

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, NATURAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS NATURAIS-BIOLOGIA

**TRIAGEM DE HbS NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL NOSSA
SENHORA DAS MERCÊS PINHEIRO-MA E DOS PACIENTES
ATENDIDOS NO HEMOMAR.**

Carla Cristina Gomes de Abreu

Pinheiro – MA

2017

CARLA CRISTINA GOMES DE ABREU

**TRIAGEM DE HbS NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL NOSSA
SENHORA DAS MERCÊS PINHEIRO-MA E DOS PACIENTES
ATENDIDOS NO HEMOMAR.**

Monografia apresentada à Coordenação de Ciências Naturais da Universidade Federal do Maranhão – Campus Pinheiro como pré-requisito para a obtenção do grau de Licenciatura Plena em Ciências Naturais com habilitação em Biologia.

Orientadora: Elisangela Sousa de Araújo

Pinheiro – MA

2017

GOMES DE ABREU, Carla Cristina.

FREQUÊNCIA ALÉLICA DE HbS EM DOADORES DE SANGUE DO
HEMOCENTRO REGIONAL DE PINHEIRO E PACIENTES ATENDIDOS NO
HEMOMAR -MA / Carla Cristina GOMES DE ABREU. - 2017.

58 f.

Orientador(a): Elisangela SOUSA DE ARAÚJO.

Monografia (Graduação) - Curso de Ciências Naturais -
Biologia, Universidade Federal do Maranhão, Pinheiro - MA,
2017.

1. Doença falciforme. 2. Hemocentro. 3.
Hemoglobinopatias. 4. Triagem neonatal. I. SOUSA DE
ARAÚJO, Elisangela. II. Título.

CARLA CRISTINA GOMES DE ABREU

**TRIAGEM DE HbS NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL NOSSA
SENHORA DAS MERCÊS PINHEIRO-MA E DOS PACIENTES
ATENDIDOS NO HEMOMAR.**

Monografia apresentada à Coordenação de Ciências Naturais da Universidade Federal do Maranhão – Campus Pinheiro como pré-requisito para a obtenção do grau de Licenciatura Plena em Ciências Naturais com habilitação em Biologia.

Orientadora: Elisangela Sousa de Araújo

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.ª. Dra Elisangela Sousa de Araujo.(Orientadora)
(Coordenação de Ciências Naturais-Biologia, UFMA-Campus Pinheiro)

Prof.ª. Dra Débora Batista Pinheiro Sousa
Coordenação de Medicina, UFMA-Campus Pinheiro.

Prof.ª. Msc. Maria dos Remédios
Coordenação Enfermagem, UFMA-Campus Pinheiro.

*Em especial à minha avó, minha mãe, meu namorado
e amigos pelo apoio recebido durante a elaboração
deste trabalho.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela força diária que me foi concedida durante a construção deste trabalho.

À minha família, em especial a minha avó Maria Do Nazaré, pelo apoio, pelos conselhos e por toda ajuda concedida por toda essa estrada obrigada por tudo, à minha mãe Maria José que mesmo distante sempre esteve ao meu lado me dando forças para concluir a minha graduação. Às minhas madrinhas Catarina Sena e Rafisa Goulart que em momentos difíceis pude contar com o apoio e paciência. Ao meu pai Raimundo Abreu.

À minha orientadora Elisangela Araújo, um exemplo de professora, obrigada pela maravilhosa orientação neste trabalho compartilhando conhecimentos, pelas palavras de força, apoio moral e por poder sempre ter o prazer de desfrutar de sua amizade.

Ao Hemomar e ao Hospital Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês por terem cedido dados cruciais para esta pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro concedido durante minha formação e obriga pela experiência em sala de aula proporcionada através do Programa Institucional de Bolsa de Iniciação à Docência - PIBID

Ao meu namorado e companheiro Paulo Victor, por me apoiar sempre e que em horas difíceis esteve sempre ao meu lado.

Aos meus amigos Paula Oliveira, Bianca Cardoso, Bianca Ingrid, Dayná, João Paulo, Carlos Henrique, Cláudio França, Victor Rafael, que sempre me incentivaram no decorrer do curso e que pude compartilhar momentos inesquecíveis.

Aos que direta ou indiretamente contribuíram para a construção deste trabalho.

ABREU, CARLA CRISTINA GOMES. **TRIAGEM DE HbS NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL NOSSA SENHORA DAS MERCÊS PINHEIRO-MA E DOS PACIENTES ATENDIDOS NO HEMOMAR -MA. 2017, 58F.** Monografia de Conclusão de Curso de Licenciatura Plena em Ciências Naturais-Biologia, UFMA, campus Pinheiro.

RESUMO

A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária de caráter genético transmitida de pai para filho, sendo considerada a doença genética de maior incidência mundial. Estimativas indicam que em torno de 5 a 6% da população carregam o gene da hemoglobina S (Hb S), tendo maior incidência em pessoas negras. No Brasil, a anemia falciforme é questão de saúde pública, com importância epidemiológica em virtude da prevalência, caracteriza-se como quadros hemolíticos hereditários que evoluem cronicamente, causando danos físicos e emocionais às pessoas acometidas. O diagnóstico precoce da anemia falciforme é importante para que o paciente tenha uma melhor qualidade de vida, diagnóstico esse que pode ser feito por meio do PNTN- Programa Nacional de Triagem Neonatal ou pelos hemocentros, órgão responsável pela captação e triagem de sangue dos doadores. Nesse, nesse sentido, essa pesquisa teve como objetivo analisar a frequência alélica dos alelos Hb S identificadas em resultados de exames neonatais do Hospital Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês e dos pacientes atendidos no Hemocentro – São Luís no período de 2013 a 2015. Foi realizada pesquisa bibliográfica utilizando as bases SCIELO e MEDLINE, através do Portal Periódicos Capes e análise dos dados cedidos pela Maternidade e Hemomar. Entre os anos de 2009 a 2014 foram 9.501 RN que realizaram o teste neonatal, destes 2.231 resultados do exame nunca foram recolhidos pelos responsáveis na maternidade, ou seja 23% do total. Constatou-se que dentro desse universo de 23% foram identificados 68 casos de traços falcêmicos. No entanto, se essa amostragem correspondesse ao total, poderiam ser 13% dos nascimentos com traço falciforme na região de Pinheiro, um dado que requer atenção, pois, está acima do que alerta a literatura. No hemocentro foram analisados os números de atendimentos no período de 2013 a 2015 foram atendidos um total de 2.520 pessoas por conta de crises comuns em doentes falciforme, sendo que 19,04% eram novos pacientes e 80,96% eram pacientes reincidentes, que retornaram ao hemocentro devido às crises falcêmicas. Os estudos ressaltam a importância a disseminação de informações sobre a importância da triagem neonatal, aconselhamento genético além de criação de políticas públicas que possam tratar as doenças negligenciadas como as hemoglobinopatias como caso de saúde pública, de forma que possa minimizar a incidência na população.

Palavras-chave: Hemoglobinopatias. Doença falciforme. Triagem neonatal. Hemocentro.

ABREU, CARLA CRISTINA GOMES. HbS HOSPITAL IN THE HOSPITAL MATERNO INFANTIL OUR LADY OF MERCES-PINHEIRO-MA AND THE PATIENTS SERVED AT HEMOMAR 2017, 58F. Monografia de Conclusão de Curso de Licenciatura Plena em Ciências Naturais-Biologia, UFMA, campus Pinheiro.

ABSTRACT

Sickle-cell anemia (Sickle-cell anemia) is an inherited genetic disease transmitted from father to son, being considered the genetic disease with the highest incidence worldwide. Estimates indicate that around 5-6% of the population carry the hemoglobin S (Hb S) gene, with a higher incidence in black people. In Brazil, sickle-cell anemia is a public health issue, with epidemiological importance due to prevalence. It is characterized as hereditary hemolytic conditions that evolve chronically, causing physical and emotional damage to people affected. The early diagnosis of sickle cell anemia is important for the patient to have a better quality of life, a diagnosis that can be made through the PNTN - National Neonatal Screening Program or through blood banks, the body responsible for donor blood collection and screening. In this sense, this research aimed to analyze the allelic frequency of the HbS alleles identified in the results of neonatal exams of the Hospital Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês and the patients attended at the Hemocentro - São Luís in the period from 2013 to 2015. Using the SCIELO and MEDLINE databases, through the Capes Periodical Portal and analysis of the data provided by Maternidade and Hemomar. Between 2009 and 2014, 9,501 newborns underwent the neonatal test, of which 2,231 test results were never collected by those responsible for maternity, or 23% of the total. It was found that within this universe of 23%, 68 cases of sickle cell traits were identified. However, if this sample corresponded to the total, it could be 13% of the sickle-shaped births in the Pinheiro region, a fact that requires attention, since it is above what the literature warns. At the hemocenter were analyzed the numbers of visits in the period from 2013 to 2015 were attended a total of 2,520 people because of crises common in sickle cell patients, 19.04% were new patients and 80.96% were recurrent patients, who returned Hemocenter due to sickle cell crisis. The studies emphasize the importance of disseminating information about the importance of neonatal screening, genetic counseling, and the creation of public policies that can treat neglected diseases such as hemoglobinopathies as a public health case, so as to.

Keywords: Hemoglobinopathies. Sickle cell disease. Neonatal screening. Blood center

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Cromossomo 11.	22
Figura 2. Distribuição de malária e das áreas de risco em todo o mundo	24
Figura 3. Regiões da África cujos negros vieram para o Brasil	26
Figura 4. Gráfico referente ao número de nascimento e testes do pezinho realizado no Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês entre os anos de 2009 e 2014.	47
Figura 5. Gráfico referente ao número de testes do pezinho e testes do pezinho esquecidos no Materno I	49
Figura 6. Gráfico referente número total de pacientes sem crise atendidos no Hemocentro na capital do estado do Maranhão entre os anos de 2013 e 2015.....	42
Figura 7. Gráfico referente número total de pacientes com crise e sem crise atendidos no Hemocentro na capital do estado do Maranhão entre os anos de 2013 e 2015.	43
Figura 8. Gráfico referente ao atendimento aos pacientes com DF por idade sem crise no hemocentro entre o ano de 2013 a 2014.	44
Figura 9. Gráfico referente ao atendimento aos pacientes com DF por idade com crise no hemocentro entre o ano de 2013 a 2014.	45

LISTA DE SIGLAS

AF- Anemia Falciforme

AIDS – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APAE – Associação de Pais e Amigos Excepcionais

APAE/SP Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DATASUS Banco de dados do Sistema Único de Saúde

DF- Doença Falciforme

DNA - Ácido Desoxirribonucléico

GAG

GTG

Hb - Hemoglobina

HB A – Hemoglobina Normal

Hb C – Hemoglobina C

Hb S - Traço falciforme

Hb M – metemoglobina

Hb E – Hemoglobina E

Hb F - Hemoglobina fetal

Hb A - Hemoglobina normal

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HPLC - Cromatografia líquida de alta performance

HTLV - Vírus linfotrópicos de células T humanas

IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IEF-Focalização isoelétrica

NUPAD-Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico

OMS – Organização mundial da Saúde

PAF- Programa de Anemia Falciforme

PCR - Reação em cadeia da polimerase

pH – Potencial Hidrogênico

PLANASHE - Plano Nacional de Sangue e Hemoderivados

PNTN - Programa Nacional de Triagem Neonatal

RNA - Ácido Ribonucleico

SARA - síndrome da angústia respiratória do adulto

SINASC Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

STA - Síndrome Torácica Aguda

SUS Sistema Único de Saúde

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	FUNDAMENTAÇÃO TEORICA	17
2.1	Hemoglobinas	17
2.2	Hemoglobinopatias	18
2.3	Anemia Falciforme	20
2.4	Origem Genética-Geográfica	23
2.5	A chegada da Anemia Falciforme no Brasil	25
2.5.1	No Maranhão	27
2.6	Diagnostico da Anemia Falciforme	28
2.6.1	Detecção Precoce.....	28
2.6.2	Detecção Tardia.....	29
2.7	Aspectos clínicos da Anemia Faciforme	31
2.7.1	Vaso oclusão.....	31
2.7.2	Sequestro esplenico	31
2.7.3	Crises aplástica	32
2.7.4	Priapismo.....	32
2.7.5	Infecções.....	33
2.7.6	Síndrome torácica aguda	33
2.7.7	Acidente vascular cerebral.....	34
2.8	TRATAMENTO	34
2.8.1	Hidroxiuréia.....	34
2.9	ACONSELHAMENTO GENÉTICO	35
3	MATERIAL E METODOS	37
3.1	LOCAL DE ESTUDO	37
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	38
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
6	REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária de caráter genético transmitida de pai para filho, sendo considerada a doença genética de maior incidência mundial (OAKIS, 2013). Esta é definida como uma situação patológica proveniente de uma deficiência na oxigenação dos tecidos, comprometendo assim a capacidade de transporte pelo sangue, de acordo com Reis (2004).

Estimativas indicam que em torno de 5 a 6% da população carregam o gene da hemoglobina S (Hb S), tendo maior incidência em pessoas negras. As regiões onde a condição de portador e doente é mais prevalente são Sudeste e Nordeste (FIGUEIREIDO, 2014). Segundo Ministério da Saúde (2013) a mutação teve origem no Continente Africano, mas que se disseminou pelo mundo através da miscigenação, está se dá quando a base nitrogenada Adenina é substituída pela Timina no gene codificante da hemoglobina, ocorrendo assim a substituição do ácido glutâmico pela valina (OAKIS, 2013).

O Brasil é um dos países que teve grande influência do tráfico de escravos entre os séculos XVI E XIX de acordo com MEIRELES, (2009), projeções indicam que em torno de seis milhões de cativos desembarcaram nos portos brasileiros. Em torno do século XVIII os portos de São Luís - MA e Belém-PA tiveram grande importância neste cenário colonial.

A AF (Anemia Falciforme) está associada a alta morbidade e mortalidade, nas crianças com menos de cinco anos de idade, a mortalidade está em torno de 25% dos casos em sua maioria por sequestro esplênico ou síndrome torácica aguda, (WATANABE, 2008). A identificação precoce da doença é de crucial importância para o bem estar do indivíduo, desta forma em 2001 o Ministério da Saúde através da Portaria de nº 822/01 incluiu no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) o diagnóstico das hemoglobinopatias, tornando-o um exame obrigatório para os recém-nascidos (RAMALHO, 2003).

No Brasil, a anemia falciforme é questão de saúde pública, com importância epidemiológica em virtude da prevalência, caracteriza-se como quadros hemolíticos hereditários que evoluem cronicamente, causando danos físicos e emocionais às pessoas acometidas (BANDEIRA, 2008).

