

Michelle Pimenta Oliveira

**Perfil epidemiológico dos pacientes com anemia falciforme e ocorrência familiar da
doença no norte do estado de Minas Gerais – Brasil.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, PPGCS, da Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes, como parte das exigências para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior

Montes Claros – Minas Gerais

Abril de 2010

Oliveira, Michelle Pimenta.

O48p

Perfil epidemiológico dos pacientes com anemia falciforme e ocorrência familiar da doença no norte do estado de Minas Gerais - Brasil [manuscrito]. / Michelle Pimenta Oliveira. – 2010.

81f. : il.

Bibliografia : f. 74-77.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros –
Unimontes, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/
PPGCS, 2010.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Reitor: Prof. Paulo César Gonçalves de Almeida

Vice-reitor: Prof. João dos Reis Canela

Pró-reitora de Pesquisa e Pós-graduação: Prof^a. Dr^a. Silvia Nietzsche

Coordenadoria de Pós-graduação: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenação: Prof. Dr. Paulo Rogério Ferreti Bonan

Subcoordenador: Prof. Dr. João Felício Rodrigues Neto



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



ALUNA: MICHELE PIMENTA OLIVEIRA

TÍTULO DO PROJETO: "PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME E OCORRÊNCIA FAMILIAR DA DOENÇA NO NORTE DO ESTADO DE MINAS GERAIS - BRASIL".

BANCA (TITULARES)

ASSINATURAS

BANCA (TITULARES)

ASSINATURAS

PROF. DR. HERCÍLIO MARTELLI JÚNIOR ORIENTADORA/PRESIDENTE

PROF. DR. PAULO ROGÉRIO FERRETI BONAN (UNIMONTES)

PROFª. DRª. MARINA LOBATO MARTINS (HEMOMINAS)

Handwritten signatures of the panel members, including the president and two other members, over horizontal lines.

BANCA (SUPLENTES)

ASSINATURAS

PROF. DR. ALFREDO MAURÍCIO BATISTA DE PAULA (UNIMONTES)

PROFª. DRª. LETIZIA MONTEIRO DE BARROS (UNIFENAS)

Two horizontal lines provided for the signatures of the substitute members.

APROVADA

REPROVADO

Hospital Universitário Clemente Farias – HUCF

<http://www.unimontes.br> / ppgcs@unimontes.br

Telefone: (0xx38) 3224-8372 / Fax: (0xx38) 3224-8372

Av. Cula Mangabeira, 562, Santo Expedito, Montes Claros – MG, Brasil – Cep: 39401-001

Dedico esse trabalho aos meus pais, José Antônio Veloso Oliveira e Ivanete Maria Drumond Pimenta Oliveira, pela educação recebida e amor incondicional.

Aos meus irmãos, Miguel, Leandra e Flávia Marcela, pelo carinho e apoio.

Aos meus sobrinhos, João Vitor, Mateus e Maria Júlia, razões do meu viver.

A minha amiga (irmã), Ítala, por sua dedicação e companheirismo.

A meu namorado, Marcelo, por sua compreensão e amor.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me manter firme a cada dia nos meus projetos, fortalecendo-me e guiando meus passos. A minha mãe, Nossa Senhora, por me proteger e interceder junto a seu Filho por mim.

Ao meu orientador, Professor Hercílio Martelli Júnior, pelos ensinamentos e sua dedicação na arte de ensinar.

À Professora Andréa Maria Eleutério de Barros Lima Martins pelo apoio e incentivo na realização dessa pós-graduação.

À Maria Ducarmo e Kátia pela dedicação aos pós-graduandos.

Aos colegas de mestrado, e hoje, grandes amigos, Daniella Reis Barbosa Martelli, Danilo Cangussu Mendes, Ernesto José Hoffman, Naiara Gonçalves Fonseca Maia, Patrícia Helena Costa Mendes e Pedro Eleutério dos Santos Neto por compartilharem conhecimentos, angústias, alegrias e expectativas durante esta pós-graduação.

À aluna de iniciação científica Marielle Xavier Araújo, pela colaboração e interesse na execução da pesquisa. A Lana Kei Yamamoto de Almeida e Luciana Antunes Melo pelo carinho e desenvolvimento de outras pesquisas.

À Fundação Hemominas, por permitir a realização desse estudo.

