

Um agradecimento especial ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e à Universidade Americana pelo incentivo de qualificação profissional e a produção de conhecimentos científicos.

Ao Deus de todo o poder, de todo  
o conhecimento e de toda a sabedoria

Dedico este trabalho

## AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus por ter permitido a minha existência e colocar tantas pessoas para fazerem parte desse momento na minha vida, a Ele toda a honra e toda a glória.

As minhas filhas Nathalie e Golden pelo amor incondicional e pela compreensão que elas tiveram por muitas vezes em me ausentar, mesmo assim me apoiaram e incentivaram para que nunca desistisse e pudesse chegar à etapa final deste trabalho.

As minhas irmãs e sobrinhas Ana, Vanilza, Vitória e Bárbara, pelo apoio e força que sempre me deram.

As minhas irmãs em Cristo que entenderam a minha ausência no trabalho cristão.

Ao meu orientador Prof. Dr. João Farias Guerreiro um grande educador e de excelência sabedoria.

A Professora Rosilene Reis que foi incansável em contribuir e construir conhecimentos sempre com grande sabedoria mesmo estando longe.

A Professora Ana Paula Pereira pela ajuda e disposição em contribuir com este trabalho, pessoa de grande conhecimento e de tamanha inteligência.

As amigas Luisa Margareth Silva e Eunice Amaral que com dedicação estiveram junto comigo com valiosas contribuições me apoiando e incentivando.

Aos meus colegas do mestrado foi muito bom estarmos juntos nestes anos.

A secretária do curso Ana Monteiro por toda sua dedicação.

A Universidade Federal do Pará e ao Programa de Pós- graduação em saúde, sociedade e endemias na Amazônia, pelo incentivo de qualificação profissional e na produção de conhecimentos científicos.

## RESUMO

As hemoglobinas glicadas representam correntemente uma abordagem e outras doenças crônicas e de longa duração, doenças infecciosas, tem sido descritas em diversas populações, incluindo populações com prevalência de obesidade abdominal. Este estudo objetivou estudar o risco de excesso de peso, excesso de gordura corporal e hipertriglicidemia associada com os níveis de hemoglobina A2c (HbA2c) em população de indivíduos de Amambay, Brasil. Foi realizado um estudo analítico transversal com 182 indivíduos residentes de Irapuã, do Estado de Paraná, Região Norte do Brasil, maiores de 20 anos, sendo 41,7% homens e 58,3% mulheres. Foram avaliados os níveis de HbA2c, comparados em <math>2,5\%</math>, entre <math>2,5-3,5\%</math> e >math>3,5\%</math> (abaixo, normal e acima, respectivamente), medidas antropométricas (Índice de Massa Corporal - IMC), percentual de gordura corporal - BIA, percentual abdominal - CC), perfil lipídico (LDL, colesterol de alta densidade e de triglicerídeos). Foi usado como procedimento de análise, métodos de validação para a dependência, prevalência e teste de associação com o risco estimado por meio de Odds Ratio - OR - variáveis considerando separadamente os grupos de acordo com os níveis de HbA2c para a ocorrência de sobrepeso, excesso de gordura corporal, obesidade abdominal, hipercolesterolemia e hipertriglicidemia, considerando as bases positivas e as negativas. A análise dos dados foi processada utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) e em todos os testes foi estabelecido o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). Foi observado que em níveis de HbA2c <math>2,5\%</math> houve uma prevalência de excesso de peso de 59,0% sendo estatisticamente significativo ( $p = 0,03$ ), excesso de gordura de 58,0%, obesidade abdominal de 35,7%, hipertriglicidemia 19,0% e hipercolesterolemia de 37,1%. Quando o nível de HbA2c ficou entre <math>2,5-3,5\%</math> as maiores prevalências foram em excesso de peso e hipercolesterolemia com 51,4% e 57,8%, respectivamente, enquanto que em níveis acima de <math>3,5\%</math> as maiores prevalências foram em obesidade abdominal e hipercolesterolemia e em níveis de <math>2,5-3,5\%</math> as maiores prevalências foram em excesso de peso e hipercolesterolemia, no entanto, podemos observar que o risco para o excesso de peso passa de 0,59 para 1,42 vezes de chance de ser considerado elevado, ao passar o nível de concentração de HbA2c <math>2,5\%</math> e <math>3,5\%</math> respectivamente.

Palavras-chave: Diabetes mellitus 2, Obesidade abdominal, Fatores de risco, Prevalência.

Preste atenção no que lhe ensinam

e aprenda o mais que puder

(Pv 23.12) Salomão

## RESUMO

As hemoglobinopatias ocorrendo concomitante com obesidade e outras doenças crônicas e de suas consequências metabólicas, tem sido descritas em diversas populações, embora poucos estudos na população afrodescendente. Este estudo objetivou estimar o risco do excesso de peso/gordura corporal e dislipidemias, associando com os níveis de hemoglobina A2 (HbA2) em população afrodescendente da Amazônia brasileira. Foi realizado um estudo analítico transversal com 182 quilombolas ribeirinhos de Trombetas em Oriximiná-Pará, região Norte do Brasil, maiores de 20 anos, sendo 41,7% homens e 58,3% mulheres. Foram avaliados as dosagem de HbA2 categorizados em <2,5%, entre 2,5-3,5% e >3,5% (baixa, normal e elevada, respectivamente), medidas antropométricas (Índice de Massa Corporal-IMC, percentual de gordura corporal - BIA, gordura abdominal - CC), perfil lipêmico com dosagem de colesterol e de triglicerídeos. Foi usado como procedimento de análise, médias de tendência central e dispersão, prevalência e teste de associação com o risco estimado por *Odds Ratio* entre as variáveis considerando separadamente os grupos de acordo com os níveis de HbA2 para a ocorrência de sobrepeso, excesso de gordura corporal, obesidade abdominal, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, considerando os casos positivos e os negativos. A análise dos dados foi processada utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) e em todos os testes foi estabelecido o nível de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ). Foi observado que em níveis de HbA2 < 2,5% houve uma prevalência de excesso de peso de 69,0% sendo estatisticamente significativa ( $p = 0,03$ ), excesso de gordura de 58,6%, obesidade abdominal de 35,7%, hipertrigliceridemia 19,0% e hipercolesterolemia de 57,1%. Quando o nível de HbA2 ficou entre 2,5-3,5% as maiores prevalências foram excesso de peso e hipercolesterolemia com 50,4% e 67,8% respectivamente, enquanto que o risco aumentava para todas as morbidades exceto para a hipercolesterolemia. Para o nível de HbA2 >3,5%, as maiores prevalências foram a obesidade abdominal e hipertrigliceridemia e os riscos foram menores para essas morbidades, no entanto podemos ressaltar que o risco para o excesso de peso passou de 0,49 para 1,42 vezes de chance de ter essas morbidades, em relação aos níveis de concentração de HbA2 <2,5% e >3,5% respectivamente.

**Palavras-chaves:** Hemoglobinopatias, Dislipidemias, Estado nutricional, População Negra.

## ABSTRACT

Hemoglobinopathies occurring concomitant with obesity and other chronic diseases and metabolic consequences, has been described in various populations, although few studies in people of African descent. This study aimed to estimate the risk of excess weight/body fat and dyslipidemia associated with hemoglobin A2 (HbA2) on Afro-descendant population in the Brazilian Amazon. We conducted a cross-sectional study with 182 African descendent riverside villagers of Trombetas at Oriximiná-Pará, northern Brazil, with more than 20 years, 41.7 % men and 58.3 % women. We evaluated the measurement of HbA2 categorized as  $< 2.5$  %, from 2.5-3.5 % and  $> 3.5$  % (low, normal and high, respectively), anthropometric measures (body mass index, BMI, percentage body Fat – BIA, abdominal fat - CC), lipemic profile with cholesterol and triglycerides measurement. It was used as analysis procedure, measures of central tendency and dispersion, prevalence and association test with the risk estimated by *Odds Ratio* between variables separately considering the groups according to the levels of HbA2 in the occurrence of overweight, excess body fat, abdominal obesity, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, considering the positives and the negatives. Data analysis was processed using the Statistical Package for Social Sciences ( SPSS ) and in all tests was set the level of significance at 5% (  $p \leq .05$  ). It was observed that at levels of HbA2  $< 2.5$  % there were prevalence of overweight of 69.0% with a statistically significant *p value* (0.03), fat excess 58.6%, abdominal obesity 35.7%, hypertriglyceridemia 19.0% and hypercholesterolemia 57.1%. When the level of HbA2 was among 2.5-3.5% the highest prevalence were overweight and hypercholesterolemia with 50.4% and 67.8% respectively, while the risk increased for all morbidities except for hypercholesterolemia. For the level of HbA2  $> 3.5$ %, the highest prevalence were abdominal obesity and hypertriglyceridemia and the risks were lower for these morbidities, however we note that the risk for being overweight increased from 0.49 to 1.42 times likely to have these illnesses when levels of HbA2 increased from  $< 2.5$ % to  $> 3.5$ % respectively.

**Key-words:** Hemoglobinopathies, Dyslipidemias, Nutritional Status, Black Population.

## LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS

A – Adenina

C - Citosina

CO<sub>2</sub>– Dióxido de Carbono

DCV – Doenças Cardiovasculares

DCNT - Doenças Crônicas não Transmissíveis

DNA – Ácido Desoxiribonucleico

EDTA – Ácido etilenodiaminotetracético

G - Guanina

Hb – Hemoglobina

HbA – Hemoglobina A

HbA2 - Hemoglobina A2

Hb F - Hemoglobina Fetal

ICS – Instituto de Ciências da Saúde

ICB – Instituto de Ciências Biológicas

IMC – Índice de Massa Corpórea

Kg – Quilograma

Letras gregas –  $\alpha$  (Alfa);  $\beta$  (Beta);  $\gamma$  (Gama);  $\delta$  (Delta);  $\epsilon$  (Épsilon);  $\zeta$  (Zeta);

O<sub>2</sub> - Oxigênio

OMS – Organização Mundial de Saúde

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

T – Timina

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO .....	15
2.1 Estrutura da Hemoglobina .....	15
2.2 Alterações Moleculares nos Genes das Globinas.....	18
2.3 Hemoglobinopatias na população.....	21
2.4 Alterações da composição corporal .....	24
2.5 Alterações do perfil lipídico.....	25
3 OBJETIVOS.....	27
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	28
4.1 Tipo de estudo.....	28
4.2 População .....	28
4.3 Amostra.....	28
4.4 Variáveis estudadas .....	28
4.5 Procedimentos de análise .....	30
4.6 Procedimentos éticos .....	31
5 RESULTADOS .....	32
6 DISCUSSÃO .....	37
7 CONCLUSÃO .....	43

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## ANEXOS

## 1 INTRODUÇÃO

A hemoglobina (Hb) é a proteína do sangue responsável pelo transporte de oxigênio para todos os tecidos do organismo. As suas quatro subunidades proteicas - as globinas - são codificadas nos agrupamentos gênicos  $\alpha$ - e  $\beta$ -globina, localizados respectivamente nos cromossomas 16 (16p13.3) e 11 (11p15.5) (STAMATOYANNOPOULOS et al., 1994).