Os estados da Bahia e Rio de Janeiro apresentam os maiores índices de anemia falciforme do país, em seguida vem o estado de Goiás, Pernambuco e Maranhão juntos (Brasil, 2015), além de serem os estados com alto grau de miscigenação. Entretanto, algumas

regiões do Estado do Maranhão como a cidade de Pinheiro apresenta uma elevada população de afrodescendentes, nesse sentido, essa pesquisa teve como objetivo analisar a frequência alélica dos alelos Hb S identificadas em resultados de exames neonatais do Hospital Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês e dos pacientes atendidos no Hemocentro – São Luís e Pinheiro.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Hemoglobinas

A hemoglobina é a principal proteína transportadora de O₂ no sangue humano ela está localizada exclusivamente nos eritrócitos. Exerce ainda funções no transporte do dióxido de carbono e na regulação de equilíbrio ácido- base (JOHN, 2010; TEIXEIRA, 2014).

Cada molécula de hemoglobina A (Hb A) normal do adulto, consiste em quatro cadeias polipeptídicas $\alpha_2 \beta_2$. Cada cadeia da hemoglobina está associada a um grupo prostético chamado heme. O grupamento heme é uma molécula de porfirina contendo um íon de ferro, que, na mioglobina e na hemoglobina, permanecem no estado ferroso, Fe²⁺. As porfirinas consistem em um anel plano, resultante da ligação de quatro núcleos pirrólicos ligados por pontes de metina, que apresentam cadeias laterais variáveis; o tipo de porfirina encontrada na hemoglobina é a protoporfirina IX. Essa rede planar de duplas ligações conjugadas absorve a luz visível e colore o heme em vermelho intenso. (HOFFBRAND, 2013; MARZZOCO, 2014; Murray, 2014).

A molécula de hemoglobina possui diâmetro de aproximadamente 5,5nm que lhe proporciona um modelo globular e um pouco achatado. O peso molecular das hemoglobinas humanas é próximo de 64.500 daltons, e com pequenas variações entre os diferentes tipos. Todas as moléculas das hemoglobinas das fases embrionárias, fetal e por-nascimento tem 574 aminoácidos, destes 282 estão na composição das duas globinas tipo alfa (141 aminoácidos por globina tipo alfa) e 292 na composição das duas globinas tipo beta (146 aminoácidos tipo beta) (NAOUM, 2009).

A hemoglobina A só é produzida nos eritrócitos após seis meses de vida e por toda a fase adulta, sendo composta por dois pares de cadeias polipeptídicas: α_2/β_2 . A proporção da distribuição das hemoglobinas nas hemácias em cada indivíduo a partir deste período fica em: Hb A = 96%-98%; HbA2 = 2,5%-3%; e Hb F = 0%-1% (NETO & PITOMBEIRA, 2003).

Nos estágios iniciais, o tetrâmero de hemoglobina Gower-1 consiste em duas cadeias ϵ (agrupamento β) e duas ζ (agrupamento α). Próximo ao início da oitava semana de gestação, as cadeias produzidas são gradualmente substituídas pela cadeia α adulta e duas

diferentes cadeias fetais designadas $G\gamma$ e $A\gamma$. As cadeias γ são diferentes somente pela presença de glicina ou alanina na posição 136, respectivamente. Durante o período de transição entre o estágio embrionário e fetal, as hemoglobinas Hb Gower 2 ($\alpha 2 \epsilon 2$) e Hb Portland ($\zeta 2 \gamma 2$) são detectadas. A HbF ($\alpha 2 \gamma 2$) torna-se a hemoglobina predominante ao longo do período fetal restante, após o nascimento, as cadeias γ são substituídas pelas cadeias β e δ . Por volta do 6º mês após o nascimento, 97 a 98% da hemoglobina é formada pelo tetrâmero $\alpha 2 \beta 2$ (HbA), enquanto a Hb F também são encontrados no sangue adulto normal, mas em pouquíssima quantidade (TORRES E BONINI-DOMINGOS, 2005).

Embora sejam mais de 1.100 mutações genéticas conhecidas que afetam a hemoglobina humana, em sua maioria estas não representam anormalidades clínicas. No entanto, as mutações nos genes que codificam as subunidades α ou β podem afetar potencialmente sua função biológica. Quando isso acontece com essa proteína denominamos essa condição de hemoglobinopatia.

Mais de 1.650 variantes dessa proteína já foram identificadas. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, cerca de 7% da população mundial é portadora de genes subjacentes a tais distúrbios (WEATHERALL & CLEGG, 2001). Abrangendo as doenças que cursam com uma alteração quantitativa da síntese de alguma globina (talassemias) e as doenças em que a síntese de uma globina estruturalmente diferente leva à formação de uma hemoglobina anormal (BAIN, 2001; GLOBIN E GENE SERVER, 2015). As hemoglobinopatias são um grave problema que muitos países em desenvolvimento possuem.

As variantes estruturais são divididas em três classes, de acordo com o fenótipo clínico: variantes que causam anemia hemolítica, como por exemplo, a hemoglobina falcêmica (Hb S) e hemoglobina C (Hb C), variantes com transporte de oxigênio alterado, tal como a metemoglobina (Hb M), e as hemoglobinas variantes com fenótipos de talassemia, como por exemplo a hemoglobina E (Hb E) (TORRES E BONINI-DOMINGOS, 2005).

2.2 Hemoglobinopatias

A pressão seletiva que as espécies sofreram e sofrem decorrente das alterações ambientais associadas à variabilidade genética e também mutações ao longo do tempo, produzem novos alelos, além da recombinação embaralhar os alelos em novas combinações. Nos humanos, outras alterações ocorreram de forma inadequada e acabaram por prejudicar

a produção de proteínas, hormônios e enzimas, tornando-os com funções anormais ou simplesmente sem funções (NAOUM, 2009). Os organismos têm uma tendência inerente a sofrer alteração de um estado hereditário para outro. Tais mudanças hereditárias são chamadas de mutações e são as principais causas das doenças hereditárias. (GRIFFITHS et al., 2002; NAOUM, 2009).

Atualmente sabe-se que há cerca de sete mil doenças hereditárias diferentes, a maioria delas raríssimas e de interesse eminentemente científico. São poucas as doenças hereditárias, mas, que atingem milhões de pessoas e que são de grande importância tanto para a ciência quanto para a saúde pública (NAOUM, 2009). As hemoglobinopatias, portanto, são um conjunto de doenças ocasionadas por defeitos na proteína hemoglobina (NAOUM, 1997).

As mutações estruturais que são ao mesmo tempo frequentes e produzem manifestações clínicas relevantes resumem-se a um pequeno número dentre as quais os exemplos mais importantes são: Hb S, Hb C, Hb D e as hemoglobinas instáveis (ZAGO, 2004). As hemoglobinas instáveis constituem um grupo de variantes genéticas da hemoglobina, nestas a mutação de aminoácidos pertencentes às globinas alfa e beta afeta a estrutura tornando assim a molécula instável. Contribuem para anemias hemolíticas crônicas em seus portadores (NAOUM, 1997).

Dentre as variações supracitadas, a Hemoglobina D apresenta a mesma mobilidade da Hb S em eletroforese de pH alcalino. É possível separá-las por eletroforese em ágar pH ácido (pH 5 a 6), e por não se insolubilizar em soluções redutoras de oxigênio. Quando associada à Hb A, a heterozigose de Hb AD o portador é totalmente assintomático, e a fração anormal da hemoglobina normal constitui entre 30 e 50% do total. A prevalência de portadores de Hb AD no Brasil é por volta de um caso para cada cinco mil pessoas analisadas. Casos de homozigoses de Hb D (Hb DD) são raríssimos, e podem estar associados a discreto grau de anemia (NAOUM, 2009). Atualmente, há dezenas de hemoglobinas variantes que migram na posição de S ou D e que foram denominados por local de origem e que são diferenciadas em eletroforeses em ágar ácido, isofocalização, HPLC, e por biologia molecular.

A hemoglobina C (Hb C) é outra variante de hemoglobina resultante de uma mutação no gene β -globínico, que codifica as cadeias β da hemoglobina, originada pela substituição do ácido glutâmico por lisina na posição 6 da β - globina, causando um leve distúrbio

hemolítico. Um indivíduo pode ser heterozigótico para a mutação (AC) quando só um dos genes globínicos está mutado ou homozigótico (Hb CC) quando os dois genes β -globínicos estão mutados. Possui prevalência entre 15% a 30% nos povos de origem africana, e sua frequência é bastante variável na população brasileira, dependendo da região analisada, sua relevância clínica é maior quando se apresenta em combinação com a Hb S dando origem a uma forma de doença falciforme (BONINI-DOMINGOS, 2003; ZAGO, 2004; COTTON et al., 1999). Das muitas doenças hereditárias da hemoglobina, destacam-se a talassemia e a doença falciforme (DF) sendo esta última a de maior impacto clínico, social e epidemiológico.

No mundo, cerca de 270 milhões de pessoas possuem genes que determinam hemoglobinas anormais e 300 a 400 mil crianças nascidas vivas apresentam anemia falciforme ou alguma forma de talassemia grave. No Brasil, a anemia falciforme é questão de saúde pública, com importância epidemiológica em virtude de sua prevalência, caracterizada por apresentar quadros hemolíticos hereditários que evoluem cronicamente, causando danos físicos e emocionais às pessoas acometidas. Os crescentes conhecimentos das propriedades estereoquímicas da hemoglobina permitiram um melhor entendimento do mecanismo molecular da falcização (BANDEIRA, 2008; ZAGO, 2004; WHO, 1983; FERREIRA, 2012).

Para a Talassemia, existem três formas do ponto de vista clínica α : traço talassêmico α (deleção de um ou dois genes α), doença da Hb H (três genes α afetados) e síndrome da hidropisia fetal (quatro genes α afetados). E as formas sintomáticas da β -talassemias classificam-se em talassemia maior (forma que se denominava anemia de Cooley), que corresponde à forma mais grave, dependente de transfusão, e a α talassemia intermediária, menos grave (CANÇADO, 2006; ZAGO, 2004).

2.3 Anemia Falciforme

A anemia falciforme foi identificada pela primeira vez em 1910 em um estudante negro de origem caribenha pelo médico James B. Herrick e o caso foi publicado no *Archives of Internal Medicine*. A partir daí essa doença passou a ser considerada uma patologia racial, a tal ponto que entre as décadas de 1920 e 1940 foi utilizada como um marcador racial de quem seria ou não negro, além das variações morfológicas como cor da pele, altura, textura do cabelo, perfil do crânio e características faciais como forma do nariz e dos lábios e cor

dos olhos. Entretanto, cada vez mais a prática contradizia a teoria, pois os ‘brancos’ que eram diagnosticados como portadores da anomalia eram de imediato suspeitos de serem negros. Isso certamente exerceu influenciou e provocou um pensamento sobre sua prevalência em população negra aqui no Brasil. (SAVITT, 1981; MACEDO, 2005; PENA, 2004; FRY, 2005).

No Brasil por volta da década de 90 quando estava sendo lançado o Programa Nacional de Direitos Humanos onde estavam inseridas atividades planejadas no interesse da “comunidade negra”, o subgrupo da saúde organizou uma mesa redonda que abordava a saúde da população negra, onde a anemia falciforme, por ser considerada a doença hereditária mais comum do Brasil ganhou visibilidade por ser e predominante nos afrodescendentes pois, o Brasil apresenta uma população com diferentes origens étnicas e com diversificados graus de miscigenação, decorrentes da imigração de indivíduos originários principalmente do continente africano. (FRY, 2005; ANVISA, 2001; MANFREDINE, 2007).

Dentro da população negra ela acomete cerca de 0,1 a 0,3%, e com perspectiva de crescimento, pois, como em nosso país há elevado grau de miscigenação. A percentagem de mortalidade entre crianças menores de cinco anos com anemia falciforme é cerca de 25 a 30%, e a maioria das mortes neste grupo é secundária a infecções fatais, sequestro esplênico ou crises aplásica (Di NUZZO e FONSECA; 2004).

A África constitui a principal hipótese de onde surgiu a anemia falciforme ou drepanocitose, advinda de mutações nas regiões banhadas pelo Mediterrâneo que atualmente encontram-se os países: Itália, Grécia, Líbano, Síria, Israel, Espanha, Argélia, Marrocos, Tunísia e Ilhas do Mediterrâneo.

Existem várias formas de apresentação clínica dos pacientes portadores de anemia falciforme, em diferentes localidades do mundo, variando de formas leves, quase assintomáticas às formas incapacitantes ou com alta taxa de mortalidade, inspirando dessa forma, inúmeras pesquisas. A principal causa da doença é uma mutação pontual no gene beta da globina, em que há a substituição de uma base nitrogenada do códon GAG para GTG, resultando na troca do ácido glutâmico (Glu) pela valina (Val) na posição número 6 (seis) do gene no cromossomo 11 (Figura 01). Essa substituição origina uma molécula de

hemoglobina anormal denominada hemoglobina S (Hb S), ao invés da hemoglobina normal chamada de hemoglobina A (Hb A) (MANFREDINE, 2007; ZAGO, 2007).

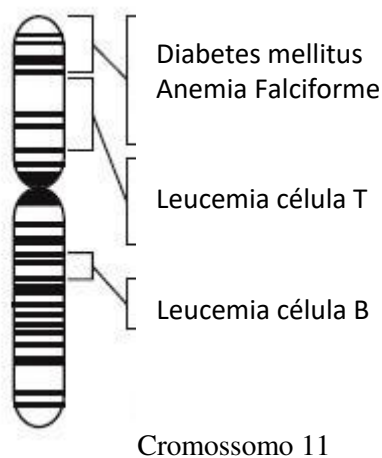


Figura 1. **Cromossomo 11.** Fonte:

Essa mutação na molécula do DNA provavelmente deve ter ocorrido há milhares de anos na globina beta causando a troca de um aminoácido nessa proteína. Dessa anormalidade molecular ocorrem as manifestações clínicas das doenças falciformes, pois estão ligadas diretamente à estrutura da hemoglobina S (Hb S).

Não se sabe de fato qual foi o motivo que provocou a mutação do DNA que transformou a Hb A em Hb S. O que se supõe é que essa mutação possa ter ocorrido entre 100 mil e 50 mil anos atrás, numa fase em que nosso ancestral *Homo heidelbergensis* estava se transformando evolutivamente para *Homo neanderthalis*, ou então na fase que o último estava evoluindo para *Homo sapiens*. (NAOUM, 1984; NAOUM, 2009).

A proteína mutante hemoglobina S, cuja principal característica é a de sofrer polimerização sob baixas tensões de oxigênio, ocorre dentro dos eritrócitos, deformando-os, fazendo com que os mesmos assumam forma de foice, uma das suas principais características. A hemoglobina mutante ($\alpha_2/\beta S_2$) possui propriedades físico-químicas bastante diferentes da hemoglobina normal devido à perda de duas cargas elétricas por molécula de hemoglobina (devido à substituição do ácido glutâmico) (ZANETTE, 2007; NETO, 2003).