Aos funcionários do Hemocentro Regional de Montes Claros, em especial a Wilson Rodrigues da Costa e a Ana Cristina Novaes da Cruz pela recepção e amizade. A Maria Ildenice Brandão e Dra. Elaine Urias Mendonça pelo apoio técnico. Ao Dr. Paulo Rogério Aguiar por estar sempre à disposição esclarecendo as dúvidas durante todo processo desse estudo.

Às minhas amigas e auxiliares de consultório odontológico Elza Alves Silva, Juliana Soares Fagundes, Regina Mendes, Maria Luiza Vasconcelos e Sonia Aparecida dos Santos pelas palavras de apoio e carinho.

À Tia Ju, vovó Elza, Jô e as irmãs da Casa Nossa Senhora do Silêncio que sempre lembram de mim em suas orações. Em especial a Dona Lurdes por incentivar-me desde o início para realização dessa pós-graduação.

À Tio Dario pela correção ortográfica dessa pesquisa.

À Prefeitura Municipal de Montes Claros e à Universidade Estadual de Montes Claros por conceberem o Mestrado Profissional em Cuidado Primário em Saúde, contribuindo para a formação científica dos profissionais que atuam na atenção primária.

A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original.

Albert Einstein

Resumo

Hemoglobinopatias são as desordens hereditárias mais comuns nos seres humanos, representadas principalmente pelas talassemias e doença falciforme (DF). A DF é uma alteração genética caracterizada pela presença da hemoglobina mutante S (HbS), que provoca a distorção dos eritrócitos, fazendo-os tomar a forma de “foice”. A denominação anemia falciforme (AF) é reservada para a forma da doença que ocorre em homozigose (HbSS). No Brasil, distribui-se de maneira heterogênea, verificando-se uma maior frequência em locais onde a concentração de antepassados negros é predominante. Em MG, a incidência da AF é significativa nas regiões Norte e Nordeste. Os objetivos do presente estudo foram: (1) avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com AF no norte de MG, (2) estudar a ocorrência familiar da AF na mesma região do estado de MG. Para o primeiro objetivo, foram avaliados 460 prontuários de pacientes com AF, cadastrados entre julho de 1993 a dezembro de 2007, no Hemominas, regional Montes Claros. Da população avaliada, não se observou diferença estatística entre os gêneros ($p=0,136$). Em relação à origem dos falcêmicos, a maioria (66,7%) era de áreas urbanas de cidades localizadas com distância superior a 101 Km do Hemocentro referido. Em relação à cor da pele, 80,9% foram feodermas e a média de idade foi de 17,4 anos, com desvio padrão de 12,18. A maioria dos falcêmicos (49,8%) obtiveram o diagnóstico da doença entre 1 semana e 1 ano de vida e iniciaram o tratamento na mesma faixa etária. Quanto à transfusão sanguínea, 65,7% da população estudada já tinha sido submetida ao procedimento e 78,5% deles já havia apresentado infecção, sendo as mais frequentes as infecções de vias aéreas superiores, pneumonia e infecções dermatológicas. O acidente vascular cerebral ocorreu em 5,4% dos pacientes e o sequestro esplênico em 10,2%, enquanto a esplenectomia foi realizada em 5,2% da população. Quanto à sorologia realizada, identificaram-se casos positivos para hepatite B e C, 5,7% e 1,7% respectivamente. O esquema de vacinação encontrou-se irregular na maioria dos pacientes (64,1%). Para o segundo objetivo, realizou-se um estudo transversal, considerando 130 prontuários de pacientes com AF cadastrados pelo teste do pezinho, no período compreendido entre novembro de 1998 a dezembro de 2007. A triagem familiar, assim como o registro da ocorrência da AF em familiares de primeiro grau, foi extraída dos prontuários clínicos. Foram considerados familiares de primeiro grau: os pais, as mães e os irmãos. Dentre os 130 pacientes avaliados, constatou-se similaridade entre os gêneros ($p=0,861$) e a maioria foram feodermas (70,8%). Observou-se ainda que 15,4% dos pacientes avaliados apresentavam pelo

menos um familiar afetado pela doença, sendo os irmãos, os membros mais acometidos (17%). A partir dos 130 casos de AF estudados e diagnosticados pelo teste do pezinho, foi possível constatar a existência de 26 casos entre parentes de primeiro grau daquela população. Vale ressaltar que o presente estudo apresenta limitações uma vez que resultados apresentados foram coletados a partir de registros de prontuários clínicos.