As Hb humanas são tetrâmeros globulares formados pela combinação de duas cadeias polipeptídicas (globinas) do “tipo  $\alpha$ ” ( $\alpha$  ou  $\zeta$ ) com duas cadeias do “tipo  $\beta$ ” ( $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma^G$ ,  $\gamma^A$  ou  $\epsilon$ ) (SONATI, COSTA, 2008).

A globina é composta 574 resíduos aminoácidos obtidos de 19 aminoácidos diferentes, sendo a sua estrutura ordenada pelo código genético. O tipo e a predominância de hemoglobina variam em função de idade e período da vida. No adulto a forma mais abundante e comum de hemoglobina, é a hemoglobina A, sendo a distribuição dos tipos de hemoglobina a que segue: HbA (cerca de 97%), HbA2 (cerca de 2%) e hemoglobina fetal - HbF (cerca de 1%) (ADEKILE, HUISMAN, 1993; GALLO DA ROCHA, 2000; NAOUM, 1997). Na HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) as duas cadeias alfa estão ligadas a duas cadeias delta. A síntese desta cadeia inicia-se tardiamente no estágio fetal e aumenta gradualmente durante o primeiro ano de vida, quando a HbA2 atinge a porcentagem de 1,5 – 3,5% encontrada no adulto (IACS, 2000).

Anemia representa uma alteração muitas vezes observada no período neonatal e na infância, que pode levar a significativa morbidade e mortalidade. As causas são multifatoriais, mas, entre as mais frequentes, encontram-se as doenças intrínsecas dos eritrócitos, especialmente as hemoglobinopatias (SONATI, COSTA, 2008).

As hemoglobinopatias correspondem a um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por alterações qualitativas ou quantitativas, que envolvem a síntese de genes

estruturais e promovem a formação de moléculas de hemoglobinas com variações polimórficas características. Entre as hemoglobinopatias a doença falciforme é a mais frequente, cuja causa é a presença da hemoglobina patológica denominada HbS, que pode se apresentar nas seguintes formas: em homozigose (Hb SS), em heterozigose associada a outras hemoglobinas anormais (Hb SC, Hb SD) e em associação com a Talassemia (S/Thal) (BEZERRA, ANDRADE, 1991).

Naoum, (1982, 1997) cita que as hemoglobinopatias são designações destinadas às hemoglobinas variantes e talassemias que causam hemólise, policitemia, cianose, anemia ou falcização. São exemplos de hemoglobinopatias: Anemia falciforme, hemoglobinopatias C, D, E, e associações entre Hemoglobina S e C (DACIE, 1995, LORENZI 1999; NAOUM 1997, 1999).

Segundo NAOUM (1982, 1987, 1997, 1999), NAOUM et al. (1987), SILVA, HASHIMOTO (1999); NETO, PITOMBEIRA (2003) na anemia falciforme há mutação no sexto aminoácido da cadeia beta, onde a base nitrogenada adenina (A) é substituída por timina (T), ocasionando a substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina. Esta substituição altera a carga elétrica da hemoglobina, causando alterações da morfologia dos eritrócitos quando em baixas tensões de oxigênio.

Os eritrócitos cujo conteúdo predominante é a hemoglobina S assumem, em condições de hipóxia, forma semelhante à de uma foice, passando a ser chamados de drepanócitos, decorrentes da polimerização da hemoglobina, cujo processo hemolítico das células falciformes é desencadeado pela degradação da HbS. Em condições de baixa oxigenação, ocorre a metahemoglobinização (meta-HbS), com a conseqüente elevação desse pigmento dentro do eritrócito. Quando a concentração de meta-HbS supera a ação da enzima meta-Hb redutase, é desencadeada a degradação da meta-HbS, com formação de hemicromos

ou subprodutos do grupo heme e precipitação da globina S, que oxida sob forma de corpos de Heinz, transformando o eritrócito discóide em eritrócito foçado (ASSIS, 2010).

Um estudo epidemiológico mundial sobre desordens hemoglobínicas constatou que atualmente nascem mais de 287.100 crianças portadoras de anemia falciforme, sendo a África, Ásia e a América, respectivamente, os três continentes com as maiores quantidades de casos desta discrasia sanguínea, sendo que na América do Sul nascem anualmente 2902 crianças com o diagnóstico precoce de anemia falciforme (MODELL E DARLISON, 2008).

A anemia falciforme chega a acometer 0,1 a 0,3 % da população negra brasileira, com tendência a atingir uma parcela cada vez mais significativa da população, devido ao alto grau de miscigenação. Estimativas realizadas em 2002, com base na prevalência, permitiram estimar a existência de mais de dois milhões de portadores do gene da HbS, no Brasil, e mais de 8.000 afetados com a forma homozigótica HbSS (BOTELHO, 2009).

A hemoglobina C (Hb C) é uma variante originada pela substituição do ácido glutâmico por lisina na posição 6 da cadeia beta, que causa um leve distúrbio hemolítico. Esta possui prevalência entre 15% a 30% nos povos de origem africana, e sua frequência é bastante variável na população brasileira, dependendo da região analisada. A troca do aminoácido confere características estruturais e funcionais próprias à molécula, facilitando a sua identificação por metodologias de rotina diagnóstica (OLD, 2007). Já o estado heterozigótico da hemoglobina AC é assintomático, sem anemia, e pode estar presente uma hipocromia leve com presença de células em alvo no esfregaço sanguíneo. Na eletroforese de hemoglobinas segundo Lorenzi (1999), encontra-se a hemoglobina C para o portador heterozigoto em percentual menor que 50%. Conforme Naoum (1982, 1997, 1999) as talassemias constituem um grupo heterogêneo de doenças hereditárias caracterizadas pela deficiência total ou parcial da síntese de globina. As talassemias são classificadas de acordo com a globina afe-

tada. Quando a produção afetada é a globina de cadeias do tipo  $\alpha$ , têm-se as alfas talassemias, quando ocorre nas cadeias do tipo  $\beta$ , têm-se as beta talassemias (NAOUM 1997, 1999; SILVA, HASHIMOTO 1999).

As talassemias alfa se devem à deficiência parcial ou completa da síntese da globina alfa nas hemácias de indivíduos afetados (WEATHERALL, CLEGG, 1981). As cadeias globínicas são necessárias para a síntese de hemoglobinas presentes nas fases embrionária, fetal e adulta, exercendo importante papel na manutenção da estabilidade destas moléculas de hemoglobina. A talassemia beta deve-se de igual modo, à deficiência parcial ou completa da síntese da globina  $\beta$  (WAGNER, 2005).

A talassemia beta, de maneira geral, é mais frequente em regiões que tiveram maior participação da colonização européia (NAOUM, 1984; RAMALHO, 1986). Em relação a talassemia alfa, sua frequência é maior nas regiões que tiveram maior contribuição africana. Estima-se que, na população brasileira, a prevalência do portador silencioso para talassemia alfa seja de 10- 20%, e se considerarmos os indivíduos afro-descendentes, essa frequência pode alcançar 25% (SONATI et al., 1991; SONATI, COSTA, 2006).

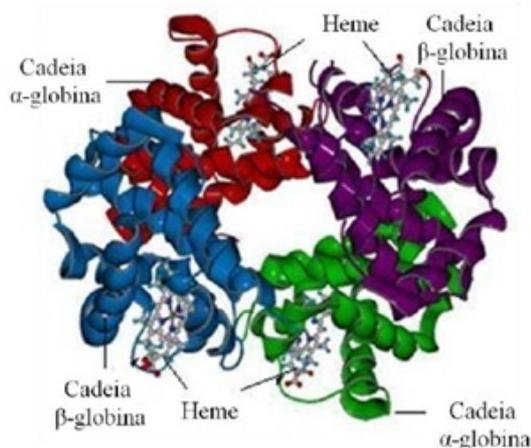
As alterações lipêmicas nas hemoglobinopatias, embora pouco exploradas já são relatadas na literatura. Ainda se tem poucos estudos sobre associações do perfil das hemoglobinas com estado nutricional e distúrbios do metabolismo dos lipídios. No entanto, verifica-se cada vez mais a ocorrência da obesidade e suas consequências metabólicas na população negra, convivendo concomitantemente com doenças genéticas como a anemia falciforme entre outras (HERNÁNDEZ, 2010).

Diante do exposto, este estudo objetiva estimar o risco do excesso de peso/gordura corporal e dislipidemias associando com os níveis de HbA2 da população afrodescendentes da Amazônia brasileira.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Estrutura da Hemoglobina

A Hb é uma proteína globular composta por quatro subunidades formadas pela porção proteica (globina) associada ao grupo prostético denominado heme, caracterizado pela presença do átomo de ferro ligado a protoporfirina IX (Figura 01). A hemoglobina é responsável pela absorção, transporte e distribuição do oxigênio para os diversos tecidos do organismo e pelo transporte de parte do CO<sub>2</sub> (MENEZES, 2010).