O ácido glutâmico é um aminoácido que tem sua cadeia lateral (grupo R) carregada negativamente, com ponto isoelétrico (pI) de 2,77. A valina tem seu pI de 5,97 e portanto é classificada como um aminoácido sem cargas, ou neutro. Essa troca de aminoácidos envolvendo a saída de um com carga negativa (ácido glutâmico) e a entrada de outro sem

carga elétrica ou neutro (valina) resulta na perda de cargas negativas da Hb S em relação à Hb A, fato que causa a mobilidade eletroforética mais lenta da Hb S (NAOUM, 2000).

Essa patologia apresenta duas formas básicas, as pessoas heterozigotas para anemia falciforme, são aquelas que possuem a característica chamada de traço falciforme ou HbAS e, normalmente, possuem 40% de Hb S e 56% a 58% de Hb A, indivíduos com Hb AS são tipicamente assintomáticos, mas em determinadas circunstâncias tais como hipóxia, acidose, desidratação e vasoconstrição podem apresentar complicações graves e até mesmo fatais (MESIANO, 2001; FORGET, 2013; SILVEIRA, et al., 2008).

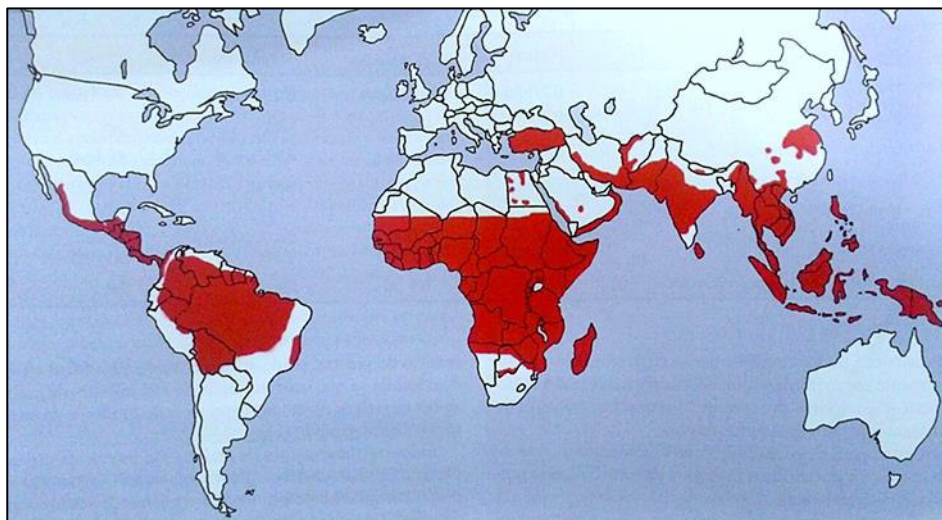
Os portadores homozigotos para a hemoglobina S (Hb SS) apresentam uma anemia hemolítica crônica conhecida como anemia falciforme. Portadores da anormalidade são acometidos por sucessivas crises de falcização, essas alterações físico-químicas, além de deformar e enrijecer a membrana celular ocasionam o fenômeno patológico de vaso-oclusão por predispor os eritrócitos falcêmicos a aderirem ao endotélio vascular, as células irreversivelmente falcizadas são removidas e destruídas no meio intravascular e extravascular, encurtando sua sobrevivência de 120 dias para 17 dias (SILVA, 2006; SILVEIRA, et al., 2008; LOBO, 2003).

2.4 Origem Genética-Geográfica

A hipótese mais comum entre os geneticistas para o desenvolvimento da anemia falciforme seria um evento de seleção natural, cuja a forma heterozigota da anomalia apresenta proteção contra a malária. A anemia falciforme pode ser encontrada a princípio naquelas populações cujos ancestrais são de origem de regiões onde a malária se apresentou endemicamente, como na África Central e ocidental, região mediterrânea (sul da Itália, Grécia, Turquia), Península Arábica e Índia (LAGUARDIA, 2006).

Em 1954, o médico inglês Anthony C. Allison publicou uma pesquisa onde se observou que em crianças menores com malária, as densidades do parasita causador desta no sangue eram quatro vezes menores nos heterozigotos AS do que em homozigotos normais AA. Através de seus cálculos constatou que AS, ou seja, as heterozigotas para a anomalia tinham uma chance 76% maior de sobreviver ao primeiro ataque de malária do que crianças AA. Posteriormente foi confirmada a hipótese pela correspondência geográfica entre a prevalência da malária causada pelo *Plasmodium falciparum* e a frequência do gene falciforme na África (Figura 2) (PENA, 2009).

Figura 2. Distribuição de malária e das áreas de risco em todo o mundo



Fonte: NETO, et al; 2008.

De acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde) atualmente o número de casos de malária na América do Sul em 2000 caiu de 1,2 milhões de casos para 360.000 em 2014. Sendo que três países são responsáveis por 77% desse total o que corresponde a 273.000 de casos, no Brasil são 37% dos casos o que contabiliza 111.111 casos no país no ano de 2013. Na grande maioria a transmissão ocorreu na Amazônia, devido ao meio ser propício para a criação do vetor transmissor (WHO, 2015; BARATA, 1995). De acordo com SILVA (2009) há diferentes tipos de haplótipos da doença falciforme e estão relacionados com a gravidade do quadro clínico, sendo que o haplótipo Senegal possui nível elevado de Hb F ($\geq 15\%$), forma menos grave da doença, o haplótipo Benin possui níveis medianos da Hb F (5% a 15%) apresenta forma intermediária da doença e o haplótipo Bantu, ou República Centro Africana possui níveis baixos de Hb F ($\leq 5\%$) e quadro clínico grave.

Foi constatado que o gene Hb S foi gerado na África em pelo menos três eventos mutacionais diferentes que envolvem três ou mais cromossomos diferentes. Admite-se que a mutação tenha ocorrido nas regiões de Benin, Senegal, Bantu e Camarões e na Ásia nas regiões da Arábia e Índia, e segundo os dados o gene da hemoglobina S tenha migrado da África Ocidental para o Norte da África através de rotas de caravanas, desta forma a distribuição geográfica do gene da hemoglobina S na África é expressivamente semelhante àquela do *Plasmodium falciparum* (PAGNIER, 1984; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; ZAGO, 2004).

Segundo TORRES E BONINI-DOMINGOS (2005), cerca de 10% da população mundial é portadora assintomática dos dois tipos mais importantes de anemia hereditária:

doença falciforme e talassemia. Desde a década de 50 tem sido discutido que as altas prevalências dessas duas anemias hereditárias, assim como a causada pela deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, se devem à proteção seletiva de seus heterozigotos contra os efeitos letais das infecções causadas pelo *Plasmodium falciparum*.

No entanto ainda não havia sido investigado em escala global, utilizando um quadro geoestatístico bayesiano para gerar o primeiro mapa tendo como base provas associadas à distribuição global do gene S associado com a endemia da malária, concluíram que a hipótese pode ser forte para países africanos, porém fraca para explicar a presença do Hb S nas Américas e na Ásia (PIEL et al, 2010).

No Brasil, os estados que possuem um alto índice de nascidos vivos com a doença falciforme ou o traço falciforme são coincidentemente os mesmo que receberam escravos vindos de regiões da África que a princípio teve-se o surto de malária e como consequência o surgimento da anomalia, distribuída heterogeneamente, sendo mais frequente onde a proporção de antepassados negros da população é maior (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

As diferenças na distribuição dos grupos raciais ocorrem com maior concentração de pretos e pardos no Norte e no Nordeste, de brancos no Sudeste e no Sul, o que acompanha os padrões históricos de ocupação do país. Já na região Centro-oeste, ocorre uma distribuição mais homogênea. Em 2010 a população de brasileiros recenseada foi de 191 milhões, sendo que a população de brasileiros pretos e pardos passou a ser maioria, totalizando 50,7% (IGBE, 2010). Essa característica da composição racial sinaliza para um novo perfil epidemiológico, com alteração na frequência e na distribuição das doenças associadas a grupos raciais.

A frequência do alelo Hb S $\geq 0,5\%$ está presente em quase todo o Continente Africano, no Médio Oriente e em regiões localizadas no Mediterrâneo. O valor máximo encontrado de frequência do alelo Hb S foi de 18,18% no Norte da Angola.

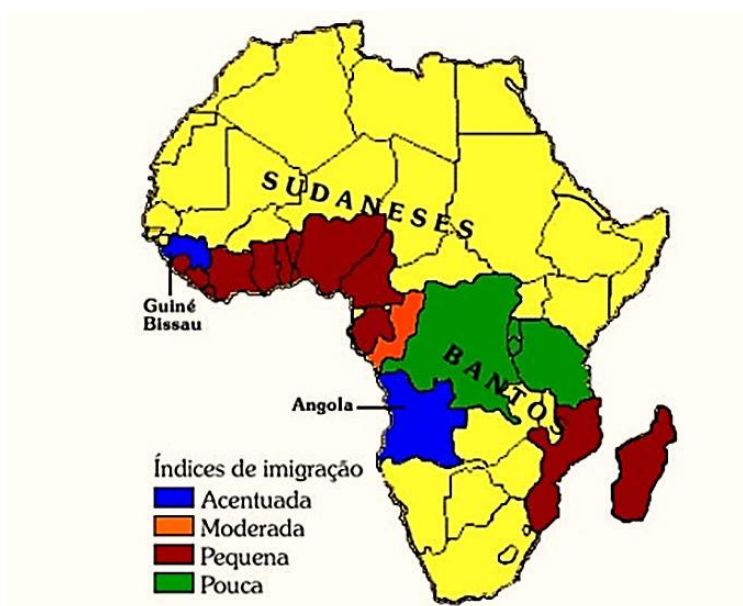
2.5 A chegada da Anemia Falciforme no Brasil

Os registros informam que o tráfico dos escravos que vieram para o Brasil e se instalaram nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Maranhão, Pernambuco, Alagoas, Minas Gerais e Bahia vieram de três grandes regiões: da Costa Ocidental da África (Costa

da Mina principalmente), da África Centro-Occidental (Angola-Congo) e da Costa Oriental (Moçambique) (SALDANHA, 1957).

Segundo MATTOSO (1982), os escravos vindos para o Brasil, adentraram o país por meio de quatro grandes ciclos sucessivamente, primeiro vieram os negros sudaneses no ciclo da Guiné e tem seu ponto inicial na África ao norte do Equador. O ciclo do Congo e de Angola coincidem com a “fome de negros” gerada no Brasil com origem nas guerras luso-holandesas. Do Congo e da Angola vem a colônia dos Bantus da África equatorial e central, considerados excelentes agricultores (Figura 02). Durante o período de entrada dos africanos a metrópole portuguesa adotou uma medida de misturar as etnias, para que não houvesse concentração de negros de uma única origem, tentando assim evitar uma possível rebelião.

Figura 3. Regiões da África cujos negros vieram para o Brasil.



Fonte: Naoum, 1982.

MATTOSO (1982), também cita que a Bahia tinha preferência por importar sempre os sudaneses ao contrário de Pernambuco que importava os Bantus enquanto o Rio de Janeiro selecionava metade Bantus e metade sudaneses. O terceiro ciclo foi o da Costa da Mina, em que era de interesse apenas os negros sudaneses e predominou por todo o século XVIII e o último ciclo foi o da baía de Benin juntamente como tráfico ilegal, que desenvolveu a partir das proibições impostas pela Inglaterra após 1830.

No século XVI, por ano cerca de 5.500 indivíduos eram deportados da África Ocidental através do Saara, e em torno de 34% dos cativos eram provenientes da África Central. No século XVII a descoberta do ouro e a entrada na exploração das minas fará

crescer a demanda da mão-de-obra negra, exigindo assim muitos mais escravos. A taxa de mortalidade de negros na travessia tanto para o Brasil quanto para o Oriente era alta, o motivo que ocasionava esses óbitos era Primeira Doença, assim foi dado o nome a febre que acometia estrangeiros naquelas partes. Nessa época a Europa e a África Ocidental apresentavam um quadro epidemiológico muito grave e perigoso onde a febre amarela e tipos fatais de malária estavam contribuía para o agravamento deste quadro, sobre tudo na Costa da Mina (ALENCASTRO, 2000; MATTOSO, 1982).

Através de estudos feitos até o presente momento podemos observar que geograficamente a malária e a anemia falciforme possuem ligações fortes, pois tiveram origem nas mesmas regiões do continente Africano. Como sabemos a anemia falciforme foi uma forma que o organismo do ser humano encontrou para se proteger desta doença que é letal para o mesmo. Esta anomalia possui maior incidência em afrodescendentes, mas não é exclusiva dos destes e de acordo com o Ministério da Saúde (2009) os estados da Bahia, Rio de Janeiro, Pernambuco, Maranhão e Minas Gerais possuem a maior incidência da anemia falciforme e do traço falciforme, sendo os mesmos que tiveram a maior entrada de escravos.

2.5.1 No Maranhão

A vinda de escravos para o Brasil por meio do tráfico iniciou em 1550 e suspensa oficialmente em 1850, por conta do cultivo da cana-de-açúcar principalmente nas regiões do Rio de Janeiro, Pernambuco e Bahia o que obrigou a importação de escravos nos séculos XVI e XVII. Essa demanda aumentou no século XVIII com a exploração do ouro. Durante o ciclo da cana-de-açúcar no Nordeste os portos localizados em Salvador e Recife tinha conexão direta do Brasil com a África. Os portos de Belém e São Luís apesar de terem tanto destaque como os outros, também contribuíram para a colonização na segunda metade do século XVIII quando a Companhia de Comercio do Grão Pará e Maranhão definia o contexto comercial do estado, trazendo incentivos e intensificando o tráfico de escravos, estes que eram originários da costa africana da Guiné e de Angola (MEIRELES, 2009; RUIZ, 2007; ALMEIDA, 2013; MATTOSO, 1982).

Não se sabe ao certo a distribuição dos escravos no interior do Maranhão, sabe-se apenas que estes foram para fazendas e engenhos, pois poucos eram destinados os trabalhos domésticos. O que se tem conhecimento é que os engenhos se localizavam de preferência na região da Baixada Maranhense; às margens dos Rios Itapecuru e Mearim, no Baixo sertão situavam-se as fazendas de algodão (LIMA, 1988).

2.6 Diagnóstico da Anemia Falciforme

2.6.1 Detecção Precoce

O diagnóstico precoce da anemia falciforme é importante para que o paciente tenha uma melhor qualidade de vida, diagnóstico esse que pode ser feito por meio do PNTN- Programa Nacional de Triagem Neonatal ou pelos hemocentros, órgão responsável pela captação e triagem de sangue dos doadores.

Atualmente, no Brasil, o diagnóstico da doença falciforme está inserido em duas estratégias do Ministério da Saúde: o **Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)** e a **Rede Cegonha**.