Palavras chave: hemoglobinopatias, anemia falciforme, epidemiologia, triagem neonatal.

Abstract

Hemoglobinopathies are the most common inherited disorders in humans, being represented mainly by thalassemia and sickle cell disease (SCD). The SCD is a genetic disorder characterized by the presence of mutant hemoglobin called hemoglobin S (Hb S), which causes the distortion of red blood cells, causing them to take the form of "sickle". The term sickle cell anemia (SCA) is reserved for the form of the disease that occurs in homozygous (HbSS). In Brazil, SCA is distributed heterogeneously, and there is a higher rate in areas where the proportion of black ancestors is prevalent. In MG, the incidence of SCA is significant in the North and Northeast. The objectives of this study were: (1) to evaluate the epidemiological profile of patients with SCA in the north of Minas Gerais; (2) to study the familial occurrence of SCA in the same region of the state of Minas Gerais. For the first objective, were assessed 460 medical records of patients with SCA who were registered between July 1993 and December 2007 at Hemominas, section of Montes Claros. Population evaluated, there was no statistical difference between genders ($p=0.136$). Regarding the origin of the patients with SCA, most of them (66.7%) were derived from the urban area of cities located at a distance exceeding 101 km from the blood center. Regarding ethnicity, 80.9% were brown-skinned and mean age was 17.4 years, with standard deviation of 12.18. Most patients (49.8%) were diagnosed with the disease between 1 week and 1 year of life and began treatment in the same age. Data of blood transfusion: 65.7% had undergone the procedure and 78.5% of them presented infection. The most frequent infections being the upper respiratory tract, pneumonia and skin infections. The stroke occurred in 5.4% of patients and splenic sequestration in 10.2%, while splenectomy was performed in 5.2% of the population. With the serology performed, were identified positives cases for hepatitis B and C, 5.7% and 1.7% respectively. The vaccination schedule was irregular in most patients (64.1%). For the second objective, we performed a cross-sectional study, considering the medical records of 130 patients with SCA registered by newborn screening, in the period from November 1998 to December 2007. The family screening - as well as the record of the occurrence of SCA in first-degree relatives - was extracted from medical records. In this research were considered first-degree relatives: parents, mothers and siblings. Among the 130 patients evaluated, there was similarity between the genders ($p=0.861$) and the majorities were brown-skinned (70.8%). It was also observed that 15.4% patients had at least one relative affected by the disease, and the siblings were the members more affected (17%).

From the 130 cases of SCA studied and diagnosed by newborn screening, it was possible to establish the existence of 26 cases among first-degree relatives of that population. It is worth saying this present study is limited because its results were collected from records of medical records.

Keywords: hemoglobin, sickle cell anemia, epidemiology, neonatal screening.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Representação esquemática da molécula de hemoglobina.....	15
Figura 2: Tipos de hemoglobina de acordo com seu período de produção e composição de cadeia globínica	16
Figura 3: Cruzamento genético, gerando indivíduos com anemia falciforme e indivíduos portadores do traço falciforme	18
Quadro 1: Defeitos hereditários mais comuns das hemoglobinas envolvendo a HbS...	18
Figura 4: Expansão da anemia falciforme no mundo	19
Figura 5: Distribuição geográfica das hemoglobinopatias e anemia falciforme	20
Figura 6: Gene da hemoglobina S nas diferentes regiões do Brasil	21
Quadro 2: Gene da hemoglobina S no Brasil	22
Figura 7: Incidência da doença falciforme em Minas Gerais	23
Figura 8: Incidência de anemia falciforme por macrorregião, em Minas Gerais	23
Quadro 3: Pacientes com hemoglobinopatias cadastrados no Hemominas	24
Figura 9: Processo de indução à falcização das hemácias	25
Figura 10: Estrutura de glóbulo vermelho normal (A) e na doença falciforme (B)	27
Quadro 4: Fatores responsáveis pela variabilidade clínica das doenças falciformes	27
Quadro 5: Manifestações clínicas e complicações das doenças falciformes	29
Figura 11: Implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos estados brasileiros	32