**Figura 1.** Estrutura Quaternária da Cadeia de Globina.

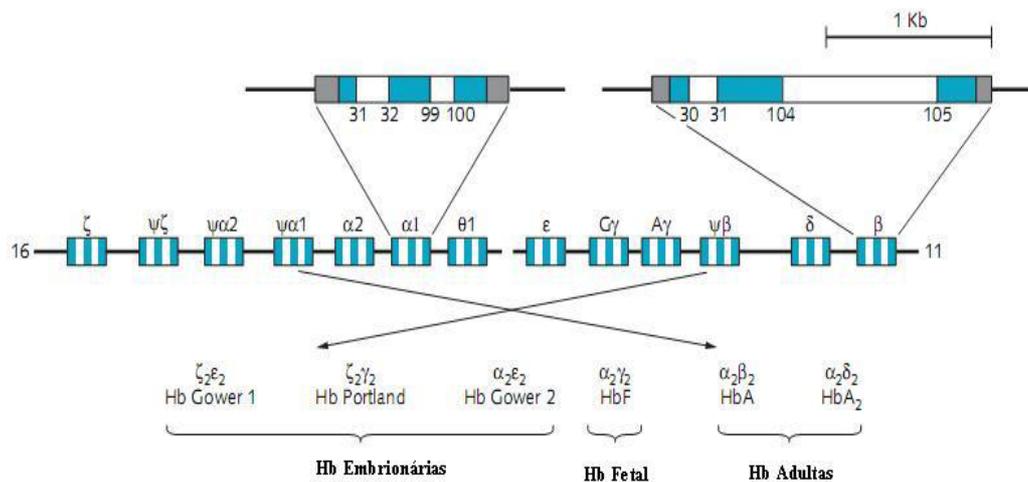
Fonte: Adaptado do Manual de oficina prática de genética-genoma e biotecnologia, 2004.

<http://www.ebah.com.br/>

Existem quatro níveis de organização das cadeias de globina identificados na molécula: estrutura primária com seqüência determinada pela ordem das bases nitrogenadas (A, C, T, G) no DNA; a estrutura secundária formada por uma espiral da cadeia de globina ( $\alpha$ -hélice); a estrutura terciária com o enovelamento da  $\alpha$ -hélice formando uma estrutura globular, delimitando uma extremidade heme e deixando os aminoácidos polares na sua super-

fície e finalmente a estrutura quaternária, formada pela associação de um par de cadeias  $\alpha$ -similares e um par de cadeias  $\beta$ -similares, constituindo um tetrâmero (ZAGO et al., 2004).

A síntese das cadeias globínicas é regulada por genes específicos, localizados nos cromossomos 11 e 16 (Figura 2), na mesma ordem em que são expressos, ou seja, no sentido  $5' \rightarrow 3'$ , com a presença de cadeias associadas ao período embrionário, fetal e adulto. Os diferentes grupos de genes são ativados ou reprimidos, com a ocorrência do fenômeno de substituição de hemoglobinas, onde as diferentes cadeias globínicas são sintetizadas independentemente (CAO, MOI, 2002). As combinações variadas das cadeias de globina possibilitam a formação de hemoglobinas distintas, sendo necessário o equilíbrio perfeito na sua complementação, de maneira a formar o tetrâmero funcional (PACE, ZEIN, 2006; KIEFER et al., 2008).



**Figura 2:** Complexo do gene  $\alpha$  no cromossomo 16 e complexo do gene  $\beta$  no cromossomo 11.

Adaptado de WEATHERALL, PROVAN, 2000.

O grupo de genes que codifica a globina  $\alpha$  está localizado no braço curto do cromossomo 16 em um segmento de DNA de 35kb, onde estão presentes o gene zeta dois

pseudogenes,  $\psi\zeta$  e  $\psi\alpha$ , e os genes alfa. Enquanto que o grupo de genes da globina beta ( $\beta$ ) está localizado no cromossomo 11, em um segmento de DNA superior a 60kb, onde estão presentes os genes épsilon, gama, um pseudogene beta ( $\psi\beta$ ) e os genes delta e beta (Figura 2) (SANTOS, 2011 apud PACE, ZEIN, 2006).

Nas diferentes hemoglobinas humanas as combinações entre as cadeias das globinas  $\alpha$  e  $\beta$  e destas com os grupos heme se distinguem durante os diversos estágios do desenvolvimento humano.

Durante a vida embrionária, as hemoglobinas Gower I ( $\zeta_2 \epsilon_2$ ), Gower II ( $\alpha_2 \epsilon_2$ ) e Portland ( $\zeta_2 \gamma_2$ ) são detectadas, com o início da vida fetal cerca de 1% da hemoglobina predominante é a HbF ( $\alpha_2 \gamma_2$ ), enquanto após o nascimento, as cadeias  $\gamma$  são gradualmente substituídas pelas cadeias  $\beta$  e  $\delta$ , e por volta do 6º mês 97% a 98 % da hemoglobina é formada pelo tetrâmero  $\alpha_2 \beta_2$  (HbA), já a HbA2 ( $\alpha_2 \delta_2$ ) está presente em aproximadamente 2 a 3,5% como mostra o Quadro 1. A hemoglobina A2 ( $\alpha_2 \delta_2$ ) é um tipo minoritário de hemoglobina adulta, que representa menos de 2,5% da hemoglobina circulante em indivíduos normais (FRENETTE E ATWEH, 2007; NAOUM, 1997; REIS, 2004; TORRES e BONINI DOMINGOS, 2005; WATANABE, 2008; GALLO DA ROCHA, 2000; NAOUM, 1997; ADEKILE, HUISMAN, 1993).

A HbA2 ( $\alpha_2 \delta_2$ ) é uma forma da hemoglobina que ocorre nos adultos, embora em quantidade pequena, porém com uma afinidade ao  $O_2$  mais alta, na qual as cadeias  $\beta$  são substituídas pelas cadeias  $\delta$  (BAYNES, DOMINICZAK, 2007).

A hemoglobina A (HbA  $\alpha_2 \beta_2$ ) é formada de duas cadeias  $\alpha$  (141 aminoácidos) e duas cadeias  $\beta$  (146 aminoácidos), com características peptídicas diferentes, as quais, ligeiras anomalias da sua estrutura podem dar origem a doenças fatais (ZAGO et al., 2004; KIEFER et al., 2008).

**Quadro 1** : Hemoglobinas Humanas Normais

<b>Estágio de desenvolvimento</b>	<b>Hemoglobina</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Adulto normal %</b>
Embrionário	Gower I	$\zeta_2 \epsilon_2$	-
	Gower II	$\alpha_2 \epsilon_2$	-
	Portland I	$\zeta_2 \gamma_2$	-
Fetal	F	$\alpha_2 \gamma_2$	0-1
Adulto	A	$\alpha_2 \beta_2$	97-98
	A2	$\alpha_2 \delta_2$	2-3,5

Adaptado de: NAOUM, 1997; TELEN, 1998.

Ambos os genes  $\delta$  e  $\beta$  são ativos em adulto, e são produtos de uma duplicação recente na evolução, de forma que as hemoglobinas  $\delta$  e  $\beta$  diferem em apenas 10 aminoácidos. No entanto, o gene  $\delta$  difere do gene  $\beta$  na região promotora, o que torna sua transcrição muito pouco eficiente, de modo que a proporção de cadeia  $\delta/\beta$  é de cerca de 3/100, explicando porque a HbA2 representa apenas cerca de 2,5% do total de hemoglobinas em adultos normais (ZAGO *et al.*, 2001).

## 2.2 Alterações Moleculares nos Genes das Globinas

As alterações hereditárias na estrutura e síntese de hemoglobina são denominadas de hemoglobinopatias e estão divididas em três grandes grupos. O primeiro grupo é constituído pelas hemoglobinas variantes, onde há alteração nas cadeias polipeptídicas (alteração estrutural), envolvendo, principalmente substituições, perda ou aumento no número de aminoácidos, como ocorre na hemoglobina S, que causa alterações funcionais em seus portadores, e na forma homozigota causa a doença da anemia falciforme (NAOUM, 1997; FRENETTE, ATWEH, 2007).

As hemoglobinopatias podem ser classificadas também como talassemias, quando há redução ou ausência da síntese das cadeias globínicas, ou como variantes de hemoglobi-

na, quando é sintetizada uma cadeia globínica estruturalmente diferente (STAMATOYAN-NOPOULOS, 1994; BAIN, 2001).

No último grupo, há mutações envolvendo a troca de cadeias  $\gamma$  por  $\beta$ , caracterizando a persistência hereditária de hemoglobina fetal (PHHF), com ausência ou diminuição da síntese de HbA e/ou HbA<sub>2</sub>. Neste caso, a HbF encontra-se sistematicamente elevada nos glóbulos vermelhos (ADEKILE, HUISMAN, 1993; MARINHO, 1984).

As talassemias constituem um grupo heterogêneo de doenças hereditárias caracterizadas pela deficiência total ou parcial da síntese de globina. As talassemias são classificadas de acordo com a globina afetada. Quando a expressão da globina alfa é afetada têm-se as talassemias alfa, quando ocorre nas cadeias do tipo beta, têm-se talassemias beta (NAOUM, 1983; SILVA e HASHIMOTO 1999).

As combinações entre genes talassêmicos produzem grande diversidade clínica dessa doença genética, com variações que causam desde a morte fetal intra-útero até situações assintomáticas. Em pacientes com talassemia beta a sobrevida têm melhorado com o tratamento e, em consequência, os indivíduos se tornaram suscetíveis a doenças crônicas e complicações associadas à terapia (PRICE e SCHRIER, 2008).

Na talassemia alfa há uma mutação nos genes da globina alfa no cromossomo 16, afetando parcial ou totalmente a síntese de cadeias alfa, resultando em carência de cadeias alfa e excesso de cadeias beta. As cadeias alfa são importantes na estabilidade da molécula de hemoglobina, sendo sua deficiência responsável pela produção diminuída de hemoglobinas fisiológicas resultando no aparecimento de tetrâmeros de cadeias beta (Hb H). Os tetrâmeros de cadeias betas possuem instabilidade molecular, tornando-se metaemoglobina esta tem a capacidade de combinar-se com o oxigênio de maneira irreversível, impedindo sua função fisiológica (CASTILHO et al., 1987; RIBEIRO, ARAÚJO, 1992; NAOUM, DOMINGOS, 1997, MESQUITA, 2006).

Como consequência ocorre a produção anormal de globinas tipo beta que se acumulam nas hemácias, causando agregação e precipitação durante a eritropoiese. Os precipitados danificam a membrana e destroem prematuramente as hemácias, provocando anemia (NAOUM, 1999; SILVA, HASHIMOTO, 1999).

As talassemias beta podem também ser classificadas segundo o fenótipo clínico dos doentes. As talassemias se apresentam sobre três formas clínicas: A talassemia maior, menor e intermediária. A gravidade da doença está diretamente relacionada com o grau de desequilíbrio entre os dois tipos de cadeias globínicas, isto é, com o excesso de cadeias  $\alpha$ -globínicas. Estas vão acumular-se nos precursores eritrocitários, precipitar e formar corpos de inclusão, chamados corpos de Heinz, que vão provocar danos mecânicos e destruição celular prematura na medula óssea. A anemia típica resulta então da combinação de uma eritropoiese ineficaz, hemólise periférica e ainda da redução de hemoglobina total (THEIN, 2002).