Na década de 90 ocorreu a formação de um grupo, cuja função era a elaboração do Programa Anemia Falciforme (PAF). Segundo o Ministério da Saúde (2006) em 06 de Junho de 2001, o Ministro da Saúde lançou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) por meio da Portaria Ministerial n.º 822, dividido em três fases:

- Fase I – Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito;
- Fase II – Inclui Hemoglobinopatias;
- Fase III – Inclui Fibrose Cística. Este exame é realizado na primeira semana de vida da criança, em sangue total colhido do calcanhar (DINIZ, 2003).

No Brasil, 18 estados já realizam a Fase II: Rio Grande do Sul, Ceará, Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia, Alagoas, Pernambuco, Pará, Maranhão, Acre, Rondônia, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Santa Catarina, Paraná, Minas Gerais e Espírito Santo. No entanto, somente cinco destes estão na fase III (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013b).

A triagem neonatal é importante para identificar portadores precocemente e pode reduzir significativamente a taxa de nascimento das crianças portadoras da anomalia e melhorar o prognóstico dos pacientes afetados. A triagem limitava-se anteriormente à investigação da fenilcetonúria e do hipotireoidismo congênito, que são condições clínicas importantes, mas menos incidente que as hemoglobinopatias (ANVISA, 2001; OAKIS, 2013; FERRAZ, 2007; RAMALHO, 2003; AL-AHMED, et al., 2002).

A eletroforese de hemoglobina realizada pelo PNTN para essa faixa etária é realizada pela metodologia do High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) ou da Focalização

Isoelétrica, métodos de maior especificidade e sensibilidade e, portanto, mais seguros quanto ao diagnóstico de certeza. A partir dos quatro meses de idade, o diagnóstico pode ser feito por quaisquer das metodologias existentes para eletroforese de hemoglobina.

Quando identificado faz-se necessário um exame de confirmação, pois em neonatos este teste costuma apresentar-se falso negativo devido à alta concentração da Hb F. Os resultados falsos positivos ou falsos negativos também se devem geralmente à baixa coleta, baixa resolução do processo eletroforético e erro técnico na interpretação.

Com base nos dados produzidos pelo PNTN sabe-se que, a cada mil crianças nascidas vivas no país, uma tem a doença falciforme, estimando-se o nascimento de cerca de 3.000 crianças por ano com doença falciforme e de 180.000 com traço falciforme.

Após, realizado o diagnóstico, as crianças identificadas com doença falciforme ou traço falciforme devem ser encaminhadas para o centro de referência de sua região, a fim de serem cadastradas e ter início a assistência especializada. Nesse centro, devem ser reforçadas todas as informações sobre a doença e seu caráter hereditário, além de se iniciarem as principais medidas de profilaxia, como a penicilina e vacinas e o uso contínuo de ácido fólico, e de se estabelecer o vínculo com a UBS local, de acordo com a organização da rede.

A rede cegonha é uma rede de cuidados para assegurar às mulheres o direito ao planejamento reprodutivo e a atenção humanizada à gravidez, ao parto e ao puerpério, bem como garantir às crianças o direito ao nascimento seguro e ao crescimento e desenvolvimento saudáveis.

Em 2011 foi instituída a inclusão do diagnóstico da doença falciforme na rotina do pré-natal para todas as gestantes. Essa ação visa identificar gestantes com doença falciforme para assegurar o pré-natal de alto risco em ambulatório adequado e, desse modo, contribuir para a redução da morbimortalidade materna

2.6.2 Detecção Tardia

Esta pode ocorrer por solicitação médica ou em outras diversas situações como: doação de sangue nos hemocentros e unidades de coleta nos estados e municípios, exames solicitados para a gestante no pré-natal e exames solicitados em consultórios particulares e/ou hospitais.

Eletroforese

A eletroforese é uma das técnicas mais importantes à disposição da investigação da bioquímica. A inclusão da eletroforese nos testes de triagem neonatal representou um passo muito importante no reconhecimento das hemoglobinopatias como uma questão de saúde pública no Brasil (NAOUM, 1987; CANÇADO, 2007).

A hemoglobina é uma proteína carregada negativamente a eletroforese em pH alcalino (8,4 - 8,6), durante a corrida eletroforética essas proteínas migram para o pólo positivo e as hemoglobinas com anormalidades causadas pela substituição de aminoácidos de diferentes pontos isoelétricos vão apresentar mudanças em suas cargas elétricas o que irá influenciar na sua mobilidade (BANDEIRA, 2003).

Emprega-se a eletroforese em ágar pH 6,2 é específico para identificar outros tipos de hemoglobinas mais lentas que a Hb A, que podem ser Hb S da Hb D e Hb C da Hb E que migram em posições similares em eletroforese alcalina (NAOUM, 1997).

Teste de Falcização

O teste de falcização é muito utilizado na rotina de exames de triagem, entretanto estes testes só evidenciam a presença a hemoglobina S, eles não conseguem distinguir o homocigoto (SS) do heterocigoto (AS). Os testes de falcização não são indicados para recém-nascidos por levarem a resultados falsos negativos, isso por conta da alta concentração de hemoglobina fetal e os baixos níveis de hemoglobina S, se forem feitos em recém-nascidos o recomendado é que após um ano em média seja refeito o teste, pois por volta do 6º mês de vida inicia-se a produção da hemoglobina adulta (BATISTA; FIGUEIREDO, 2014).

As pessoas diagnosticadas com o traço deverão receber na UBS as orientações e as informações sobre sua condição genética. Esse procedimento deve ser feito por equipe qualificada, bem como o aconselhamento genético, caso esteja disponível na rede, em se tratando de adulto. Dentro das formas de tratamento podemos citar:

- A dispensação da hidroxiuréia (a partir dos 03 anos de idade);
- Realização do Doppler Transcraniano (indicado para pessoas de 3 a 17 anos);
- Quelação oral de ferro;
- Integração de uma rede de medicina transfusional.

É fundamental a capacitação dos profissionais para prestar uma assistência de qualidade às pessoas com DF nos eventos agudos. O aconselhamento genético, quando disponível na rede de atenção, deverá ser oferecido à pessoa que o desejar.

2.7 Aspectos clínicos da Anemia Falciforme

Ao longo da vida, as manifestações clínicas decorrentes da doença falciforme variam entre as pessoas com a doença e na mesma pessoa. Nas pessoas adultas com anemia falciforme, o curso clínico apresenta grande variação em sua gravidade, sendo uma minoria de pacientes assintomáticos. Por isso, devem seguir em acompanhamento ambulatorial multiprofissional, visando aos aspectos não somente fisiopatológicos como também psicossociais. Eles precisam comparecer aos ambulatórios de especialidade hematológica a cada três meses, de forma rotineira.

2.7.1 Vaso oclusão

O problema clínico mais frequente é a crise dolorosa vaso-oclusiva que é o processo pelo qual a perfusão do tecido normal é interrompida por eritrócitos falciformes, habitualmente este fenômeno ocorre na microcirculação, no entanto, mesmo artérias grandes, principalmente em pulmões e cérebro, podem ser afetadas, este fenômeno inclui elementos das hemácias falciformes, das células endoteliais, das plaquetas e dos neutrófilos. (LOUREIRO, 2005; STEINBERG, 2008; ZAGO, 2004).

Recentemente observou-se que a fosfatidilserina (PS), uma molécula de adesão expressa em superfícies das hemácias e plaquetas é a principal determinante da adesão dos eritrócitos alterados na anemia falciforme, e a intensidade da expressão de PS parece estar diretamente correlacionada com o risco de acidente vascular cerebral (AVC). Há ainda correlação direta entre PS exposta sobre as células falciformes e a geração de trombina, acentuando assim o episódio vaso-oclusivo (SILVA, 2006).

As crises dolorosas típicas atingem mais principalmente ossos longos, articulações e região lombar. Outras regiões podem ser afetadas, como couro cabeludo, face, tórax e pélvis. Episódios agudos de dor e inchaços de mãos e pés (síndrome das mãos e pés) são frequentes em crianças entre seis e dois anos de idade. Uma crise dolorosa grave é definida como aquela que exige tratamento hospitalar com analgésico parenteral por mais de quatro horas. A ocorrência de mais de três episódios graves em um mesmo ano caracteriza doença falciforme em evolução clínica grave (ZAGO, 2004). No entanto, as causas da vaso-oclusão diferem temporalmente dentro de um indivíduo (STEINBERG, 2008).

2.7.2 Sequestro esplênico

O sequestro esplênico é uma complicação aguda da maior gravidade, sendo causa de grande morbidade e mortalidade em pacientes com doença falciforme. Instala-se subitamente, havendo queda progressiva nos valores sanguíneos de hemoglobina e, não raramente, evoluindo ao choque hipovolêmico. É potencialmente fatal se não tratado rapidamente, a maior incidência ocorre entre 05 meses e 02 anos de idade e raros são os episódios que acontecem depois. Os episódios estão comumente associados às infecções das vias aéreas superiores (BRUNIERA, 2007; NAOUM TEIXEIRA, 2014).

Esse tipo de crise representa um episódio dramático caracterizado pelo acúmulo rápido de sangue no baço com consequente aumento de tamanho do órgão e queda dos níveis de hemoglobina em pelo menos 2 g/dl em relação ao nível basal do paciente, com evidências de resposta medular compensatória (reticulocitose persistente ou eritroblastose). Ele é considerado a segunda causa de morte na primeira década de vida, logo após os episódios infecciosos. Os eventos apresentam prevalência de 7,5 a 30%, ocorrendo com maior frequência entre 03 meses e 05 anos de idade (76% antes dos 2 anos) e em pacientes com hemoglobinopatia SS (ZAGO, 2004; ANVISA, 2001; REZENDE, 2009).

2.7.3 Crises aplástica

Crise aplástica ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes falciformes. É caracterizada por diminuição da eritropoese, levando a rápidas reduções na concentração de hemoglobina, em geral esse tipo de crise é desencadeada pela infecção por parvovírus B-19. Esta complicação é autolimitada e no período de 05-10 dias a eritropoese volta ao normal. Ocorre anemia intensa devido à necessidade da hiperproliferação medular em quadros hemolíticos para manter níveis adequados de hemoglobina (BRUNETTA et al. 2010; ZAGO, 2004).

O tratamento básico consiste em transfusão de hemácias, a insuficiência medular também pode resultar da deficiência de ácido fólico, especialmente durante a gravidez. A utilização de imunoglobulinas, uma boa fonte de anticorpos neutralizantes, pode ser recomendada para pacientes imunossuprimidos graves. A recuperação da medula ocorre em 07 a 10 dias, e crises recorrentes não têm sido descritas (DI NUZZO, 2004; ZAGO, 2004).

2.7.4 Priapismo

O priapismo pode ser definido como uma falha na detumescência do pênis acompanhada de dor, prolongada e não acompanhada pelo estímulo sexual, é comum em

crianças adolescentes e em adultos jovens e se manifesta nas primeiras horas da manhã com risco de causar impotência sexual. Ocorre pelo aprisionamento das hemácias falcizadas no corpo cavernoso (ANISA, 2001; BRUNETTA, 2010; VICARI, 2007; Ângulo, 2003).

São definidas duas formas clínicas: o priapismo isquêmico e o arterial. O primeiro é a forma mais comum de priapismo geralmente se apresenta com ereção dolorosa e máxima rigidez, caracterizada clinicamente pela ausência do fluxo sanguíneo cavernoso e suas consequências são impotência sexual e disfunção erétil permanente. O priapismo arterial é menos frequente e é causado pela entrada do fluxo sanguíneo cavernoso não controlado, e assim como o priapismo isquêmico, este também requer intervenção médica urgente. Hidratação, estímulo para urinar, analgesia e agentes adrenérgicos podem ser utilizados na tentativa inicial de revertê-lo. Deve ser indicada abordagem cirúrgica em priapismo prolongado para evitar sequelas. (ÂNGULO, 2003; VILLALBA; 2005; BRUNETTA, 2010).

Cerca de 7% dos pacientes masculinos com anemia falciforme apresentam quadro de priapismo com conseqüente disfunção. Baseado em estudos recentes, o envolvimento tricorporal (corpo esponjoso e corpos cavernosos) parece ser o aspecto mais característico do priapismo na anemia falciforme. Recorrência de episódios e impotência estão presentes em 50% dos adultos afetados (ANVISA, 2001).

2.7.5 Infecções

Dentre as complicações mais comuns durante o curso da anemia falciforme, encontram-se as infecções, o risco aumenta por microrganismos encapsulados nos doentes falciformes principalmente no trato respiratório e septicemia. A infecção bacteriana é a maior causa de morte na anemia falciforme, particularmente na infância, além constituir o principal motivo de hospitalização (GÓMEZ-CHIAR, 2003; BRUNETTA, 2010. ZAGO, 2004). MANCI et al. (2003) identificaram a infecção como a principal causa de óbito em todas as faixas etárias, principalmente as do trato respiratório inferior.

2.7.6 Síndrome torácica aguda

A síndrome torácica aguda (STA) consiste em uma forma de doença pulmonar, potencialmente muito grave, que pode progredir para síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). Ocorre em 15% a 43% das pessoas com a doença e é a complicação mais comum em cirurgias e anestésias. É uma combinação de sinais e sintomas incluindo dispneia,

dor torácica, febre, tosse e um novo infiltrado pulmonar, em geral multifocal, na radiografia de tórax. A STA é a segunda causa de hospitalização e a maior causa de internação em centros de terapia intensiva e mortalidade precoce e afeta em torno de 40% dos pacientes com anemia falciforme, no quadro agudo, o controle rápido da dor é essencial para interromper o processo vaso-oclusivo (GUALANDRO, 2007; BRUNETTA, 2010; WATANABE; 2007; ZAGO, 2007).

2.7.7 Acidente vascular cerebral

O acidente vascular cerebral é uma das mais graves complicações, ocorre em 11% das crianças, antes dos 20 anos de idade. Doenças cerebrovasculares também são comuns em pessoas adultas, com uma incidência 10 vezes maior do que ocorre com negros sem anemia falciforme. A recorrência é uma característica dessa complicação: 67% das pessoas com a doença irão apresentar um novo evento, se não tratados adequadamente. Tal recorrência dá-se normalmente nos primeiros 36 meses do último evento (SWITZER, J. A. et al., 2006, VICARI, P. et al. 2006)

2.8 TRATAMENTO

Esta é uma doença crônica e sem cura, mas existe tratamento e que traz um alto grau de sofrimento a seus portadores, desta forma sob o ponto de vista médico, genético e psicossocial, requer uma atenção especial. Como opção de tratamento, o mais eficiente é a hidroxiuréia.