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Hemoglobina	15
1.2 Hemoglobinopatias	16
1.3 Doença Falciforme	17
1.4 Histórico da Anemia Falciforme	19
1.5 Epidemiologia da Doença Falciforme	20
1.6 Fisiopatologia da Anemia Falciforme	25
1.7 Manifestações Clínicas	27
1.8 Políticas Públicas da Anemia Falciforme	30
2 OBJETIVOS	35
2.1 Objetivo geral	35
2.2 Objetivos específicos	35
3 METODOLOGIA	36
4 RESULTADOS	37
4.1 Perfil epidemiológico dos pacientes com anemia falciforme no norte do estado de Minas Gerais – Brasil. (<i>Artigo científico I</i>)	37
4.2 Ocorrência familiar da anemia falciforme e triagem neonatal no norte de Minas Gerais – Brasil. (<i>Artigo científico II</i>)	60
5 CONCLUSÕES	73
REFERÊNCIAS	74
APÊNDICE	78
ANEXOS	80
ANEXO A - Comitê de Ética em Pesquisa do Hemominas	80
ANEXO B - Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes	81

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hemoglobina

A hemoglobina é a proteína presente no interior dos eritrócitos dos mamíferos e tem como principal função o transporte de oxigênio por todo o organismo. A sua estrutura é de uma proteína esferóide e globular (1). É composta pela conjugação de um pigmento, o *heme*, e de uma proteína, a *globina*. O *heme* é um complexo formado por um átomo de ferro, situado no interior de uma estrutura porfirínica que mantém o estado ferroso e dá a cor vermelha característica da hemoglobina (2). Já a *globina* consiste de dois pares de cadeias polipeptídicas – o tetrâmero – com um total de 574 aminoácidos (2). Esse tetrâmero é composto por duas cadeias globínicas do tipo alfa (α) que possuem 141 aminoácidos, e cujos genes estão localizados no cromossomo 16; e por duas cadeias globínicas do tipo beta (β) com 146 aminoácidos localizados no cromossomo 11 (3). A Figura 1 mostra a representação esquemática da molécula de hemoglobina.

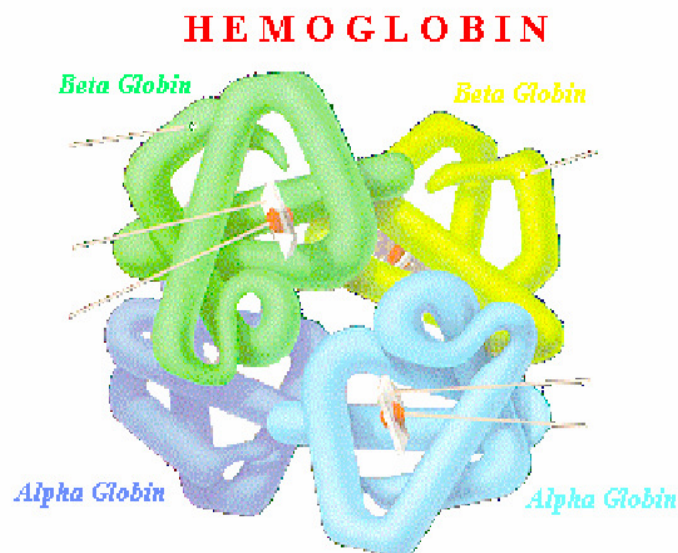


Figura 1: Representação esquemática da molécula de hemoglobina (4).

As combinações entre as diversas cadeias de proteínas, todas representadas por letras gregas, gama (γ), delta (δ), épsilon (ϵ) e zeta (ζ), dão origem às diferentes hemoglobinas presentes nos eritrócitos desde o período embrionário (intra-uterino) até a fase adulta, produzidas no decorrer das distintas etapas do desenvolvimento humano (5). A Figura 2 representa os diferentes tipos de hemoglobinas formadas durante a vida.

Tipo de Hemoglobina	Período preponderante de síntese	Cadeias globínicas
<i>Gower-1</i>	Embrião/até 3º mês de gestação	$\zeta_2\epsilon_2$
<i>Portland</i>	Embrião/até 3º mês de gestação	$\zeta_2\gamma_2$
<i>Gower-2</i>	Embrião/até 3º mês de gestação	$\alpha_2\epsilon_2$
Hb Fetal	Feto/até 6º mês de vida	$\alpha_2\gamma_2$
HbA ₂	Feto/vida adulta	$\alpha_2\delta_2$
HbA	Vida adulta	$\alpha_2\beta_2$

Figura 2: Representação dos diferentes tipos de hemoglobina de acordo com seu principal período de produção e composição da cadeia globínica (1).