A talassemia maior é a forma clinicamente mais grave e depende de transfusão, as manifestações aparecem geralmente logo durante o primeiro ano de vida, com pouco ganho de peso, presença de diarreia, febre, irritabilidade, apatia e palidez. Posteriormente poderá ocorrer retardo puberal, fibrose hepática e insuficiência cardíaca (ZAGO et al., 2004).

O transplante da medula óssea tem sido realizado com doadores irmãos HLA-compatíveis. Até agora, mais de 1.000 pacientes foram submetidos ao transplante alogênico de medula óssea fornecida por doadores irmãos normais ou com traço betatalassêmico. Alguns pacientes com betatalassemia por HbE exibem um fenótipo tão severo quanto a betatalassemia maior e requer a mesma terapia, incluindo o transplante de medula óssea alogênica. A experiência com transfusão de sangue de cordão é mais limitada. Dependendo da condição do paciente no momento do transplante, a taxa de mortalidade associada ao transplante foi de 5 a 19%. A taxa de cura foi de 54 a 90% (PRICE, SCHRIER, 2008).

A talassemia beta menor, ou traço talassêmico, é caracterizada por um fenótipo clínico geralmente assintomático, no entanto com fenótipo hematológico típico, isto é, eritrocitose e isocitose, microcitose e hipocromia e elevado nível de HbA2. Estes doentes são normalmente portadores de mutações em heterozigose. Na  $\beta$ -talassémia maior, os doentes são homozigóticos ou heterozigóticos compostos para mutações  $\beta$ -talassêmicas e necessitam de transfusões sanguíneas regularmente desde os primeiros anos de vida, pois apresentam uma anemia muito grave (ZAGO et al., 2004).

Doentes com fenótipo clínico intermédio aos descritos anteriormente, dizem-se ter  $\beta$ -talassemia intermédia podendo necessitar, ocasionalmente, de transfusões sanguíneas. As alterações moleculares são variadas, desde homozigotas ou heterozigotas compostas para mutações suaves (BAIN, 2001).

### **2.3 Hemoglobinopatia na população**

As hemoglobinopatias são patologias autossômicas recessivas associadas à síntese da proteína hemoglobina e constituem as doenças monogênicas mais comuns em todo o mundo. A incidência global das hemoglobinopatias, segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde é de aproximadamente 7% da população mundial (WEATHERALL, CLEGG, 2001; MODELL, DARLINSON, 2008).

Para Wagner (2005) no passado a distribuição geográfica das hemoglobinopatias abrangia apenas áreas tropicais e subtropicais, devido à suscetibilidade de heterozigotos falcêmicos e talassêmicos às infecções endêmicas causadas pelos plasmódios da malária. Porém, no presente, as hemoglobinopatias hereditárias estão incluídas dentre as doenças genéticas mais frequentes nas populações humanas.

A população brasileira se caracteriza por apresentar uma grande heterogeneidade genética e miscigenação significativa e progressiva. A distribuição das talassemias e

hemoglobinopatias se relaciona com os diversos grupos raciais que participaram na formação da população brasileira (WAGNER, 2005).

No Brasil, as anemias hereditárias como a anemia falciforme são as mais comuns das doenças determinadas geneticamente (WHO, 1982; NAOUM, 1997; LEONEL et al., 2001; ACEDO et al., 2002). A razão para isso se deve ao processo de miscigenação ocorrido desde o início do povoamento e colonização do Brasil e conseqüentemente da dispersão dos genes que determinam doenças como hemoglobinopatias e talassemias (LEONEL et al., 2001). Deste modo, a distribuição das hemoglobinas anormais está relacionada com as etnias que compõem a população brasileira.

A maioria dos estudos sobre prevalência de hemoglobinas descritos no Brasil tem caráter regional, ao ser avaliado em doadores de banco de sangue ou realizados em triagem neonatal (AIGNER e col., 2006).

Em regiões que tiveram maior participação da colonização européia, de maneira geral, é mais freqüente a talassemia beta (NAOUM, 1984; BERTONCIN, et al., 2010). Em relação à talassemia alfa, sua frequência é maior nas regiões que tiveram maior contribuição africana.

No estudo de Medeiros et al. (2009), em Natal (RN) dos 86 pacientes analisados, 2 eram portadores do traço talassêmico beta representando uma prevalência de 2,3 %. Os pacientes foram agrupados de acordo com o nível de hemoglobina A2 e presença ou ausência de anemia e de deficiência de ferro. Os valores de Hb A2 dos dois pacientes com traço talassêmico beta foram 5,5 % e 4 % com um valor médio de 5,0% ( $\pm 0,8$ ).

De acordo com Moreira (1989) na população brasileira, os genes responsáveis pelo aparecimento das hemoglobinas S e C foram introduzidos através de escravos de origem africana, enquanto o gene responsável pela talassemia foi introduzido por colonizadores e migrantes de origem mediterrânea. Pelo alto grau de miscigenação entre eles e as popula-

ções nativas, atualmente não se pode considerar esses genes restritos a uma determinada etnia, sendo observados tanto em negróides quanto em caucasóides.

Nos EUA, assim como no Brasil, análises de grande número de indivíduos da população negra revelaram prevalências variáveis de 6,7% a 10,1%. O nível de HbS também é variável nas diferentes populações e usualmente está abaixo de 45% ,com valores ainda menores quando há concomitância de alfa talassemia, condição genética também comum nas diferentes populações oriundas da África. Os níveis de HbF estão geralmente dentro da faixa da normalidade (BEZERRA, ANDRADE, 1991).

No estado do Pará, na região do Baixo Amazonas, em 250 indivíduos estudados no Trombetas, 11 (4,4%) foram identificados como portadores silenciosos de talassemia- $\alpha$  resultante da deleção  $-\alpha 3,7$  (genótipo  $-\alpha 3,7\alpha/\alpha\alpha$ ) e oito (3,2%) eram portadores da deleção  $--MED$  (genótipo  $--MED\alpha/\alpha\alpha$ ) e foram detectados 22 indivíduos portadores de talassemia beta heterozigótica (talassemia menor), nos quais foram identificadas seis mutações diferentes, sendo duas do tipo  $\beta 0$  (IVS-I-1 e Cd39) e quatro do tipo  $\beta+$  (-88, -87, IVS-I-110, IVS-I-6), com freqüências médias variando ente 0,2% a 1,0%. Entre os afro-descendentes de Saracura foram encontradas 39 indivíduos portadores de talassemia menor, nos quais foram identificadas sete mutações diferentes, três das quais do tipo  $\beta 0$  (IVS-I-1 Cd39 e Cd15) e quatro do tipo  $\beta+$  (-88, Cd24, IVS-I-110, IVS-I-6), com freqüências médias variando ente 1,5% a 3,1% ( CARDOSO, 2009).

#### **2.4 Alterações da composição corporal**

Informações sobre o estado nutricional são de extrema importância para a avaliação das condições de saúde de coletividades humanas, principalmente ao se considerar o processo de transição nutricional e epidemiológica que vêm ocorrendo mundialmente (WHO, 1995).

Atualmente, ocorre a diminuição da desnutrição em todo o mundo, embora existam processos crônicos não transmissíveis, concomitante ao aumento da adiposidade corporal (WHO, 2004). Para BATISTA FILHO, BATISTA (2010), a alimentação hipercalórica (com gorduras trans, ácidos graxos saturados, consumo excessivo do açúcar, bem como o sal) associada ao sedentarismo e outras práticas não saudáveis do estilo de vida ocidental, resulta em comorbidades agrupadas como o diabetes mellitus, a obesidade, a hipertensão arterial sistêmica, os processos degenerativos do sistema nervoso central.

O aumento na prevalência de sobrepeso na população já vem sendo acompanhado há algumas décadas, questionando-se acerca das implicações deste incremento sobre a morbimortalidade futura, em que as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representam uma importante causa de mortalidade e incapacidade em vários países do mundo, inclusive no Brasil (OMS, 2003).

No Brasil, tem sido detectada a progressão da transição nutricional. Esta se caracteriza por uma rápida alteração na estrutura da dieta e nos padrões de atividade física da população, relacionada a mudanças sócio-econômicas e demográficas (POPKIN, 2001). Outro fator que contribui para esse processo é o aumento do consumo de alimentos processados e de alto valor calórico em substituição à alimentação tradicional (POPKIN, 2003).

As comunidades tradicionais quilombolas, encontram-se também em uma grave situação de insegurança alimentar, que está associada à constante ameaça ao domínio e preservação dos seus territórios, onde exercem suas atividades de subsistência e ao precário acesso as políticas públicas propriamente ditas (BRASIL, 2005). Nestas comunidades, a substituição da alimentação tradicional tem sido observada, nas quais os alimentos industrializados (tais como óleo, açúcar refinado, refrigerantes, cerveja, massas, etc.) podem ser adquiridos hoje muito mais facilmente que há 30 anos devido à melhoria do acesso e do transporte até as cidades.

Angeli (2008) demonstrou que a prevalência de sobrepeso e obesidade se trata de um problema entre os indivíduos adultos das comunidades remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira (São Paulo), em função a suscetibilidade genética e outros fatores de riscos. Dentre estes fatores estão o processo de transição nutricional que estas populações estão atravessando.

## **2.5 Alterações do perfil lipêmico**

A população em geral apresenta baixa frequência para a hipertrigliceridemia e, é frequente a associação desta alteração lipídica com aquelas ligadas à doença arterial coronariana, sobretudo na presença de obesidade e de baixos valores de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) (ARMAGANIJAN, BATLOUNI, 2000).

Estudos prospectivos apontaram relação negativa entre os níveis plasmáticos de HDL-C, e risco coronariano, em ambos os sexos, potencializado quando há simultaneidade entre baixos valores de HDL-C e elevados níveis de LDL-C (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2001). Também têm se observado que, apesar dos indivíduos com obesidade abdominal, freqüentemente, apresentarem concentrações plasmáticas normais, há aumento da proporção de partículas pequenas e densas, nesta situação, que elevam o risco aterogênico nesses pacientes.

Tanto na anemia falciforme quanto na talassemia maior, há disfunção hepática que habitualmente está presente nessas situações, reduzindo a produção endógena de colesterol desses pacientes. Além disso, o estresse oxidativo crônico gerado pelo estado hemolítico e sobrecarga de ferro torna a partícula de LDL mais susceptível à oxidação, reforçando possíveis alterações no metabolismo lipídico (NAOUM, 2005).