2.8.1 Hidroxiuréia

A hidroxiuréia é um antimetabólito que interfere com o metabolismo do ácido fólico, bastante utilizada como um agente quimioterápico, foi sintetizada pela primeira vez em 1869, por Dressler e Stein, mas somente após um século que foi liberado pela FDA norte americana o uso deste medicamento em tratamento de doenças neoplásicas e posteriormente para pacientes com leucemia mieloide crônica, psoríase e policitemia vera. A utilização deste medicamento aumenta a concentração da Hb F após algumas semanas ou meses do início da sua utilização, minimizando as inúmeras complicações da doença falciforme (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; SILVA, 2006; CANÇADO, 2009).

O uso da hidroxiuréia no tratamento da anemia falciforme teve início na década de 80, nos pacientes adultos e em seguida foi autorizado o uso em crianças, que ao longo dos anos de estudo mostraram eficácia e sem muitos efeitos colaterais. A administração deste medicamento é por via oral, tornando-o assim mais seguro e de fácil controle, o seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido. Ela causa o bloqueio da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) pela inibição da ribonucleotídeo redutase, mantendo as células em fase S do ciclo celular (BANDEIRA, 2004; CANÇADO, 2009).

2.9 ACONSELHAMENTO GENÉTICO

As síndromes falciformes (SS, SC), caracterizadas pelo fenômeno da falcização das hemácias, ocasionam fenômenos vaso oclusivos, com isquemia, dor, infarto e necrose em vários órgãos. O diagnóstico e o tratamento precoce das hemoglobinopatias aumentam as chances de sobrevivência e proporcionam uma melhor qualidade de vida dos seus portadores, minimizando as suas sequelas e atenuando as suas complicações clínicas, dessa forma é de extrema importância o diagnóstico neonatal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; RAMALHO, 2003).

Há registros que no Brasil os programas de aconselhamento genético existem desde a década de 1950 (NICOLATO, 2010; DINIZ, 2003).

O aconselhamento genético implica em diversas questões que são referentes ao processo saúde-doença das pessoas, a partir daí sua importância cresce no debate em saúde pública, não é mais um instrumento social servindo ideais eugênicos, mas um instrumento educativo fundamental à promoção da saúde pública e dos direitos humanos, um fator de enriquecimento do seu processo de tomada de decisões reprodutivas conscientes (GUEDES, 2009; RAMALHO, 2003).

Este pode ser um procedimento opcional ou de responsabilidade exclusiva do geneticista, mas um componente importante da conduta médica, sendo a sua omissão considerada uma falha grave. Os indivíduos são conscientizados do problema, sem serem privados do seu direito de decisão reprodutiva, sendo que o mesmo terá consciência que do casamento ao acaso de indivíduos heterozigotos possuem a probabilidade de 25% de chances de ter um filho portador de anemias hemolíticas graves, incuráveis como por exemplo a anemia falciforme (ANVISA, 2001; RAMALHO, 2003; GUEDES, 2007).

3 MATERIAL E METODOS

A pesquisa consistiu num levantamento bibliográfico a partir de leituras de artigos selecionados e obtidos na Base de Dados de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- CAPES (Med Line , Scielo, Science Direct) e com uma abordagem qualitativa usando dados obtidos do Hemomar de São Luis-MA, no período de 2013 a 2015. O Hemocentro Regional de São Luís do Maranhão está localizado na capital do estado e é referência a pacientes de todo o estado que estão em busca de tratamentos para doenças relacionadas ao sangue. Os dados de frequência do alelo HbS dos doadores de sangue foram obtidos no Hemocentro Regional de Pinheiro. Dada à importância dos Hemocentros no tratamento das Hemoglobinopatias realizou-se uma pesquisa bibliográfica sobre seu histórico e importância para os acometidos de anemia falciforme.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após a triagem realizada no teste neonatal, as crianças identificadas podem ou não serem direcionadas para os hemocentros, mas existem situações de detecções tardias, que podem ser decorrentes de crises consecutivas de dor ou mesmo em resultados de exames de sangue após doação. No entanto, o diagnóstico e tratamento precoces comprovadamente aumentam a sobrevida e melhoram a qualidade de vida das pessoas com DF que, para tanto, devem ser acompanhadas em centros de referência especializados capazes de oferecer atendimento global, multidisciplinar e multiprofissional.

Nesse cenário o papel dos hemocentros é crucial nesse acompanhamento, no entanto, a maioria necessita de qualificação em diferentes níveis para ofertarem uma atenção de qualidade às pessoas com DF. Estas quando não dispõem de um hospital em centro especializado, tem como opção centros ambulatoriais. Por isso se faz relevante destacarmos nessa pesquisa o papel dos hemocentros no país, sobretudo sua atuação no estado do Maranhão.

4.1 HEMOCENTROS

HISTÓRICO

A prática de transfusão no Brasil cresce a cada dia, assim como em outros países do mundo. O início da hemoterapia se deu no Rio de Janeiro que era a capital p país até 1960 e em São Paulo sendo o maior estado do Brasil, lideraram assim a evolução da Hemoterapia brasileira. Outros estados desempenharam papeis muito importantes nessa evolução. A transfusão de sangue passou por dois períodos, o primeiro é o empírico que vai até 1900 e o segundo o científico de 1900 em diante (JUNQUEIRA, 2005).

Na era pré-científica surgiu uma tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, em 27 de setembro de 1879, de autoria de José Vieira Marcondes, esta não foi aceita, porem a faculdade de medicina da Bahia a sustentou. Esta falava da transfusão de sangue do animal para o ser humano e do ser humano para outro ser humano, já a era-científica se caracterizou pela descoberta dos grupos sanguíneos por Karl Landsteiner, em 1900, a princípio os procedimentos eram realizados por cirurgiões ou anestesistas e pouco a pouco essa especialidade agregou especialistas na área os

hemoterapeutas, foi quando foram criados os bancos de sangue que posteriormente foram chamados de serviço de hemoterapia (JUNQUEIRA, 2005; SARAIVA, 2005).

Fundado no Rio de Janeiro o STS (Serviço de Transfusão de Sangue), em 1933 cujos fundadores eram por Nestor Rosa Martins, Heraldo Maciel e Affonso e Cruvinel Ratto, pela eficácia dos atendimentos em pouco tempo tiveram várias filiais em Juiz de Fora, sob a direção de Côrtes Villela e a de Salvador, de Menandro Novais e Estácio Gonzaga, a partir de 1937. É importante ressaltar que nesta época os doadores eram remunerados, os altamente selecionados eram remunerados a 500 réis por centímetro cúbico de sangue doado ou, no caso de doadores imunizados, a 750 réis/mm³. A falta de fiscalização governamental, deu espaço para o surgimento de bancos de sangue que recolhiam sangue de doadores remunerados, estes que o faziam eram chamados de “banqueiros”, que eram médicos e não-médicos que enxergavam tal atividade como um empreendimento (JUNQUEIRA, 2005; SARAIVA, 2005).

No ano de 1950 foi fundada a Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (SBHH), e foi promulgada a lei nº 1075, de 27 de março de 1950, que dispõe sobre a Doação Voluntária de Sangue, por iniciativa do Banco de Sangue do Distrito Federal e foi fundada também a Associação de Doadores Voluntários do Brasil. O Ministério da Saúde, em 1964 criou um grupo de trabalho para estudo e regulação disciplinadora da Hemoterapia no Brasil, que resultou na formação da Comissão Nacional de Hemoterapia, em 1965. Em 1988 a Constituição criou o SUS (Sistema único de saúde) e seus efeitos sobre o sangue, por conta do surto de AIDS (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida) na época e em resposta a isso o governo federal lançou o Plano Nacional de Sangue e Hemoderivados (PLANASHE), com o intuito de aprimorar os serviços de hemoterapia (JUNQUEIRA, 2005; SANTOS, 1995).

No século XXI relaciona-se a tudo aquilo que a medicina considera hoje como ciência de ponta, como a biologia molecular, a engenharia genética e a terapia celular. A genética molecular possibilitou o conhecimento do DNA e do RNA, o que possível o esclarecimento de patogenias de inúmeras doenças (JUNQUEIRA, 2005).

A importância dos hemocentros para a população em geral como já sabemos é a de captação e distribuição de sangue para aqueles que precisam, são referência para o tratamento das doenças do sangue, salvando assim inúmeras vidas, além disso a triagem que é feita com o material coletado acaba por identificar inúmeras doenças que afligem a população, o que inclui a DF e por meio deste fazer o controle de dados acerca deste assunto.

De acordo com a portaria de Nº 1.376, de 19 de Novembro de 1993, foi feita a recomendação para a identificação das hemoglobinas anormais, mas a Resolução da Diretoria Colegiada, de nº 153, de 14 de junho de 2004, tornou-se obrigatória a investigação da hemoglobina S e outras hemoglobinas anormais nos doadores de sangue. Os componentes eritrocitários dos doadores de sangue positivos para a hemoglobina S devem ser informado no rótulo e não há necessidade de ser descartado, mas não devem desleucocitados, nem ser utilizado em paciente com hemoglobinopatias, em pacientes com acidose grave, em recém-nascido ou para transfusão intrauterina. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993; RESOLUÇÃO-RDC Nº 153, DE 14 DE JUNHO DE 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2013b).

4.2 Distribuição dos Hemocentros pelo país

De acordo com o Ministério da Saúde (2010) constatou-se que existem 26 Hemocentros Coordenadores no Brasil, 60 hemocentros regionais, 288 núcleos de hemoterapia, 166 unidades transfusionais e de coleta, 11 unidades de coleta, 14 centrais de triagem laboratoriais de doadores e 1.477 agencias transfusionais, tendo assim um total de 2.042 serviços de hemoterapia no país através da Hemorrede Nacional.

Desde 1910 quando a anemia falciforme foi descrita pela primeira vez, se faz pesquisas acerca do assunto afim de obter maior conhecimento sobre esta anomalia que é tão comum no mundo inteiro. Os inúmeros conhecimentos científicos obtidos com os estudos desse gene mutante resultaram em um enorme número de publicações que tinha a anemia falciforme como tema central. No Brasil a presença desta hemoglobina tem sido objeto de estudos e foram desenvolvidas diversas pesquisas que resultaram em artigos, monografias, dissertações e teses, dentre estes, foram feitos levantamentos em Hemocentros pelo país, exemplos disso temos trabalhos feitos em Sergipe, Juiz de Fora, Brasília, Recife, Santa Maria – Rio Grande do Sul entre outros, através destes que temos a possibilidade de compreender melhor desde o funcionamento até o que está sendo feito para auxiliar os portadores da doença (VIVAS, 2006; FERREIRA, 2012; PRUDÊNCIO, 2000; GIOVELLI, 2011; BANDEIRA, 2004; MOREIRA, 2000).

A divulgação de dados oficiais sobre a distribuição populacional dos portadores da Hb S se faz através de programas de saúde controlados pelos governos municipais, estaduais e federais. A cada ano surgem cerca de 3,2 mil novos casos de pacientes com anemia falciforme (MORAES, 2010; SCHMITT, 2006).

4.2.1 Maranhão

A implantação do centro de hemoterapia e hematologia no Maranhão ocorreu por meio da Lei 4.406 de 19 de abril de 1982, alguns anos depois pelo Decreto 14.457 de 02 de março de 1995, este foi desconcentrado da secretaria de estado da saúde, por conta da sua organização e exigência no funcionamento. Atualmente é regida pelo Decreto 16.887 de 21 de julho de 1999 que dispõe sobre a reorganização da Gerência de Qualidade de Vida. A Hemorrede do Maranhão é composta por 01 Hemocentro Coordenador em São Luís; 07 Núcleos de Hemoterapia distribuídos nos municípios de Imperatriz (1988), Caxias (1988), Bacabal (1989), Santa Inês (1999), Balsas (1999), Pedreiras (2002) e Pinheiro (2002); e 20 Agências Transfusionais sediadas nos municípios de Coroatá (1988), Itapecuru-Mirim (1998), Colinas (1999), Chapadinha (1999), Barra do Corda (2000), Zé Doca (2004), Santa Luzia do Tide (2004), Barreirinhas (2004), Socorrão II (2005), Cururupu (2005), Coelho Neto(2005), Governador Nunes Freire(2005), Porto Franco(2006), Carolina (2006), São João dos Patos (2006), Codó (2006), Timon (2006), Presidente Dutra(2006), e Viana(2006) (MINISTERIO DA SAÚDE, 2010).

4.3 Identificação de alelo HbS em Pinheiro-MA

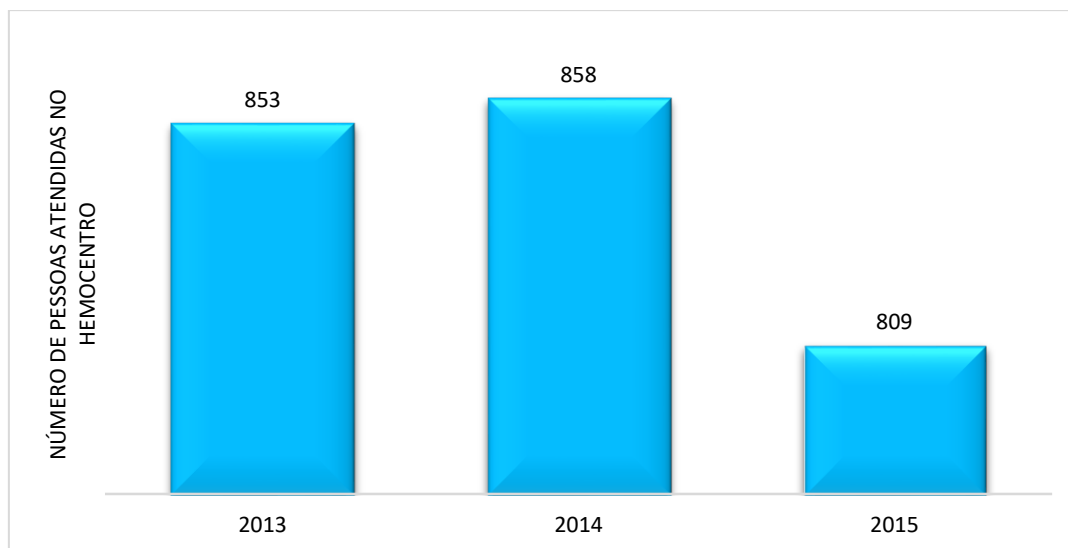
Os pacientes de Anemia Falciforme podem viver anos sem a necessidade de hospitalização, nesse caso, a imprescindível assistência ambulatorial na prevenção de intercorrências melhora significativamente a qualidade de vida reduzindo as complicações e favorecendo a recuperação. Mas, também existe a suscetibilidade manifestações mais severas que exigem hospitalização (FISHER, et al, 1999).

De acordo com o levantamento feito a partir dos dados do Hemocentro no período de 2013 a 2015 foram atendidas um total de 2.520 pessoas no hemocentro (Figura 4). Nesse período o número de atendimento se manteve em torno de 800 pacientes, tendo em 2015 o atendimento 6,5% a menos quando comparado ao ano anterior. A qualidade de vida que o portador da DF leva, implicara diretamente na frequência destas crises dolorosas. A crise de dor é a parte mais dramática e comum do quadro da doença e ocorre após episódio infeccioso, surgindo febre, desidratação e acidose que podem desencadear a vaso oclusão quadro clinico muito comum entre as pessoas com DF (LOBO,2007).