1.2 Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias compreendem um grupo de distúrbios hereditários que afetam os genes responsáveis pela síntese de globinas (6). São as desordens hereditárias mais comuns nos seres humanos, acometendo aproximadamente 7% da população mundial, sendo representadas na sua maioria pelas talassemias e doença falciforme (DF) (7, 8, 9), além de apresentarem uma morbidade significativa mundialmente (10). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 270 milhões de pessoas possuem genes que determinam hemoglobinas anômalas, sendo que 300 a 400 mil crianças nascidas vivas apresentam anemia falciforme (AF) ou alguma forma de talassemia grave (11).

Mais de 1.200 mutações nos genes das cadeias globínicas já foram descritas, no entanto, as mais freqüentes e clinicamente significantes são as variantes estruturais para hemoglobinas S (HbS) e C (HbC) (12, 13). As alterações hereditárias da HbS são divididas em 2 grupos: as

hemoglobinopatias estruturais e as hemoglobinopatias por deficiência de síntese ou talassemias (14). Na primeira ocorre a alteração na estrutura de um ou mais tipos de cadeias polipeptídicas que entram na composição da Hb. Geralmente, essas alterações são causadas por mutações de ponto, determinando a troca de um aminoácido por outro em um dos tipos de cadeias polipeptídicas (15).

As hemoglobinopatias por deficiência de síntese ou talassemias são caracterizadas por uma depressão parcial ou total da síntese de um ou mais tipos de cadeias polipeptídicas da globina. As talassemias podem ser do tipo α e do tipo β e determinam alterações quantitativas na eletroforese de HbS (15).

1.3 Doença falciforme

A doença falciforme (DF) é uma alteração genética caracterizada pela presença da hemoglobina mutante designada por hemoglobina S (Hb S), que provoca a distorção dos eritrócitos, fazendo-os tomar a forma de “foice”. A falcização das hemácias ocasiona encurtamento da vida média dos glóbulos vermelhos, fenômenos de vasclusão e episódios de dor e lesão de órgãos (16).

A denominação anemia falciforme (AF) é reservada para a forma da doença que ocorre em homozigose (HbSS). Em geral, os pais são portadores de um único gene da HbS, heterozigotos (HbAS), assintomáticos e transmitem cada um deles o gene anormal para a criança, que recebe o gene da HbS em dose dupla. A criança também pode receber um gene para a hemoglobina S de um dos seus pais e um gene para a hemoglobina A do outro, esse indivíduo é apenas portador do “Traço Falciforme”, heterozigoto para a HbS (HbAS). Entretanto, não apresenta os sinais e sintomas da doença (16, 17). A Figura 3 ilustra indivíduos portadores de AF e traço falciforme.

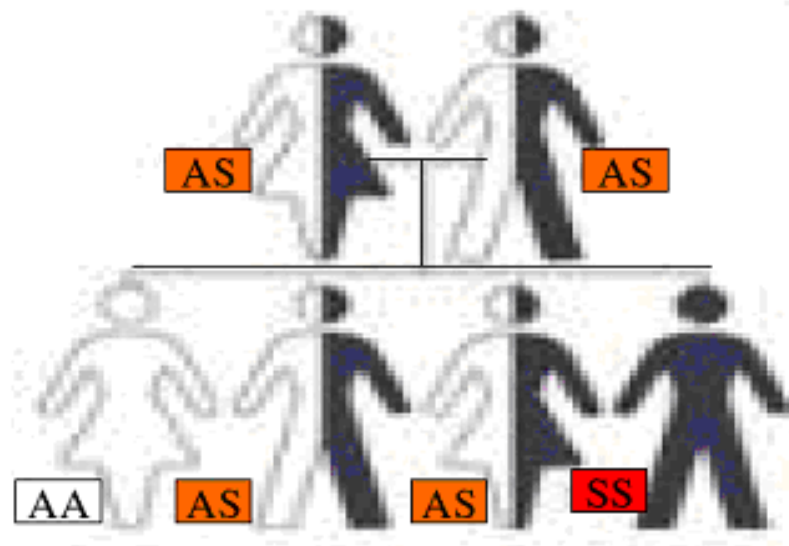


Figura 3: Representação esquemática de cruzamento genético, gerando indivíduos com anemia falciforme (HbSS) e indivíduos portadores do traço falciforme (HbAS) (18).