Para NAOUM, (2005) baixos valores plasmáticos de colesterol já foram relatados em diversos tipos de anemias adquiridas e hereditárias. Dentre as várias explicações para

este fenômeno, há duas hipóteses: a maior utilização do colesterol plasmático, determinada pela renovação de lipídios eritrocitários nos casos de menor sobrevida ou hemólise aumentada e a maior diluição do colesterol sérico decorrente do aumento do volume plasmático secundário aos baixos valores de hematócrito e hemoglobina.

Alterações no perfil lipídico, principalmente a hipercolesterolemia também está entre outros fatores de risco para ocorrência das doenças cardiovasculares (DCV). Considera-se que a dislipidemia contribui com 12% da mortalidade por cardiopatia isquêmica em homens e 18% em mulheres. A redução dos níveis séricos de colesterol diminui as chances de mortalidade por cardiopatia isquêmica e as DCV de modo geral (HERNÁNDEZ et al., 2010).

### **3 OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GERAL**

Estimar o risco do excesso de peso/gordura corporal e dislipidemias e associar com os níveis de HbA2 da população afrodescendentes da Amazônia brasileira.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Traçar os níveis de concentração da HbA2 em afrodescendentes;
- Avaliar o estado nutricional da população;
- Identificar taxas de lipídios corporais;
- Associar o risco do excesso de peso/gordura corporal e dislipidemias com os níveis de HbA2 da população afrodescendentes.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo analítico transversal, realizado em 2009, envolvendo afrodescendentes, provenientes de comunidades ribeirinhas do município de Oriximiná-Pará, região Norte do Brasil.

### **4.2 População**

O estudo foi realizado no município de Oriximiná, mesorregião do Baixo Amazonas e microrregião de Óbidos no estado do Pará, apresentando na bacia do rio Trombetas as terras quilombolas: Erepecuru com 154 famílias das comunidades: Pancada, Araçá, Espírito Santo, São Joaquim, Jauari, Boa Vista, Santa Rita, Varre Vento, Jarauacá e Poço Fundo; Trombetas com 138 famílias em: Bacabal, Arancuan, Serrinha, Terra Preta II e Jarauacá; e Alto Trombetas com 182 famílias em: Abuí, Cachoeira Porteira, Paraná do Abuí, Tapagem, Sagrado Coração e Mãe Cué.

### **4.3 Amostra**

Os sujeitos da pesquisa foram selecionados aleatoriamente onde foram incluídos os adultos com idade superior a 20 anos, resultando em 182 indivíduos elegíveis, sendo 41,7% do sexo masculino e 58,3% do feminino, provenientes das comunidades de Jarauacá, Serrinha, Jauari, Araçá, Cachoeira Porteira, Abuí e Arancuan.

#### 4.4 Variáveis Estudadas

O peso (kg) foi tomado diretamente em balança de plataforma digital (Seca, modelo 881 U) e a altura (m) em estadiômetro portátil (Altutexata). A obtenção das medidas foi realizada pelo profissional nutricionista obedecendo à padronização de LOHMAN (1988).

O Índice de Massa Corporal foi obtido pelo cálculo da divisão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m<sup>2</sup>) (WHO, 1998).

A gordura corporal (%) foi obtida por bioimpedância utilizando um equipamento portátil bipolar, da marca Omron®, modelo HBF-306INT, que utiliza o contato das mãos emitindo uma corrente elétrica de 500 µA, 50 kHz através dos braços e do tronco. O aparelho, inicialmente foi configurado na opção de atividade física normal e em seguida foram inseridos os valores de altura, peso, idade e sexo. O indivíduo em pé foi orientado para colocar suas mãos no local do eletrodo e elevar os braços à sua frente formando um ângulo de 90° entre os braços e o tronco, segundos depois o monitor do aparelho revelava os valores de percentual de gordura.

A circunferência abdominal (cm) foi obtida com uma fita métrica flexível e inelástica com extensão de 2 m, dividida em cm e subdividida em mm, procedendo à aferição no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela.

Após jejum de, no mínimo, 8 horas foram coletados cerca de 5 mL de sangue, por punção venosa, usando-se tubos de coleta à vácuo sem aditivo e com anticoagulante (ácido etilenodiaminotetracético, EDTA K3). O soro foi utilizado para dosagens de colesterol total e triglicérides. Imediatamente após a coleta, as amostras foram centrifugadas e analisadas pelo método colorimétrico enzimático (glicose-oxidase), em laboratório estruturado em campo, utilizando-se o analisador semi-automático Diaglobe CA206.

Para determinação da Hemoglobina A2, as amostras foram encaminhadas ao Laboratório de Genética Humana e Médica da UFPA para realização da Eletroforese

#### **4.5 Procedimentos de análise**

Na análise dos dados, as variáveis estudadas foram mensuradas por meio de medidas de tendência central e dispersão de acordo com os níveis gerais de HbA2 e categorizados em <2,5% baixo, 2,5-3,5% normal e >3,5% elevado.

A partir dos pontos de cortes estabelecidos, o IMC foi categorizado em sobrepeso  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ , excesso de gordura (BIA)  $\geq 25\%$  para homens e  $\geq 30\%$  para mulheres, obesidade abdominal  $> 102 \text{ cm}$  para homens e  $> 88 \text{ cm}$  para mulheres, hipercolesterolemia  $\geq 160 \text{ mg/dL}$  e hipertrigliceridemia  $\geq 150 \text{ mg/dL}$  sendo mensuradas por meio de frequências relativas para os níveis gerais de Hb A<sub>2</sub> e categorizado em <2,5% baixo para verificar variações nas prevalências entre o grupo geral e o que apresentou Hb A<sub>2</sub> baixa, assim para HbA2 entre 2,5-3,5% normal e >3,5% elevado, sendo aplicado o teste do Qui-quadrado.

Foi estimado o risco, considerando separadamente os grupos de acordo com a HbA2 baixa, normal e elevada (variável dependente) para a ocorrência de sobrepeso, excesso de gordura corporal, obesidade abdominal, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (variáveis independentes), considerando os casos positivos e os negativos. .

A análise dos dados foi processada utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) e em todos os testes foi estabelecido o nível de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

#### **4.6 Procedimentos éticos**

Este estudo atende as normatizações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisas – CONEP, presentes na resolução do CNS 196/96, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciência da Saúde da Universidade Federal do Pará no Parecer N° 008/07 CEP-ICS/UFPA.

## 5 RESULTADOS

Neste estudo foram analisados os níveis de concentração de HbA2, e correlacionado com as características de 182 indivíduos afrodescendentes das comunidades do rio Trombetas, Pará.

**Tabela 1.** Níveis de concentração de HbA2 de acordo com as morbidades de afrodescendentes da Amazônia brasileira de Oriximiná, Trombetas. Pará, Brasil, 2009.

<b>Características</b>	<b>Hb A2</b>	<b>Hb A2</b>	<b>Hb A2</b>	<b>Hb A2</b>
<b>/Hemoglobina</b>	<b>Geral</b>	<b>&lt;2,5%</b>	<b>2,5-3,5%</b>	<b>&gt;3,5%</b>
HbA2	3,3(±0,07)	2,3 (±0,12)	2,8 (±0,16)	3,8 (±0,54)
Idade (anos)	42,7(±13,4)	43,6 (±16,0)	44,1 (±14,5)	44,4(±15,2)
Sexo				
Masculino	41,7%	27,6%	50,6%	43,3%
Feminino	58,3%	72,4%	49,4%	56,7%
Peso (kg)	63,8(±14,8)	65,5(±13,1)	65,3(±11,5)	65,9(±11,7)
Altura (cm)	156,6 (±4,8)	156,1(±6,9)	159,5(±6,3)	158,0(±7,8)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 (±5,5)	26,9(±5,6)	25,6(±3,9)	25,5(±4,1)
Gordura (%)	26,9 (±9,7)	30,8(±10,2)	25,9(±8,4)	26,8(±10,3)
Cintura (cm)	85,3(±12,3)	87,5(±11,9)	84,9(±10,1)	86,1(±10,8)
Colesterol (mg/dL)	177,5(±36,9)	174,5(±54,8)	174,0(±34,9)	169,0(±34,7)
Triglicerídeos (mg/dL)	110,2 (±55,3)	113,3(±102,4)	95,5(±43,8)	129,6(±89,3)

Os resultados descrito na Tabela 1, demonstram que o nível médio de HbA2 geral na população estudada foi de 3,3 % (±0,07), com maior média de concentração 3,8 % (±0,54) quando o nível de HbA2 foi >3,5%. A amostra foi composta por 76 homens (41,7%) e 106 mulheres (58,3%).

A média de idade foi 42,7 (±13,4) anos, sendo a idade mínima de 20 e máxima de 81 anos, para os níveis de HbA2 geral. Em que os indivíduos, que apresentavam os níveis

de HbA2 >3,5%, a média de idade foi de 44,4 ( $\pm 15,2$ ) anos, mostrando que os mais velhos estavam nos níveis de HbA2 mais elevados.

Na avaliação da prevalência entre os sexos, de acordo com os níveis de concentração da HbA2, os homens 50,6% encontravam-se no nível de HbA2 entre 2,5-3,5% e a maioria das mulheres 72,4% estavam com nível de HbA2 <2,5%.

A média geral de peso de acordo com a concentração geral de HbA2 foi de 63,8 kg ( $\pm 14,8$ ), com um aumento discreto de 65,5 kg ( $\pm 13,1$ ) para 65,9 kg ( $\pm 11,7$ ) quando aumentavam os níveis de concentração da HbA2 de <2,5% a >3,5% respectivamente. A maior média de estatura 159,5 cm ( $\pm 6,3$ ), foi encontrada para concentração de HbA2 entre 2,5% e 3,5%.

Quando avaliados os perfis de indicadores para avaliação da composição corporal, de acordo com os níveis de concentração de HbA2, os resultados mostraram que as médias gerais na concentração geral de HbA2, encontravam-se classificando os indivíduos com excesso de peso, que segundo o IMC a média foi de 25,9 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 5,5$ ). Foi observado também que as maiores médias estavam no nível de concentração de HbA2 <2,5% com excesso de peso 26,9 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 5,6$ ).

De acordo com percentual de gordura corporal avaliado pelo método de BIA, em que foi medida a composição corporal, foi observado o excesso de gordura médio de 26,9 % ( $\pm 9,7$ ) para HbA2 geral, sendo que na concentração de HbA2 <2,5% encontrava-se o maior percentual de 30,8 % ( $\pm 10,2$ ).