Por isso, o Hemocentro classifica em seu atendimento os DF com crise e sem crise. Os DF sem crise consistem nos pacientes que fazem o acompanhamento regular, no entanto,

podem entrar em crise em nível de risco emergencial e sentirem muitas dores, como por exemplo: vaso oclusão, e, conseqüentemente retornarem ao hemocentro para atendimento, nesse caso são classificados com crise.

Figura 4. Gráfico referente ao número total de pacientes atendidos no Hemocentro na capital do estado do Maranhão entre os anos de 2013 e 2015.



Fonte: Dados Hemomar - MA.

É possível também perceber que não houve um crescimento significativo no atendimento aos pacientes com DF tanto com crise quanto sem crise entre os anos de 2013 a 2015 (Figura 5). Mas é importante salientar que houve um retorno dos mesmos pacientes nesses três anos ao hemocentro com crises, o que é característico de pacientes DF, além das frequentes crises vaso oclusivas, segundo Borsato (2000).

Ainda analisando esses atendimentos nesse período podemos destacar que no ano de 2013 e 2014 foram registrados, 237 pacientes reincidentes, respectivamente, ou seja, 27% dos DF do estado do Maranhão procuram o Hemocentro de São Luís em situações de emergência, e no ano de 2015 esse quadro não é diferente. Em 2015, os atendimentos com crise, correspondem a 32% do total, sendo destes, 136 pacientes eram reincidentes.

Do histórico de reincidência dos pacientes registrados no ano de 2013, 180 pacientes retornaram ao atendimento no ano de 2014 e 155 retornaram do ano de 2015, sendo um total 530 pacientes necessitaram retornar ao hemocentro para atendimento anualmente.

Esses dados indicam a necessidade de uma orientação mais efetiva, pois a doença exige atendimento em rede, com equipes multidisciplinares e multiprofissionais, focados na inserção social.

Figura 5 Gráfico referente número total de pacientes com crise e sem crise atendidos no Hemocentro na capital do estado do Maranhão entre os anos de 2013 e 2015.



Fonte: Arquivo pessoal, 2016.

Durante esses três anos houve um total de 165 novos casos atendidos no Hemomar com crise agudas típicas de pessoas com a DF.

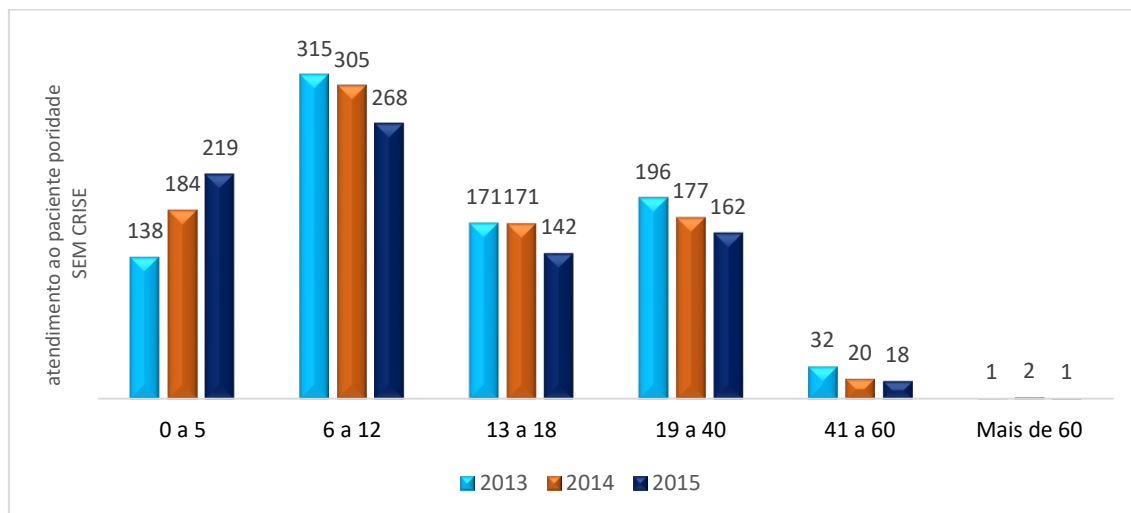
Na abordagem da DF, há necessidade de reforçar que não basta a atenção à pessoa com a doença, essa atenção também deve contemplar o seu grupo familiar, envolvendo orientação e informação tanto ao autocuidado quanto à herança genética e dessa forma diminuir as crises que muitas vezes levam a hospitalização e até mesmo óbito (BRASIL, 2015).

A faixa etária foi dividida de acordo com sugestão do setor responsável pelo registro de dados do HEMOMAR (Figura 6). Nela é possível observar o um maior número de portadores da DF na faixa de 06 a 12 anos, que é responsável por 35,21% do total. E 21,45% são crianças entre 0 a 5 anos portadores da doença. Convém ressaltar que as crianças de seis meses até dois anos de idade, o Ministério da Saúde define esse grupo etário como prioritário para as ações básicas, tendo a promoção da saúde, a prevenção de agravos e a assistência integral como norteadores da política de saúde da criança.

A Secretaria de Estado da Saúde do Estado do Maranhão, como parte das ações do Projeto de Assistência à Criança Afro-Maranhense, desenvolveu um estudo em que um dos objetivos foi identificar a prevalência de hemoglobinas anormais na população quilombola. A população do estudo compreendeu crianças e adolescentes de três municípios da Baixada Ocidental do Estado, com amostra de 410 crianças e adolescentes na faixa etária de 04 meses

a 14 anos de idade. A prevalência de traço falciforme incidiu em 5,0%, dos quais 90% eram portadores do genótipo Hb AS e 10% Hb AC (BRAGA et al, 2003).

Figura 6 Gráfico referente ao atendimento aos pacientes com DF por idade sem crise no hemocentro entre o ano de 2013 a 2015.



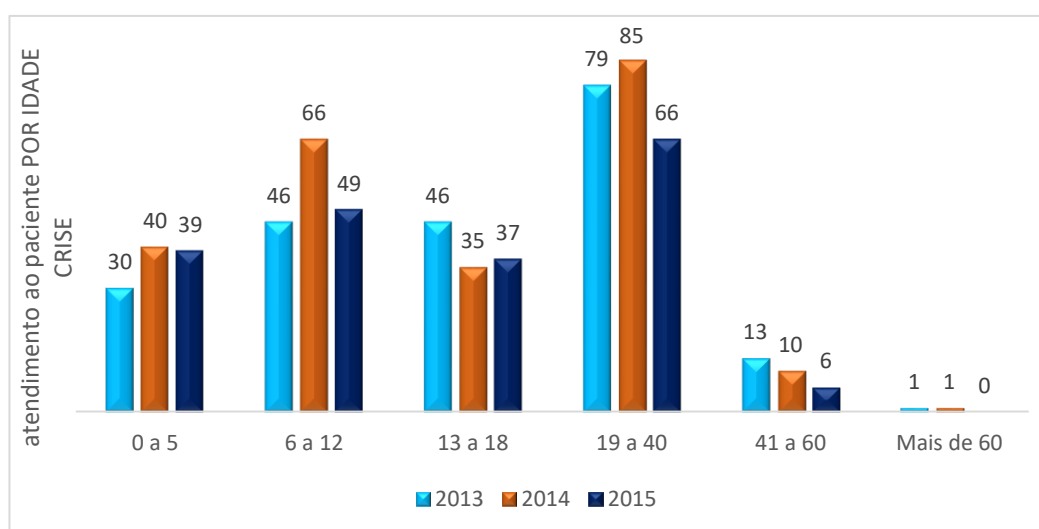
Fonte: Hemomar.

Na faixa etária compreendida entre 19 e 40 anos, nota-se que 19,19% estão concentradas pessoas adultas e, portanto, estão aptas a gerar novos indivíduos que herdarão pelo menos um alelo de seus progenitores, nesse caso, como já mencionado, o aconselhamento genético se faz uma excelente ferramenta na ajuda ao indivíduo com esclarecimentos dúvidas referentes ao âmbito reprodutivo, a falta de aconselhamento genético para estes indivíduos em idade estará auxiliando na propagação do gene causador da DF. Mas é importante reforçar de que traço não é doença e que, na vida reprodutiva, o portador de traço deve atentar para o fato de que a sua especificidade genética possibilita nascimento de crianças com DF, caso venha a procriar com pessoa portadora de TF.

Dada à condição heterozigota ser benigna, muitas pessoas não estão cientes de que a possuem, além de também pensar que as políticas públicas para a abordagem das hemoglobinopatias não devem visar somente às questões assistenciais como o diagnóstico e tratamento, como também considerar os aspectos socioeconômicos e culturais dos pacientes como importantes determinantes da morbidade e mortalidade causadas pela doença.

A Figura 7 informa os atendimentos com crise por faixa etária, nos anos de 2013 a 2015, nela destaca-se o grupo com idade entre 19 e 40 anos, e deste, o ano de 2014 houve o maior número de pessoas que retornaram com crises para atendimentos no hemocentro. Isso contabiliza um total de 35,4% dos pacientes. O fato do diagnóstico desses pacientes não terem sido realizados na triagem neonatal só reforça a necessidade de campanhas educativas sobre a anemia falciforme dada sua incidência no estado do Maranhão, terceiro colocado em DF e TF no país (Ministério da Saúde, 2012).

Figura 7. Gráfico referente ao atendimento aos pacientes com DF por idade com crise no hemocentro entre o ano de 2013 a 2015.



Fonte: HEMOMAR.

A incidência da doença e a distância da residência dos DF dos centros especializados para tratamento contínuo devem ser consideradas, com vistas à organização da rede de atenção. Reduzir essa distância, favorecendo mais rapidez de acesso, é aspecto relevante. A hemorrede tem um papel importante nesse contexto, já que as pessoas com DF podem necessitar com frequência de tratamentos hemoterápicos. O Hemocentro de Pinheiro-MA, assim como a rede maranhense encontra-se com infraestrutura precária insuficiente para atendimento limitando-se a transfusões sanguíneas e doações de sangue. Comprometendo dessa forma, o serviço de referência hematológica de sua região ou cidade. Lembrando que esses serviços deveriam ter as condições necessárias para o acolhimento e para a aplicação dos protocolos de uso do DTC (PortariaSAS/MS nº 473, de 26 de abril de 2013), de uso de hidroxiureia, apresentado na publicação *Doença falciforme/Hidroxiureia: uso e acesso*

(BRASIL, 2013), assim como no que se refere à quelação da sobrecarga de ferro (Portaria SAS/MS nº 1.324, de 25 de novembro de 2013). Tais procedimentos são de grande impacto na qualidade de vida e na prevenção de sequelas das pessoas com DF. Se a atenção não for realmente adequada, elas poderão adquirir outro aspecto, ainda mais desconfortável em suas vidas já difíceis: tornarem-se pessoas com necessidades especiais (Brasil 2015).

Em estudos realizados com a frequência de HbS dos doadores de sangue no Hemocentro de Pinheiro, no período de 2013-2014. As frequências observadas foram de 6,09% e 7,23%, respectivamente, valores bem próximos ao observado no estado da Bahia, que apresenta a maior incidência no país (Cantanhede, 2015).

TESTES DE TRIAGEM NEONATAIS ESQUECIDOS- Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês (MINSM)				
ANO	HEMOGLOBINA A	HEMOGLOBINA AS	SEXO MASCULINO	SEXO FEMININO
2009	339	10	5	5
2010	352	14	4	10
2011	523	15	8	7
2012	367	9	2	7
2013	287	11	5	6
2014	363	9	5	4
TOTAL	2231	68	29	39

Para discussão da frequência dos alelos HbS em recém nascidos na cidade de Pinheiro deparamos com a ausência de dados referente ao registro dos nascidos com Anemia falciforme na principal maternidade da região *Hospital Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês*. Infelizmente, essa situação compromete toda a luta e a eficácia para cumprimento das políticas públicas fomentadas para melhorar a qualidade de vida dos acometidos com essa hemoglobinopatia. Dessa forma, não adianta o Programa Estadual de Triagem Neonatal/PETN inserir o diagnóstico de anemia falciforme se não existe uma tabulação desses para levantamento dos indicadores da cidade, mesmo sabendo que o Maranhão é o terceiro estado de incidência de AF no país e ainda que a cidade de Pinheiro tenha mais da metade de sua população constituída de negros.

Segundo Santos-Silva (2005) a prevalência média de heterozigotos AS é de 2%, um valor que aumenta devido à miscigenação em pessoas afrodescendentes é cerca de 6% a 10% da prevalência.

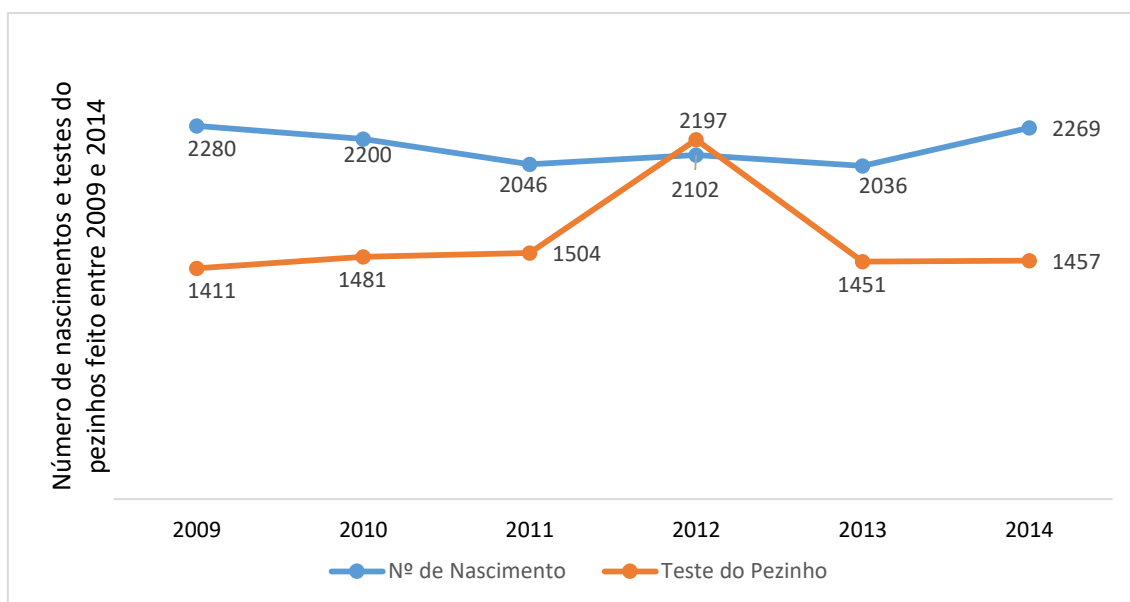
Nas visitas realizadas à maternidade foi possível constatar um grande número de resultados Testes Neonatais aguardando entregas aos responsáveis pelos recém-nascidos. Diante disso, a pesquisa foi direcionada para discussão desses dados.