O gene da hemoglobina S pode combinar-se também com outras hemoglobinas anômalas, como a hemoglobina C, hemoglobina D, beta-talassemia, entre outras, gerando combinações também sintomáticas, denominadas respectivamente, doença SC, SD, S/beta-talassemia. Essas formas sintomáticas do gene da HbS, em homozigoze ou em combinação, no conjunto, são conhecidas como DF. O Quadro 1, apresenta os defeitos hereditários envolvendo a HbS.

Pais	Filhos	
	Assintomáticos	Doentes
AS, AA	AA, AS	
AS, AS	AA, AS	SS
AS, AC	AA, AC, AS	SC
AS, AD	AA, AS, AD	SD
AS, A- β tal	AA, AS, A- β tal	S- β tal

Quadro 1: Herança das formas mais comuns de defeitos hereditários das hemoglobinas envolvendo a HbS (17).

1.4 Histórico da anemia falciforme

Historicamente a humanidade já detinha conhecimento da AF desde seus primórdios. Há evidências de que diversas tribos africanas tinham o hábito de tatuar os portadores e os pacientes para identificar a doença. Porém, o primeiro relato em relação à doença ocorreu nos Estados Unidos, em pacientes necropsiados, afro americanos, que apresentavam agenesia esplênica com antecedentes clínicos crônicos similares ao da AF (19).

Herrick em 1910 descreveu o primeiro relato científico sobre a AF, em um estudante da Universidade das Índias Ocidentais, oriundo de Granada, na América Central, no qual se observou na microscopia o aspecto anômalo e alongado das hemácias (20). No ano de 1949, a descoberta de que a HbS apresentava mobilidade eletroforética anormal, concedeu a Linus Pauling e colaboradores o mérito de nomear a AF como sendo uma “Doença Molecular”, e em 1954, receberam o Prêmio Nobel de Química (5, 21).

A AF originou-se nos países do centro-oeste da África, Índia e do leste da Ásia há cerca de 50 a 100 mil anos, e adentrou as Américas devido à imigração do grande número de escravos (15) (Figura 4). Atualmente, além da África e Américas, a doença é também encontrada em toda a Europa e em grandes regiões da Ásia (16).

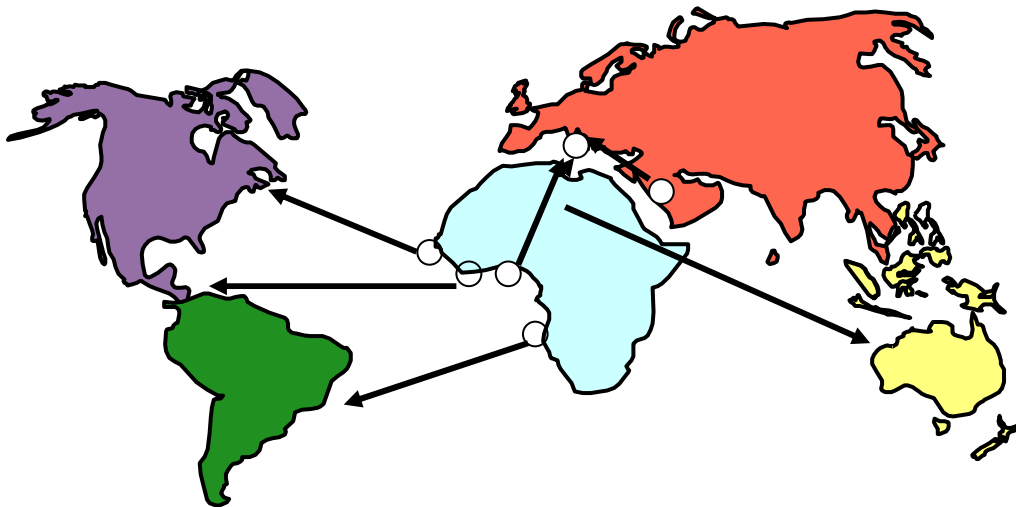


Figura 4: Expansão da anemia falciforme no mundo (22).

No Brasil, a introdução da HbS se deu através do tráfico de escravos de tribos africanas para trabalho na indústria da cana-de-açúcar do Nordeste e posteriormente para a lavra do ouro e extração de metais preciosos em Minas Gerais. Com a abolição da escravatura, o fluxo migratório se expandiu para várias regiões do país e iniciou-se a mistura racial que hoje é uma característica do Brasil (23).