Em relação à circunferência da cintura, no HbA2 geral a média se encontrava em 85,3 ( $\pm 12,3$ ), estando a maior média, embora abaixo do corte de avaliação de risco cardiovascular, foi de 87,5 cm ( $\pm 11,9$ ) para HbA2 <2,5%.

Os níveis lipêmicos, de acordo com a concentração geral de HbA2, mostraram as taxas de colesterol com média geral de 177,5 mg/dl ( $\pm 36,9$ ) (>160mg/dl), mas quando

avaliados de acordo com os níveis de HbA2 nota-se pelos resultados, que a média de colesterol reduz com o aumento da concentração, de 174,5 mg/dl ( $\pm 54,8$ ) para 169,0 mg/dl ( $\pm 34,7$ ), nas concentrações de HbA2  $<2,5\%$  e  $>3,5\%$  respectivamente.

Em relação as taxas de triglicérides a média para HbA2 geral na população estudada foi de 110,2 mg/dl ( $\pm 55,3$ ), sendo que as médias aumentavam de acordo com os níveis concentrações de HbA2, aumentando de 113,3 mg/dl ( $\pm 102,4$ ) na concentração de HbA2 de  $<2,5\%$  para 129,6 mg/dl ( $\pm 89,3$ ) na concentração de HbA2  $>3,5\%$ .

Foram analisados a prevalência e risco para o excesso de peso, gordura corporal e níveis lipêmicos nos afrodescendentes quando a concentração de HbA2 era  $<2,5\%$ , conforme apresenta a Tabela 2.

**Tabela 2.** Prevalência e risco do excesso de gordura corporal e lipêmico em grupos com níveis de HbA2  $<2,5\%$  (baixo) de afrodescendentes da Amazônia brasileira de Oriximiná, Trombetas. Pará, Brasil, 2009.

Morbidades /Hemoglobina	(%)	Prevalência		Risco		Valor de p
		Hb A2 Geral	Hb A2 <2,5%	Hb A2 >2,5%	Hb A2 <2,5%	
Excesso de peso - IMC		52,2	69,0	1,136	0,491	0,037
Excesso de Gordura - BIA		48,4	58,6	1,081	0,661	0,158
Obesidade abdominal - CC		28,3	35,7	1,070	0,712	0,234
Hipercolesterolemia		62,9	57,1	0,954	1,270	0,360
Hipertrigliceridemia		15,2	19,0	1,060	0,759	0,397

Na análise do nível de concentração de HbA2  $<2,5\%$ , em comparação ao HbA2 geral, observou-se uma maior prevalência de excesso de peso 69,0% , de excesso de

gordura corporal 58,6%, de obesidade abdominal 35,7% e hipertrigliceridemia 19,0% , com menor prevalência de hipercolesterolemia (Tabela 2).

Quando avaliou-se os resultados para o risco de ter essas morbidades na concentração de HbA2 <2,5%, os resultados não mostraram risco, com exceção ao risco aumentado de se ter hipercolesterolemia. Neste nível de concentração apresentou risco para sobrepeso estatisticamente significativa (*p* valor= 0,037).

Na Tabela 3 são apresentados os resultados referentes à prevalência e risco das morbidades, encontrados nos indivíduos da pesquisa na concentração de HbA2 entre 2,5 – 3,5%.

**Tabela 3.** Prevalência e risco do excesso de gordura corporal e lipêmico em grupos com níveis de HbA2 2,5-3,5% (normal) de afrodescendentes da Amazônia brasileira de Oriximiná, Trombetas. Pará, Brasil, 2009.

Morbidades /Hemoglobina	Prevalência HbA2 (%)	Prevalência		Risco		Valor de p
		HbA2 Geral	HbA2 2,5 -3,5	HbA2 <2,5 e >3,4	HbA2 2,5 – 3,5	
Excesso de peso - IMC	49,6	50,4	0,860	1,074	0,295	
Excesso de Gordura - BIA	53,7	46,3	0,846	1,084	0,266	
Obesidade abdominal - CC	74,6	25,5	0,751	1,161	0,139	
Hipercolesterolemia	32,2	67,8	1,540	0,805	0,066	
Hipertrigliceridemia	88,9	11,1	0,571	1,429	0,054	

Os resultados mostrados na Tabela 3, para avaliação de prevalência das morbidades na concentração de HbA2 entre 2,5-3,5 %, demonstram que neste nível de concentração, houve maior prevalência para excesso de peso e hipercolesterolemia, com 50,4% e 67,8%

respectivamente para cada morbidade, com as demais mostrando baixas prevalência em comparação com a concentração geral de HbA2.

Quando avaliado risco de ser acometido pelas variáveis estudadas na concentração de HbA2 entre 2,5-3,5%, foi observado ser positivo e elevado para excesso de peso, excesso de gordura, obesidade abdominal e hipertrigliceridemia, este último apresentando diferença estatisticamente significativa (p valor 0,054). Quanto à hipercolesterolemia risco reduziu neste nível.

Na Tabela 4 são apresentados os resultados referentes a prevalência e risco das morbidades encontrados nos indivíduos da pesquisa com os níveis de concentração de HbA2 >3,5%.

**Tabela 4.** Prevalência e risco do excesso de gordura corporal e lipêmico em grupos com níveis de HbA2 >3,5% (elevado) de afrodescendentes da Amazônia brasileira de Oriximiná, Trombetas. Pará, Brasil, 2009.

Morbidades /Hemoglobina	(%)	Prevalência		Risco		Valor de p*
		HbA2 Geral	HbA2 >3,5	HbA2 <3,5	HbA2 >3,5	
Excesso de peso – IMC		52,2	43,3	0,932	1,428	0,194
Excesso de Gordura - BIA		48,4	46,7	0,987	1,070	0,500
Obesidade abdominal - CC		28,3	33,3	1,051	0,791	0,323
Hipercolesterolemia		62,9	7,46	0,883	1,863	0,093
Hipertrigliceridemia		15,2	28,6	1,237	0,446	0,068

Quando foi avaliado a prevalência de morbidades para concentrações de HbA2 >3,5%, na população de afrodescendentes estudada, observou-se que para o excesso de peso, excesso de gordura abdominal e hipercolesterolemia as prevalências mostraram-se

menores quando comparada a concentração geral de HbA2, no entanto em relação a obesidade abdominal (CC) e hipertrigliceridemia as prevalências foram maiores para o corte analisado de HbA2.

Quanto ao risco das morbidades estudadas, os resultados mostraram-se aumentados para excesso de peso, gordura corporal e hipercolesterolemia e menores para obesidade abdominal e hipertrigliceridemia, sem diferenças estatísticas significantes.

## 6 DISCUSSÃO

As hemoglobinopatias têm sido muito estudadas no Brasil quanto à distribuição e prevalência em diferentes regiões e grupos étnicos, valendo-se, para esse propósito, das mais variadas populações e técnicas analíticas e frequentemente coletas em bancos de sangue (LISOT, SILLA, 2004).

O presente estudo procurou associar o risco de excesso de peso, gordura corporal e dislipidemia com os níveis de concentração de HbA2 encontrados em afrodescendentes da Amazônia brasileira, no qual foi encontrado um nível médio de 3,3% (+/- 0,07) de concentração de HbA2 na amostra total. Quando esta média foi distribuída nos níveis de HbA2 <2,5%; 2,5-3,5% e >3,5% a média aumentava quando o nível de concentração era maior de 3,5%, sugerindo que essa população apresenta anemia decorrente de anormalidades envolvendo a própria hemoglobina ou a sua produção, como exemplo as hemoglobinopatias, dentre elas as variantes e talassemias.

No presente estudo a média foi de 3,8% quando se correlacionou com níveis de A2 maior ou igual de 3,5%, apresentou resultado semelhante a Cardoso (2009), quando estudou a mesma população do presente estudo, com o objetivo de investigar a prevalência de hemoglobinopatias hereditárias – talassemias do tipo alfa e do tipo beta em afrodescendentes, em uma amostra de pacientes com anemia falciforme da população do estado do Pará, quando foram observados em 55 indivíduos, com níveis de HbA2 entre 3,8 e 6,2% com uma frequência global de 9,20% da amostra de 598 indivíduos, sendo que os níveis de A2 menores ou iguais de 3,7% são considerados limites para triagem dos parâmetros hematológicos das talassemias.

Em um estudo realizado por Chrysohoou et al. (2004) para avaliar os níveis lipêmicos com as doenças cardiovasculares e a presença de anemias hemolíticas

envolvendo adultos jovens na Grécia, foi encontrado uma concentração de hemoglobina A2 eletroforética superior a 3,5%, todos diagnosticados portadores de beta talassemia.

Melo-Reis et al (2006), avaliando 214 estudantes universitários hígidos de Goiás, observou valores para hemoglobina A2, que variaram de 2,4 a 3,8% com média de 3,0 %. Este valor está coincidente com a média dos valores recomendados por Naoum e Naoum (2004) e com o presente estudo.

A média de idade deste estudo quando analisado para HbA2 geral foi de 42,7 ( $\pm 13,4$ ) anos, com idades aumentadas quando a concentração de HbA2 era maior de 3,5% chegando a 44,4 ( $\pm 15,2$ ) anos, corroborando com estudo de Takahashi (2008), em que o objetivo foi investigar a prevalência da talassemia alfa em uma população semi-isolada remanescente de quilombo do Baixo Amazonas, no município de Santarém e comparar com outros grupos anteriormente investigados, esse analisou parâmetros hematológicos em 116 amostras e chamou de grupo 1 para aqueles que apresentaram microcitose e de grupo 2 para os sem alteração, a média de idade foi de 44 anos e 42,5 anos respectivamente.

Em outro estudo de Chrysohoou et al. (2004) com jovens adultos na Grécia, já citado anteriormente, a idade de seus participantes variou de 18 a 42 anos para o homens e de 18 a 46 anos para as mulheres, com a média de 25 anos para os homens e 26 anos para as mulheres, sendo diferente do presente estudo.

No diagnóstico do estado nutricional da população estudada, o excesso de peso, o percentual de gordura corporal e circunferência da cintura, foram maiores, quando a concentração de HbA2 era  $< 2,5\%$ . Neste mesmo nível o percentual de mulheres foi de 72,4%, sugerindo que por esse motivo houve as maiores taxas desses indicadores, como aponta na literatura que as mulheres apresentam maiores percentuais de adiposidade corporal associado a vários motivos.