4.4 Frequência alélica de HbS em exames neonatais “esquecidos” no Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês

No período pesquisado de Janeiro de 2009 a Dezembro de 2014 nasceu um total de 12.933 crianças no Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês e foram realizados 9.501 testes de triagem neonatal, pelo Programa de Triagem Neonatal, por meio da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Luís – MA, como mostra a Figura 08.

Segundo Almeida (2006) a triagem neonatal é um dos principais objetivos do Programa de Triagem Neonatal é a garantia de que todos os nascidos vivos no território nacional sejam testados para doenças pré-definidas pelo programa, é um meio de se diagnosticar precocemente doenças congênitas que não apresentam sintomas no período neonatal. Desde 2001 foi instituído no Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal, o tornando assim o teste do pezinho, popularmente conhecido, acessível a todos os recém-nascidos brasileiros.

Figura 8. Gráfico referente ao número de nascimento e testes do pezinho realizado no Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês entre os anos de 2009 e 2014.



Fonte: Hospital Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês

Fonte: A triagem para HbS, fenilcetonúria e hipotireoidismo não apresentarem características clínicas precoce para assim intervir no seu curso (RAMALHO, 2003; MENDONÇA AC et al, 2009).

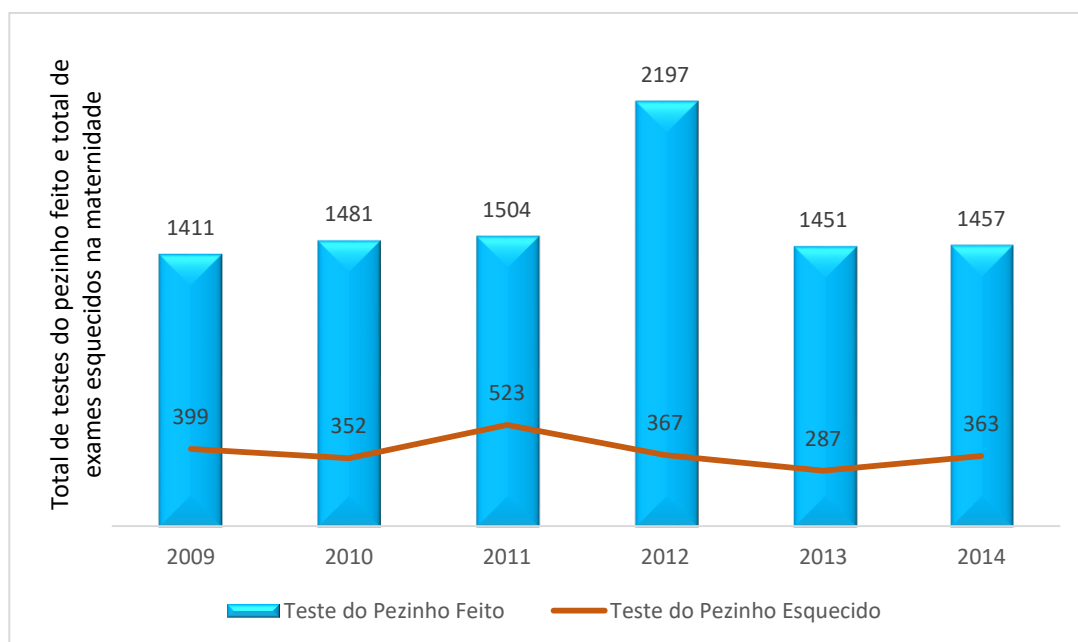
De acordo com LOPES et al (2011) todos os 217 municípios do Maranhão estão conveniados ao PNTN, tendo um total de 377 postos de coleta, indicando uma média de 1,72 postos por município. De acordo com o gráfico 26,54% das crianças nascidas vivas não passaram pela Triagem Neonatal, ou seja, podem ter o alelo HbS e não sabem. De acordo com Watanabe (2008) a anemia falciforme está associada à alta morbidade e mortalidade, nas crianças com menos de cinco anos de idade a mortalidade está em torno de 25% dos casos em sua maioria por sequestro esplênico ou síndrome torácica aguda.

Na figura 8 é possível observar também que no ano de 2009 o número de testes do pezinho que foi realizado no Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês foi superior ao número de nascimentos no mesmo ano, este fato que pode ser explicado pelo nascimento de crianças de outras cidades próximas que não realizam a coleta e, portanto são conduzidas ao Materno Infantil.

De um total de 9.501 testes do pezinho realizados, mesmo o exame sendo de caráter obrigatório, 23,48%, ou seja, 2.231 exames foram deixados na maternidade, dentre os motivos que as levaram o responsável a não retornar para buscar o exame estão: reconvocação e amostra não eluída (coleta ou armazenamento inadequados), tornando assim o recebimento do resultado do exame tardio, que de certa forma deixa a criança suscetível a

evolução de possíveis doenças, caso possua a herança, que serão desconhecidas pelos pais por falta do resultado do exame. O Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês é responsável apenas pela coleta da amostra para o teste e a entrega dos resultados. Quando a criança é diagnosticada com traço ou anemia falciforme ela recebe apenas um panfleto com orientações que na maioria das vezes não é compreendida pela mãe ou responsável.

Figura 9. Gráfico referente ao número de testes do pezinho e testes do pezinho esquecidos no Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês.



Fonte: Hospital Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês

Segundo a pesquisa de Reichert (2003) realizado no municio de João Pessoa-PB, revela que 97% das mães pesquisadas já ouviram falar do teste do pezinho, mas 3% das mães nunca tinham ouvido falar, desta forma houve sucesso na divulgação do teste, com relação ao recebimento de informações sobre o mesmo em torno de 52% das mães nunca receberam nenhum tipo de informação sobre o teste e 97% das mães não sabem a finalidade deste exame.

A maneira de como a informação acerca da realização e da entrega do teste do pezinho é passada durante o pré-natal e após o nascimento é um fator que pode aumentar na compreensão dos pais e familiares na importância da TN. Então se faz necessário o conhecimento da finalidade deste teste, pois assim as mães terão interesse em procurar um posto de coleta para mais informações (SANTOS, 2011; REICHERT, 2003).

A Triagem Neonatal é uma ferramenta de extrema importância na identificação de doenças assim com a DF em crianças de modo precoce para que possa haver uma intervenção proporcionando assim uma melhor qualidade de vida, mas para que isso seja possível, existe também o hemocentro que segundo o Ministério da Saúde (2015) este possui um papel importante no processo de atendimento aos pacientes com DF, já que os mesmos podem necessitar de tratamento hemoterápico frequentemente.

Na análise dos 2.231 resultados de exames nunca foram recolhidos pelos responsáveis dos recém-nascidos na maternidade, foram identificados 68 casos de traços falcêmicos. No entanto, se somarmos os doadores do alelo a essa população, teríamos nesse universo populacional uma frequência 13% do alelo HbS, um dado que requer atenção. TORRES E BONINI-DOMINGOS (2005) alertam que cerca de 10% da população mundial é portadora assintomática dos dois tipos mais importantes de anemia hereditária AF e Talassemia. ARAÚJO (2001) em Recife-PE em trabalho semelhante encontrou 3,47% de crianças portadoras do traço falciforme. É recomendável que ações educativas sobre as síndromes falciformes ocorram de forma sistemática além do envolvimento dos atores do sistema de atenção básica à saúde no tocante a multiplicação do conhecimento sobre AF não só na triagem neonatal, mas também em preventivas e tratamento das complicações agudas e crônicas.

O aconselhamento genético é uma ferramenta que ajudara o indivíduo a esclarecer dúvidas referentes ao âmbito reprodutivo, a sua falta para estes indivíduos em idade estará auxiliando na propagação do gene causador da DF. Segundo Guimarães (2010) os pais têm dificuldades para entender como seu filho herdou uma doença grave como a DF, além disso, há dificuldades de compreender a probabilidade dessa ocorrência.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alterações genéticas como as hemoglobinopatias, no que tange a Anemia Falciforme que acomete uma alta frequência populacional sejam no mundo, país e cidade de Pinheiro é um problema de saúde, de modo que a detecção precoce da doença é de alta importância para que o paciente possa iniciar acompanhamentos periódicos e dessa forma não tenha grandes problemas com as crises do decorrer do tempo e assim tenha uma boa qualidade de vida.

As ações educativas voltadas para anemia falciforme de forma sistemática além do envolvimento dos atores do sistema de atenção básica à saúde no tocante a multiplicação do conhecimento sobre AF não só na triagem neonatal, mas também em preventivas e tratamento das complicações agudas e crônicas precisam ser efetivadas o quanto antes, pois os atendimentos com pacientes em crise não diminuiriam nesses três anos.

O teste do pezinho é a principal forma de detecção precoce da doença, sendo assim importante esse teste ser divulgado através de campanhas na comunidade, nos postos de saúde ou mesmo através dos meios de comunicação para elevar o número de realização do teste na cidade de Pinheiro.

Uma análise da frequência de alelos HbS aliada a um cálculo preciso do número de crianças nascidas com anemia falciforme (Hb SS) num período de tempo é crucial para a organização do sistema de cuidados de saúde, especialmente na cidade de Pinheiro onde estão inseridas muitas comunidades quilombolas.

A pesquisa identificou também a necessidade de um sistema de informação aos para recém-nascidos com alelo HbS num formato aberto que possibilitasse uma efetiva utilização das informações para a gestão e avaliação, o que permitiria readequações potencializando ganhos de qualidade na assistência.

Nestas propostas o componente de capacitação dos recursos humanos é condição essencial para os efetivos avanços na avaliação dos programas de cuidados à população com doença falciforme. Além do teste do pezinho o aconselhamento genético é uma ferramenta que pode auxiliar na os pais na compreensão do fator genético que é agravante da doença falciforme.

6 REFERÊNCIAS

AL-AHMED, S; SALEEM. M; MODELL, B; PETROU; M. **Screening extended families for genetic hemoglobin disorders in Pakistan.** The New England Journal of Medicine. 347(15):1162-8 2002.

ALENCASTRO, L. F. **O trato dos Viventes: formação do Brasil no Atlântico Sul** – São Paulo, Companhia da Letras; p. 44-56; 2000.

ALMEIDA, A. M., et al. **Avaliação do programa de triagem neonatal na Bahia no ano de 2003.** Recife, Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. v. 6, n. 1, p. 85-91, jan. / mar. 2006.

ALMEIDA, Maria C. P. **O MOVIMENTO QUILOMBOLA NA BAIXADA OCIDENTAL MARANHENSE: história, memória e identidade de comunidades remanescentes de quilombos em Pinheiro.** In: XXVII Simpósio Nacional de História - Conhecimento histórico e dialogo social. Natal-RN: 2013.

ÂNGULO I. L. **Crisis falciformes.** Simpósio URGÊNCIAS E EMERGÊNCIAS HEMATOLÓGICAS. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, v. 36, p. 427-430, 2003.

AZEVÊDO, E. S. **Comentários sobre a descoberta do mecanismo de herança da anemia falciforme.** Gazeta Médica da Bahia. v. 80, n. 3, p. 3-4. 2010.

BAIN, Barbara. J. **Haemoglobinopathy diagnosis: algorithms, lessons and pitfalls.** Blood Reviews. Esevier Ltd; v. 25 n. 5: p. 205-13. 2011.

BANDEIRA, F. M. G. C.; et al. **Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife-PE.** Revista Brasileira de Hematologia. Hemoterapia. v. 26, n. 3. p. 189-194. 2004.

BANDEIRA, F. M. G. DE C.; et al. **Diagnostico da hemoglobina S: análise comparativa do teste de solubilidade com a eletroforese em pH alcalino e ácido no período neonatal.** Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. Recife v. 3, n. 3, p.265-270; Recife, 2003.

BANDEIRA, F. M. G.; et al. **Triagem familiar para o gene HBB*S e detecção de novos casos de traço falciforme em Pernambuco.** Revista de Saúde Pública. vol. 42, n. 2, p. 234-241, 2008.

BARATA, Rita. C. B. **Malária no Brasil: Panorama Epidemiológico na Última Década.** Cadernos de Saúde Pública. Rio de Janeiro. v. 11, n. 1, p. 128-136, 1995.

BATISTA, A.; ANDRADE, T. C. **Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil.** Universidade de Ciências da Saúde. vol. 03, n. 01, p. 83-99.

BAYNES, J.; DOMINICZARK, M. H. **Bioquímica Médica.** Tradução de Jacyara Maria Brito Macedo, et al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

BONINI-DOMINGOS, C. R. et al. **Interação entre Hb C [beta6(A3) Glu>Lys] e IVS II-654 (C>T) beta-talassemia no Brasil.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. vol. 25, n. 2, p. 118-121. 2003.

BORSATO, M., L.; et al. **Crise aplástica da anemia falciforme condicionada pelo parvovírus B19.** Jornal de Pediatria. V. 76, n. 6, p. 458-460. 2000.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção especializada. **Manual de Condutas Básicas na Doença falciforme – Brasília.** Editora do Ministério da Saúde, 56p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Doença falciforme: condutas básicas para tratamento / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada.** – 1. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Gestão de hemocentros: relatos de práticas desenvolvidas no Brasil: I curso de especialização em gestão de hemocentros: resumos das monografias finais / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada.** Brasília: Ministério da Saúde. 674 p.: il. – (Série G. Estatística e Informação em Saúde). 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de educação em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada.** – Brasília: Ministério da Saúde. 2 v. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente / Ministério**

da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 78 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos; n. 123)

Brasil; Ministério da saúde. Departamento nacional de auditoria do sus. Coordenação de sistemas de informação. Sistema único de saúde - legislação federal. PORTARIA Nº. 1.376, DE 19 DE NOVEMBRO DE 1993; 2/12/93

Brasil; Ministério da Saúde. RESOLUÇÃO-RDC Nº 153, DE 14 DE JUNHO DE 2004.

BRUNETTA, D. M; et al. **Manejo das complicações agudas da doença falciforme.** - Ribeirão Preto. Simpósio: Condutas em enfermagem de clínica médica de hospital de média complexidade. Medicina; v. 43, n. 3, p. 231-7, 2010.

BRUNIERA, P. **Crise de sequestro esplênico na doença falciforme.** Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia. v. 29, n. 3, p. 259-261, 2007.

CANÇADO, R. D. **Talassemia alfa.** Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia. v. 28, n. 2, p. 81-87, 2006.

CANÇADO, R. D.; et al. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiuréia na doença falciforme.** Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia. 2009.