1.5 Epidemiologia da doença falciforme

A DF é a doença hematológica hereditária mais comum em todo mundo. Estima-se que aproximadamente 7% da população mundial seja acometida pelos transtornos da HbS (1, 24). Este gene é de alta frequência em toda a América (25). No entanto, sua maior prevalência ocorre na África Tropical (26), como representado na Figura 5.

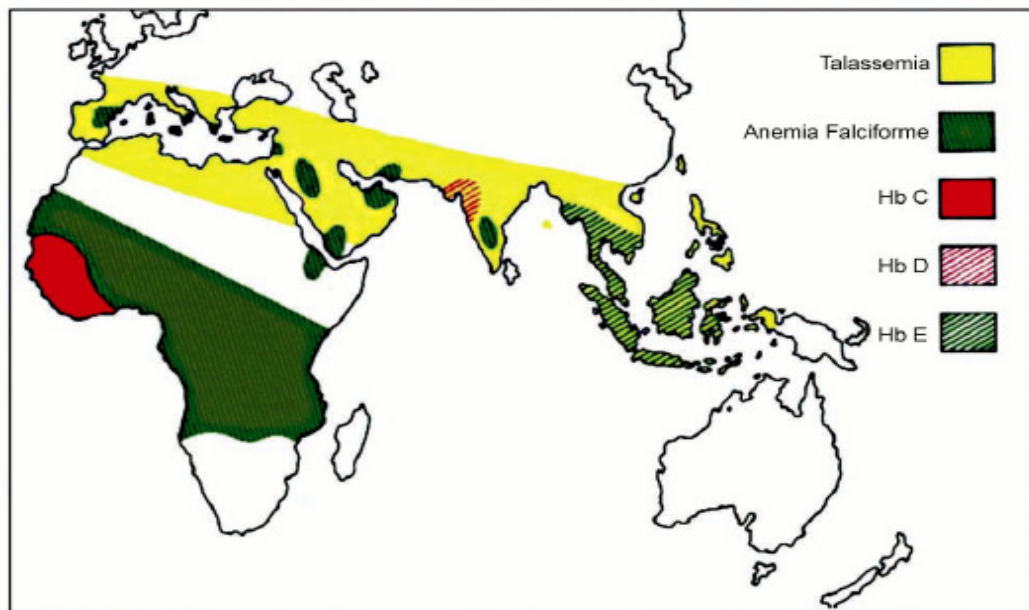


Figura 5: Distribuição geográfica das hemoglobinopatias e anemia falciforme na África (27).

Nos EUA, a AF é mais comum entre os afro-americanos ou hispânicos. Estima-se que um em cada 400 negros e 1 em cada 1.000 a 1.500 hispânicos apresentem a doença. Cerca de 10% de afro-americanos são portadores do gene, ou seja, tem o traço falcêmico (28). No Brasil, a AF é a doença monogênica mais comum, ocorrendo predominantemente entre afro-descendentes

(29). Ela distribuiu-se de maneira heterogênea (Figura 6) verificando-se uma freqüência maior em locais onde a concentração de antepassados negros é predominante (6). Os estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e o litoral do Nordeste apresentam a miscigenação branco-negra. Já o interior do nordeste e o extremo norte derivam do processo de mestiçagem branco-indígena, que também se pode observar nos estados de Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Goiás. Na região sul há visível predominância do indivíduo branco (30).