Sugeri que o aumento de sobrepeso pode ser crescente no sexo feminino, especialmente no período da menopausa, em decorrência de fatores como a predisposição genética e maus hábitos alimentares associados ao sedentarismo, assim como, a maior chance das mulheres apresentarem sobrepeso ou obesidade justifica-se pelo fato de elas mostrarem diferenças na ingestão alimentar, maior acúmulo de gordura visceral e acumularem mais gorduras subcutâneas do que os homens.

Crevelaro (2009) estudando os níveis de sobrepeso e obesidade em quilombolas da Mata Atlântica em São Paulo, concluiu que há evidências na população estudada que estejam atravessando um processo de transição nutricional, sendo que o seguimento mais atingido dentre os adultos é o feminino.

Na análise dos riscos associados ao sobrepeso e a obesidade, Angeli (2008) estudando populações afrodescendentes do Vale do Ribeira em São Paulo, também encontrou uma maior frequência de indivíduos com sobrepeso e obesidade entre as mulheres (52% e 17,5% respectivamente) do que entre os homens (17,5% e 2,75% respectivamente), achando que provavelmente a diferença em relação ao grau de atividade física é maior no grupo dos homens.

Outros estudos realizados nos últimos anos vêm mostrando prevalências de obesidade e sobrepeso expressivas na população negra, o que se apresenta como fator de risco para agravos tais como hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes tipo II (SHAI, JIANG et al., 2006). Assim como o sobrepeso, obesidade, dislipidemia, intolerância à glicose e hipertensão possuem relação com o aumento da idade e o sexo feminino, as doenças cardiovasculares podem atingir este segmento a partir da quinta década de vida (GUERRERO, 2010).

Quanto aos níveis lipêmicos em comparação ao HbA2 geral, foi encontrado que, o colesterol diminuía e o triglicérideo aumentava, na medida em que os níveis de HbA2

aumentavam , sendo que o triglicerídeo foi menor no nível de HbA2 entre 2,5 e 3,5%. Estes resultados concordam com achados na literatura de padrão lipídicos alterados, em pacientes com talassemia.

Neste enfoque Naoum (2005) e Rahimi et al. (2006), destacaram a relação de alguns tipos de anemias e o perfil lipídico, com destaque aos baixos valores plasmáticos de colesterol total e frações, possivelmente pela presença de lesões hepáticas, que por sua vez levam a redução da produção endógena e maior utilização deste composto para formação de membranas, hemodiluição pelo aumento do volume plasmático, secundário aos baixos valores de hematócrito e hemoglobina e a maior suscetibilidade de oxidação da fração de LDL em decorrência da sobrecarga de ferro.

Patne (2011), estudando pacientes com b-talassemia maior, observou baixo colesterol total sérico e frações, com elevação de triglicérides, em comparação com indivíduos controle e justifica estas alterações provavelmente devido à biossíntese hepática diminuída na anemia e sobrecarga de ferro, e uma atividade lipolítica extra-hepática reduzida poderia explicar o aumento na circulação de triglicerídeos.

Especialmente nas talassemias já foram encontradas alterações do perfil lipêmicos nos pacientes. Chrysohoou et al. (2004) ao avaliarem os níveis de lipídios e lipoproteínas em uma amostra de 192 homens e mulheres adultos com beta talassemia maior e com doenças cardiovasculares, mostrou em seus resultados que a média total de colesterol variou dentro dos valores normais (<200 mg/dl), com nenhum dos participantes apresentando níveis de colesterol acima de 240 mg/dl (diagnóstico de hipercolesterolemia), assim como a média de triglicérides também foi baixa, sendo apenas 11% dos homens e 17% das mulheres, que apresentaram triglicérides níveis superiores a 150 mg/dl, nesse estudo também nenhum dos lipídios no sangue ou lipoproteínas investigados foi associado com os níveis de hemoglobina. No presente estudo, os níveis de triglicerídeos também

mostraram que os valores médios ficaram abaixo de 150 mg/dl, no entanto ao fazer a associação com os níveis de HbA2 entre 2,5 e 3,5% foi significativo ( $p 0,03\%$ ) para desenvolver hipertrigliceridemia.

Silva (2013) realizou um estudo com a mesma população da presente pesquisa, com o objetivo de conhecer os fatores de risco para doenças cardiovasculares, encontrou uma prevalência de excesso de peso de 48,3%, hipercolesterolemia de 29,0% e hipertrigliceridemia 15,3%. O excesso de peso foi relacionado com o possível desenvolvimento de hipercolesterolemia (28,6%), hipertrigliceridemia (23,1%).

Menezes (2010) ao descrever concentrações de colesterol total e frações (HDL-C e LDL-C) encontrou valores menores que as encontradas no grupo controle, sendo os dados concordantes com estudos anteriores realizados em pacientes HbSS. As diferenças encontradas e relativas ao metabolismo dos lipídios reforçou a hipótese da participação do colesterol HDL e moléculas associadas na resposta antiinflamatória, antioxidante, anticoagulante e pró-fibrinolítica. Como apresentados em trabalhos anteriores a fisiopatologia de hipocolesterolemia é obscura nestas desordens hematológicas, em que a anemia é uma característica comum.

A análise das hemoglobinas constitui importante método diagnóstico para estudo das anemias hemolíticas e talassemias. Sabemos que as talassemias são responsáveis por perturbações médicas, sociais e econômicas em diversas regiões, sendo a biologia molecular uma área da ciência que tem ajudado a elucidar a patofisiologia destas síndromes, que tem permitido estabelecer diagnósticos cada vez mais precoces. Além de desenvolverem patologias muitas vezes severas, as talassemias também se caracterizam por graus variados de anemia, o que por si só já resulta em agravos clínicos muitas vezes severos, nos portadores (PRICE, SCHRIER, 2008).

Os sintomas possíveis, além de uma anemia crônica, as hemoglobinopatias podem levar a disfunções no baço, queda de imunidade, deficiência no crescimento, alterações cardiovasculares, ósseas, renais, oftalmológicas, além do risco de sofrer acidente vascular cerebral (AVC), causando sequelas motoras e do desenvolvimento. A relação das hemoglobinopatias e as alterações cardiovasculares e AVC, levam ao levantamento de questões sobre a relação dessa doença e o aparecimento de fatores de risco relacionados como excesso de gordura corporal e níveis lipêmicos.

## 7 CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu chegar-se às seguintes conclusões:

- Ao associar os níveis de concentração de HbA2 com as variáveis do estudo houve maiores prevalências de morbidades no nível de concentração da hemoglobina < 2,5%;
- Há indicativo de fatores de agravamento para o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, pelo excesso de peso e hipertrigliceridemia;
- Os níveis maiores de HbA2 demonstraram ser fator de proteção para hipercolesterolemia;
- O estudo sugere mais investigação quanto a influência dos níveis de HbA2, obesidade e prevenção de doenças cardiovasculares, como contribuição na estruturação de programas de saúde para população negra, especificamente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACEDO, M. J. et al. Programa comunitário de hemoglobinopatias: abordagem populacional a partir de doadores de sangue de Bragança Paulista, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 6, p. 1799-1802, dez. 2002.

ADEKILE, A. D.; HUISMAN, T. H. J. HbF in sickle cell anemia. **Experientia**, v. 49, p. 16-27, 1993.

AIGNER, C. P.; SANDRINI, F.; DUARTE, E. G; ANDRADE, M. P.; LARGURA, M. A.; LARGURA, A. Estudo do perfil de hemoglobinas em 9.189 testes realizados no Álvaro Centro de Análises e Pesquisas Clínicas. **RBAC**, v. 38(2): 107-109, 2006.

AMERICAN HEART ASSOCIATION (A.H.A). Risk factors and coronary heart disease. [texto on line] 2001.  
Disponível<[http://www.americanheart.org/Heart\\_and\\_Stroke\\_A\\_Z\\_Guide/riskfact.html](http://www.americanheart.org/Heart_and_Stroke_A_Z_Guide/riskfact.html)>  
acesso em JAN/ 2013.

ANGELI, C. B. **Susceptibilidade genética e outros fatores de risco associados ao sobrepeso e à obesidade em populações afro-descendentes do Vale do Ribeira- SP.** Tese (Doutorado) = IB/Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

ASSIS, E.S. **Estudo das síndromes falcêmicas em comunidade quilombola.** Dissertação (Mestrado ). – Universidade Tiradentes Aracaju-Sergipe, 2010.

ARMAGANIJAN, D.; BATLOUNI, M. Impacto dos fatores de risco tradicionais. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.** 10: 686-93; 2000.

BAIN, B. J. **Haemoglobinopathy Diagnosis.** Oxford: BlackwellPublishing, ed.1. 2001.

BATISTA FILHO, M.; BATISTA, L.V. Transição alimentar/ nutricional ou mutação antropológica? **Cienc. Cult.** v. 62, n. 4, São Paulo, Out. 2010.

BAYNES, J.W.; DOMINICZAK, M.H. **Bioquímica médica**; [tradução de Bárbara de Alencar Leão Martins... et al.] – Rio de Janeiro: 2 ed. Elsevier, 2007.

BERTONCIN, C.; CIACO, D. C. A. S.; RÉ, A. L.; SIQUEIRA, E. E. Incidência de Talassemia Minor em Estudantes. **Pensamento Plural: Revista Científica da UNIFAE**, São João da Boa Vista, v.4, n.2, 2010.

BEZERRA, T. M.; ANDRADE S.R. Investigação sobre a prevalência de hemoglobinas anormais entre doadores de sangue. **Ver Bras Anal Clin**. 23:117-8. 1991.

BRASIL, Ministério da Saúde. PORTARIA GM No 1018 Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o **Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias**, 2005.

CANÇADO, R. D. Talassemias alfa. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. v. 28, n. 2, São José do Rio Preto. Abr./Jun, 2006.

CAO, A.; MOI, P. Regulation of the globin genes. **Pediatr Res.**, v. 51, n. 4, p. 415-21, 2002.

CARDOSO, G. L. **Investigação molecular da talassemia alfa e talassemia beta em populações do estado do Pará: afrodescendentes de Trombetas e Saracura e pacientes com Anemia falciforme**. Tese de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular. UFPA. Belém, 2009.