Cotton F, Lin C, Fontaine B, Gulbis B, Janssens J, Vertongen F. Evaluation of a capillary electrophoresis method for routine determination of hemoglobins A₂ and F. **Clin Chem** 1999;45:237-43.

DI NUZZO, D. V. P; FONSECA, S. F. **Anemia falciforme e infecções.** Jornal de Pediatria. Rio Janeiro. v. 80, n. 3, p. 47-54 2004.

DINIZ, D.; GUEDES, C. **Anemia Falciforme: Um Problema Nosso. Uma abordagem bioética sobre a nova genética.** Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 19, n. 6, p. 1761-1770, nov-dez, 2003.

FERREIRA, Mônica Calil borges. **Doença Falciforme: Um olhar sobre a assistência prestada na rede pública estadual- Hemocentro Regional de Juiz de Fora** p 88. (Dissertação – Mestrado em Saúde Coletiva). Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora. 2012.

FORGET, B. G., BUNN, H. F. Classification of the disorders of hemoglobina. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; doi: 10.1101/cshperspect.a011684

FRY, P. H. **O significado da anemia falciforme no contexto da “política racial” do governo Brasileiro 1995-2004.** História, Ciências, Saúde – Manguinhos, v. 12, n. 2, p. 374-70, maio-ago. 2005.

GLOBIN, Gene Server. **HbVar: a database of human hemoglobina variants and thalasseмииs.** Disponível em: [http:// <globin.cse.psu.edu/globin/hbvar/>](http://globin.cse.psu.edu/globin/hbvar/). Acesso em: 12 de maio de 2016.

GÓMEZ-CHIAR, M., Puigbert; J. T., Aramburu, J. O. **Drepanocitosis: experiencia de un centro.** Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Materno-Infantil. Vall d’Hebron. Barcelona. España. An Pediatr; v. 58, n. 2, p. 95-9. 2003.

GRIFFITHS, A. J.F.; et al. **Introdução à genética.** Ed. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro. 2002.

GUALANDRO, S. F. M., FONSECA, G. H. H., GUALANDRO, D. M. **Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes.** Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia. v. 29, n. 3, p. 291-298, 2007.

GUEDES, C. DINIZ, D. **A Ética na História do Aconselhamento Genético: um Desafio à Educação Médica.** REVISTA BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO MÉDICA. v. 33, n. 2, p. 247–252, 2009.

GUEDES, C.; DINIZ, D. **Um caso de discriminação genética: o traço falciforme no Brasil.** PHYSIS: Revista de Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, p. 501-520, 2007.

GUIMARÃES, C., T., L.; COELHO, G., O. **A Importância no Aconselhamento Genético na Anemia Falciforme.** Ciência & Saúde Coletiva. 15(Supl. 1): 1733-1740, 2010.

GULBIS, B., MARTINEZ, P. A. **Hemoglobina C.** Disponível em: http://www.enerca.org/media/upload/pdf/hemoglobina_c_DOCUMENTS1_136.pdf> Acesso em: 02 de março de 2016.

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia** (recurso eletrônico) / A.V. Hoffbrand, P. A. H. Moss; tradução e revisão técnica: Renato Failace. -6. Ed. – Dados eletrônicos. Porto Alegre: Artmed, 2013.

JUNQUEIRA, P. C; ROSENBLIT, J; HAMERSCHLAK, N. **História da Hemoterapia no Brasil.** Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia. v. 27, n. 3, p. 201-207. 2005.

LAGUARDIA, J. **No fio da navalha: Anemia falciforme, raça e suas implicações no cuidado à saúde.** Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ; Estudos Feministas, Florianópolis. v. 14, n. 1, p. 243-262, janeiro-abril, 2006.

LIMA, O. C. **Espectro Etnológico Negro Maranhense.** Cad. Pesq. São Luís, v. 4, n. 1, p. 98 - 104, jan./jun. 1988.

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.** Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 20, n. 6, p. 1595-1601, nov-dez, 2004.

LOBO, C.; MARRA, V. N.; SILVA, R. M. G. **Crises dolorosas na doença falciforme.** Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia. v. 29, n. 3, p. 247-258, 2007.

LOBO, Clarisse L. C., et al. **Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil.** Revista Panamericana de Salud Pública - Pan Am J Public Health. v. 13, p. 154-159, 2003.

LOPES, Thaiana C. **A Avaliação do Programa Nacional de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias.** Revista do Instituto Adolfo Lutz. São Paulo, v. 70, n. 3, p.417-421, 2011.

LOUREIRO, M. M., ROZENFELD, S. **Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil.** Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, Revista de Saúde Pública, v. 39, n. 6, p. 943-949, 2005.

MACEDO, L.; MAIO, M. C. **Anemia falciforme: Passado e presente.** ANPUH – XXIII SIMPÓSIO NACIONAL DE HISTÓRIA – Londrina, 2005.

MAMIGONIAN, B. G. **África no Brasil: mapa de uma área de expansão.** Topoi- Revista de História do Programa de Pós-Graduação em História Social da UFRJ. Rio de Janeiro. vol.5, n. 9, 2004.

MANCI, E. A. et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. **Br. J. Haematol.**, Oxford, v. 123, p. 359-365, 2003.

MANFREDINE, V.; CASTRO, S.; WAGNER, S.; BENFATO, M, da S. **A fisiopatologia da anemia falciforme.** INFARMA. v.19, n. 1/2, 2007.

Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes. – Brasília, ANVISA, p. 142, 2001.

MARZZOCO, Anita; TORRES, B. B. **Bioquímica Básica**. -3.ed.- Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

MATOSSO, K. M. DE Q. **Ser escravo no Brasil**. São Paulo: Editora Brasiliense s.a. 1982.

MEIRELES, M. C.; **As Conexões Do Maranhão com a África no Tráfico Atlântico de Escravos na Segunda Metade do Século XVIII**. Dossiê Escravidão. v. 6, n. 8, Dezembro de 2009.

MENDONÇA A. C. et al. **Muito além do “teste do pezinho”**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. v. 31, n. 2, p. 88-9, 2009.

MESIANO, C. A. M. **Anemia falciforme fundamentos teóricos e práticos**. (MONOGRAFIA – Ciências Biológicas). Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília. p. 39, 2001.

Ministério da Saúde. **Doença Falciforme: conhecer para cuidar**. Secretaria de Vigilância em Saúde Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados / DAET / SAS; Universidade Federal de Santa Catarina. 2015.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme: capacidade instalada dos hemocentros coordenadores** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde; **Deteção da doença falciforme no pré-natal**. 2013a.

Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Doença falciforme: conhecer para cuidar**. 2005.

MORAES, K. C. M.; GALIOTI, J. B. **A doença falciforme: um estudo genético-populacional a partir de doadores de sangue em São José dos Campos, São Paulo, Brasil**. Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia. v. 32, n. 4, p. 286-290, 2010.

MOREIRA, H. W. **Hemoglobinopatias no Brasil: um tema inesgotável**. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, v. 22, n. 1, p.03-04, 2000.

- MURRAY, R. K. **Bioquímica ilustrada de Harper**. 2; - 29. Ed.. – Porto Alegre. 2013.
- NAOUM, F. A. **Manifestações clínicas da doença falciforme e tratamento específico**. <<http://www.hemoglobinopatias.com.br/d-falciforme/clinica.htm>> Acesso em: 03 de março de 2016.
- NAOUM, P. C. **Hemoglobinopatias e talassemias** / São Paulo: Savier, 1997.
- NAOUM, P. C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 22, n. 1, p. 05-22, 2000.
- NAOUM, P. C. NAOUM, P. F., ALVES, J. I.; **As hemoglobinas variantes**. <<http://www.hemoglobinopatias.com.br/hemoglobinopatias/hb-variantes.htm>> Acesso em: 02 de março de 2016.
- NAOUM, P. **Diagnostico das hemoglobinopatias**. São Paulo; Savier, 1987
- NAOUM, P.C. **A molécula**. Disponível em: <<http://www.hemoglobinopatias.com.br>> Acesso em: 31 de janeiro de 2016.
- NAOUM, P.C. **Anemias imigrantes. Origens das anemias hereditárias no Brasil**. Disponível em: < <http://hemoglobinopatias.com.br/anemias-imigrantes/>>. Acesso em: 20 de Janeiro de 2016.
- NAOUM, Paulo Cesar. **O DNA das doenças hereditárias**. Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto – SP; p. 17, Agosto de 2009.
- 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.
- NETO, V. A.; et al. **Parasitologia: uma abordagem clínica**. Rio de Janeiro; Elsevier, 2008.
- NICOLATO, R. L. C. **Avaliação Da Incidência De Hemoglobinopatias Em Pacientes Atendidos No Laboratório Piloto De Análises Clínicas Da Escola De Farmácia**. (Tese de Mestrado). Universidade Federal De Ouro Preto/ Escola de Farmácia. Programa De Pós-Graduação Em Ciências Farmacêuticas. p. 78, 2010.
- OAKIS, L. L.; BENTO, A. C. G.; SILVA, N. A. **Anemia falciforme: os malefícios ocasionados pela anemia falciforme em indivíduos homozigóticos**. *Revista Fiar: Revista do Núcleo de Pesquisa e Extensão Ariquemes*, v.2 n. 1, p. 149-171, 2013.

PAGNIER, J. et al. **Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa.** Proceedings of the National Academy of Sciences. USA, v. 81, p. 1771-1773, March 1984.

PENA, S. **Anemia falciforme: uma doença geográfica.** INSTITUTO DE CIÊNCIA HOJE. 2009. Disponível em: <<http://cienciahoje.uol.com.br/colunas/deriva-genetica/anemia-falciforme-uma-doenca-geografica>> Acesso em: 23 de fevereiro de 2016.

PENA, S. D. J., BORTOLINE, M. C. **Pode a genética definir quem deve se beneficiar das cotas universitárias e demais ações afirmativas?.** ESTUDOS AVANÇADOS. v. 18, n. 50, p. 31-50, 2004.

PIEL, F. B.; et al. **Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malária hypothesis.** p.1-7, 2010. www.nature.com/naturecommunications

RAMALHO AS, Magna, LA, Paiva-e-Silva RB. **A portaria n° 822/01 do ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil.** Cadernos de Saúde Pública. v. 19, p. 1195-9, 2003.

REZENDE, P. V. et al. **Sequestro esplênico agudo em coorte de crianças com anemia falciforme.** Jornal de pediatria. Vol. 85, Nº 2, 2009.

ROBERTI, M. R. F.; et al. **Avaliação da qualidade de vida em portadores de doença falciforme do Hospital das Clínicas de Goiás, Brasil.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. v. 32, n. 6, p. 449-454, 2010.

RUIZ, M. A. **Anemia falciforme. Objetivos e resultados no tratamento de uma doença de saúde pública no Brasil.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. v. 29, n. 3, p. 203-206, 2007.

SANTOS, E. C.; et al. **O Conhecimento De Puérperas Sobre A Triagem Neonatal.** Cogitare Enfermagem. v. 16, n. 2, p. 282-8, Abr/Jun, 2011.

SANTOS, L. A. DE C. **Doação, transfusão e laços de sangue: cultura e sociedade no Brasil contemporâneo.** Instituto de medicina social/ UERJ. MANGUINHOS. Vol (II) fevereiro de 1995.

SANTOS-SILVA, MC et al. **Triagem neonatal como um problema de saúde pública.** Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia. v. 27, n. 1, p. 43-47, 2005.

SARAIVA, J. C. P. **A História da Hemoterapia no Brasil.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. v. 27, n. 3, p. 153-158, 2005.

SAVITT, T. L. **The Invisible Malady: Sickle Cell Anemia In America, 1910-1970.** Journal of the national medical association, vol. 73, no. 8, 1981.

SCHMITT, Sandra. **Fluxo a atendimento aos portadores de anemia falciforme em um hospital geral de referência.** (MONOGRAFIA – Especialização em Políticas públicas e gestão de estratégia em saúde) Programa de Pós-Graduação em Administração. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. p. 52, 2006.

SILVA, L. B. et al. **Análise dos haplótipos da anemia falciforme em Fortaleza revela as origens étnicas da população cearense** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. v. 45, n. 2, p. 115-118, abril 2009.

SILVA, M. C., SHIMAUTI, E. L. T. **Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. v. 28, n. 2, p. 144-148, 2006.

SILVEIRA, Z. M. L. da. et al. **Variantes estruturais da hemoglobina: estudo sobre prevalência em militares.** Revista brasileira de análises clínicas, Rio de Janeiro, v. 40, n. 2, p. 155-157, 2008.

STEINBERG, M. H. **Sickle Cell Anemia, the First Molecular Disease: Overview of Molecular Etiology, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches.** The Scientific World JOURNAL, v. 8, p. 1295–1324, 2008.

SWITZER, J. A. et al. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle cell disease: present and future. Lancet Neurol., [S.1.], v. 5, n. 6, p. 501-512, 2006.

TEIXEIRA, P. M. dos S. **Hemoglobinopatias: clinica, diagnostico e terapêutica. REVISÃO DE ARTIGO.** (Dissertação de Mestrado) Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2014.

TORRES, F. R.; BONINI-DOMINGOS, C. R. **Hemoglobinas humana-hipótese malária ou efeito materno?** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. São Paulo, v.27, n.1, p. 53-60, 2005.

UFMA. **Histórico.** Disponível em:

<http://portais.ufma.br/PortalUnidade/pinheiro/paginas/pagina_estatica.jsf?id=647>.

Acesso em: 22 de março de 2017.

VICARI, P. et al. Fulminant stroke in an adult patient with sickle cell anemia. *Acta Haematol.*, [S.l.], v. 116, n. 1, p. 67-69, 2006

VICARI, P., FIGUEIREDO, M. S. **Priaprismo na doença falciforme.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* v. 29, n. 3, p. 275-278, 2007.

VILLALBA, R. R., et al. **Priaprismo.** *Actas Urológicas Españolas.* v. 29, n. 10, p. 961-968, 2005.

VIVAS, W. L. P.; REBOUÇAS, D. S.; FABBRO, A. L. D.; CIPOLOTTI, R. **Heterozigose para hemoglobinopatias em doadores de sangue do Centro de Hemoterapia de Sergipe.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* v. 28, n. 4, p. 284-287, 2006.

WATANABE, A. M. **Prevalência da anemia falciforme no estado do Paraná.** Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2006.

WEATHERALL, D. J. and J. B. Clegg. **Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem.** *Bull World Health Organ.* v. 79, n.8, p. 704-12, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Community control of hereditary anaemias.** Memorandum from a WHO meeting *Bull. World Health Organ.* v. 61, p. 63-80, 1983.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Malaria Report.**, 2015. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf?ua=1>
Acesso em: 11 de março de 2016.

ZAGO, M. A., FALCÃO, R. P., PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e Prática.** São Paulo: Editora Atheneu, 2004.

ZAGO, MA. PINTO, A. C. S. **Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007.