CASTILHO,E. M.;NAOUM,P.C.; GRACIANO,R.A. & SILVA,R.A. Prevalência de Talassemia alfa em pacientes com anemia e em pessoas sem anemia. **Rev. Bras. Pat. Clín**. 23 (5):131-34. 1987

CHRYSOHOOU, C.; PANAGIOTAKOS, D.B.; PITSAVOS, C. KOSMA, K.; BARBETSEAS, J.; KARAGIORGA, M.; LADIS, I.; STEFANADIS, C. The associations between smoking, physical activity, dietary habits and plasma homocysteine levels in

cardiovascular disease-free people: **The 'ATTICA' study**. *Vascular Medicine*, v. 9, n. 2, p. 117-123, 2004.

CREVELARO, M A. **Transição Nutricional em Populações Quilombolas da Mata Atlântica:Correlação entre níveis de Sobrepeso e Obesidade e Indicadores Sócio econômicos/Demográficos em oito comunidades do Vale do Ribeira**, São Paulo, Brasil, Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, 2009.

DACIE, J. V.; LEMIS, S.M. **Practical Haematology**. ed 8. Churchill Livingstone. London. 609 p.1995

FRENETTE, P. S.; ATWEH, G. F. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest*. v.117, n.4, p.850-8, 2007.

GALLO DA ROCHA, H. H. Gravidez e anemia falciforme. *ARS Curandi*. 33:30-31. 2000;

GUERRERO, A. F. H. **Situação Nutricional de Populações Remanescentes de Quilombos do Município de Santarém, Pará- Brasil**. Tese de Doutorado – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2010.

HERNÁNDEZ, A. E.; ALONSO, A. T. V.; ALONSO, J. E. L.; SANZ, E.; SANZ, J. J. C.; MUNÓZ. S. L. Dislipidemias y riesgo cardiovascular en la población adulta de Castilla y León. *Gaceta Sanitaria*, v 24(4): 282-287, 2010.

INSTITUTO DE ANÁLISES CLÍNICAS DE SANTOS (IACS): **Boletim Informativo nº 107**. São Paulo, 2000.

KIEFER, C. M.; HOU, C.; LITTLE, J. A.; DEAN, A. Epigenetics of beta-globin gene regulation. *Mutat Res.*, v.1, n. 647, p. 68-76, 2008;

LEONELI, G. G; MELO, S. M. A.; ZAGO, M. A. et al. HB D Los Angeles in a Brazilian family. *Rev Bras Hematol Hemoter*; 23(3):142-145. 2001.

LISOT, C. L. A; SILLA, L. M. R. Triagem de hemoglobinopatias em doadores de sangue de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil: prevalência em área de colonização italiana. **Cad. Saúde Pública**, v. 20, n. 6, Rio de Janeiro, RJ. 2004.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign, Human Kinetics; 1988.

MARINHO, H. M. **Hematologia**. São Paulo, Sarvier, 1984.

MELO-REIS, P. R. Avaliação da prevalência de Hemoglobinopatias e talassemias em Goiás. Métodos de Identificação Laboratorial e distribuição geográfica. Goiânia, 2004. Tese de Mestrado – Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, Universidade Católica de Goiás, 2004.

MELO-REIS, P.R; DINIZ-FILHO, J.A.F; DIAS-PENNA, K.G.B; MESQUITA, M.M.; COSTA, S.H.N.C; CASTRO, F.S.; TERNES, Y.M.F.; MASCARENHAS, C.C. & CHEN, L.C. Avaliação dos níveis das hemoglobinas A2 e Fetal dosadas por HPLC em estudantes hígidos da Universidade Católica de Goiás. **RBAC**, vol. 38(4): 231-233, 2006.

MENEZES, J. F. **Estudo de polimorfismos em genes de moléculas associadas ao estresse oxidativo na doença falciforme: associação com dados hematológicos, bioquímicos fenotípicos**. Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz Salvador-Bahia- 2010.

MESQUITA, M.M. **Avaliação da prevalência de talassemia alfa em uma população com anemia microcítica e hipocrômica**. Dissertação de Mestrado. Universidade Católica de Goiás. Goiás, Dez. 2006.

MODELL, B. A; DARLISON, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. **Bulletin of the World Health Organization**. 86:480–487. 2008.

MOREIRA, H. W.; NAOUM, P. C.; FERREIRA, R. R. et al. Distribuição dos fenótipos das hemoglobinas no Vale da Ribeira, São Paulo. **Rev. Bras. Pat. Clin.**, v. 25, n. 3, p.76-79, 1989.

NAOUM, P. C. **Diagnóstico das Hemoglobinopatias**. Editora Sarvier, São Paulo, 1987.

\_\_\_\_\_. **Hemoglobinopatias e talassemias**. São Paulo: Editora Sarvier, 1997.

\_\_\_\_\_. **Eletroforese, técnicas e diagnósticos**. ed. 2. São Paulo: Editora Santos, 1999.

NAOUM, F. A. Alterações do perfil lipídico nas anemias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 27, n. 3, São José do Rio Preto, Jul/Set. 2005.

NAOUM, P. C.; DOMINGOS, C. R. B. Doença falciforme no Brasil. Origem, genótipos, haplótipos e distribuição geográfica. **Jornal Brasileiro de Patologia**, v. 33, n. 3, p. 145-153, 1997.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F.A. **Doença das Células Falciformes**. São Paulo: Sarvier. 2004.

\_\_\_\_\_. **Hematologia laboratorial: Eritrócitos**. ed. 1, São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia, v. 1. 110 p. 2005.

NETO, G. C. G, PITOMBEIRA, M. S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, Rio de Janeiro**, v. 39, n. 1, p. 51-56, 2003.

OLD, J. M. Screening and genetic diagnosis of haemoglobinopathies. **Scand J Clin Lab Invest.**, v. 67, n.1, p.71-86, 2007;

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação: relatório mundial**. Brasília, 2003. OMS, 2003

PACE, B.; ZEIN, S. Understanding mechanisms of gamma-globin gene regulation to develop strategies for pharmacological fetal hemoglobin induction. **Dev Dyn.** v. 235, n. 7, p. 1727-1737, 2006.

PATNE, A.B; HISALKAR, P.J.; GAIKWAD, S.B. Anormalidades lipídicas em pacientes de talassemia BETA MAJOR-AB isalkar1, SB Gaikwad2 1Dept of Biochemistry, **ACPM Medical College & Hospital**, Dhule2 Dept of Biochemistry, Government Medical College Aurangabad. 2011.

PRICE, E.A; SCHRIER, S.L. Hemoglobinopathies and hemolytic anemias. **ACP Medicine.** Canadá, 2008.

POPKIN, B. M. The nutrition transition and obesity in the developing world. **Journal of Nutrition**, 131:871-873. 2001.

RAHIMI, Z. et al. Plasma lipids in Iranians with sickle cell disease: hypocholesterolemia in sickle cell anemia and increase of HDL-cholesterol in sickle cell trait. **Clin. Chim. Acta**, v. 365 p. 217-220, 2006.

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. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 19(4):1.195-1.199). 2003.

RIBEIRO, V. S.; ARAÚJO, J. T. Hemoglobina H. Identificação Laboratorial. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. USP**, 47 (4): 176-79. 1992.

SANTOS, N. J. G. **Avaliação de marcadores associados à síntese de hemoglobina fetal em indivíduos com anemia falciforme e persistência hereditária da hemoglobina fetal.** Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Fundação Oswaldo. Cruz. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2011.

SILVA, E. M. **Fatores de risco cardiovasculares na população quilombola de Trombetas no Pará.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Faculdade de Nutrição (FANUT). Belém, 2013.

SILVA, P. H.; HASHIMOTO, Y. **Interpretação Laboratorial do Eritrograma.** Lovise. São Paulo, SP. 197 p. 1999.

SONATI, M. F., FARAHA, S. B.; RAMALHO, A. S.; COSTA, F. F. High Prevalence of alpha – thalassemia in a Black population of Brazil. **Hemoglobin** 1S: 309-311. 1991.

SONATI, M. F.; COSTA, F. F. **Talassemias alfa.** In: \_\_\_\_\_ **Tratado de Clínica Médica.** Lopes AC. Ed Roca, p1.932-1.938. 2006.

\_\_\_\_\_. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. **Jornal de Pediatria** - v. 84, n. 4 (Supl), 2008.

STAMATOYANNOPOULOS, G. et al. **The molecular basis of blood diseases,** W.B. Saunders, ed. 2. 1994.

TAKAHASHI, S. Y. L. **Prevalência da Talassemia alfa numa população semi-isolada remanescente de quilombo do baixo Amazonas no município de Santarém, e comparar com outros grupos anteriormente investigados.** Dissertação de mestrado do Programa de Pós –graduação em Genética e Biologia Molecular. UFPA. Belém, 2008.

TELEN, M. J. O eritrócito maduro. In: LEE, G. R.; BITHELL, T. C.; FOERSTER, J.; ATHENS, J. W.; LUKENS, J. N. (eds). **Wintrobe Hematologia Clínica.** São Paulo: Manole, v.1, 1998.

THEIN, S. L.  $\beta$ -thalassaemia prototype of a single gene disorder with multiple phenotypes, **Int J Hematol.** 76: 96-104, 2002.

TORRES, F. R.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Hemoglobinas humanas – hipótese Malária ou efeito materno? **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia.** São Paulo, v. 27, n. 1, p. 53-60, 2005.

WAGNER, S. C. et al. Prevalência de talassemia e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não-ferropênica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 1, n. 27, jan./mar. 2005.

WATANABE, A. PIANOVSKI, M., M. A. D. "Prevalência da hemoglobina S no Estado do Paraná, Brasil, obtida pela triagem neonatal." **Cad. Saúde Pública**. 24(5): 993-1000. 2008.

WEATHERALL, D.J.; PROVAN, A.B. **Red cells In: inherited anaemias**. Lancet. v. 355, p. 1169-1175, 2000.

WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem, **Bulletin World Health Organ**. 79: 704-712. 2001.

WHO. Working Group – **Hereditary anemias: genetics basis, clinical features, diagnosis and treatment**. *Bull WHO*, v. 60, p. 643-60, 1982.

WHO – World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Organization; 1998.

ZAGO, M. **Anemia falciforme e doenças falciformes**. In: HAMANN E; TAUIL P. (Org.). Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população afro-descendente. Brasília: Ministério da Saúde; p. 13-35. 2001.

ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P; PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 1081p. 2004.

<http://www.ebah.com.br/search?>

[start=200&q=alkanethiolate+gold+cluster+molecules+ufsm+qu%C3%ADmica](http://www.ebah.com.br/search?start=200&q=alkanethiolate+gold+cluster+molecules+ufsm+qu%C3%ADmica)