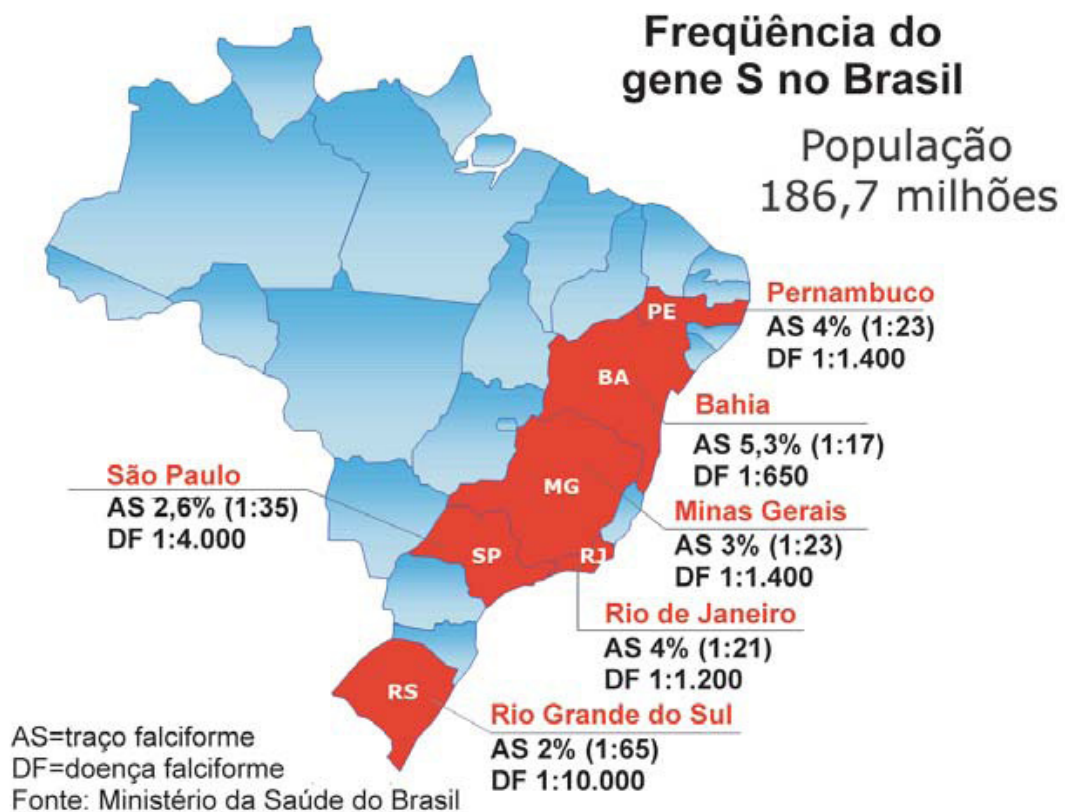


Figura 6: Freqüência do gene da hemoglobina S nas diferentes regiões do Brasil (29).

De acordo com Ministério da Saúde (17) a DF ocorre predominantemente entre negros e pardos, entretanto, pode ocorrer também em brancos. A intensa miscigenação da população brasileira explica o achado desta doença em indivíduos de cor branca. Estima-se que em algumas regiões a DF tenha uma incidência de 3 em 1.000 nascidos vivos, e cerca de 7 a 10% são portadores do traço falciforme (28). O Quadro 2 mostra alguns dados da DF no Brasil.

DOENÇAS FALCIFORMES NO BRASIL	
Prevalência estimada do gene S	
▪ Traço Falciforme (Hb AS)	
	População geral: 4% (2% a 8%)
	Entre Afro-descendentes: 6% a 10%
	Nascimento anual: 200.000
	Expectativa de indivíduos HbAS: 7.200.000
▪ Anemia Falciforme (Hb SS)	
	Casos estimados: 25.000 a 30.000
	Número de casos novos por ano: 3.500

Quadro 2: Prevalência estimada do gene da hemoglobina S no Brasil (29).

No sudeste brasileiro, a prevalência média de heterozigotos, ou seja, portadores do traço falciforme, é de 2% na população geral, e entre os negros essa taxa atinge índices entre 6 e 10% (9). O maior estudo de prevalência e distribuição de hemoglobinopatias realizado no Brasil, analisou amostras de 55.217 indivíduos, na faixa etária entre um mês e noventa anos, provenientes de centros de saúde, escolas e bancos de sangue. Foram detectadas hemoglobinas anômalas em 1703 pessoas (3,08%). A condição de hemoglobina AS, traço falciforme foi a mais prevalente, com 1.068 casos (60,95%) do total de 1.703 portadores. A forma HbAC foi detectada em 265 casos (15,56%) e 65 indivíduos apresentavam condições raras. Encontrou-se também 291 indivíduos com talassemias e 34 com meta-hemoglobinemia. A frequência de Hb SS na população total foi de 0,04% (2).

Januário (31) avaliou a incidência da DF em Minas Gerais, entre os anos de 1998 a 2001, e encontrou uma incidência, em todas as suas formas, em torno de 1 caso para cada 1.383 nascimentos. A Figura 7 mostra a incidência da DF no estado.

Doença Falciforme em Minas Gerais

Forma SS Anemia Falciforme	1 : 2581	40 em 100.000
Forma SC Hemoglobinopatia SC	1 : 3357	31 em 100.000
Outras Formas		03 em 100.000
SS+SC+outras DOENÇA FALCIFORME	1 : 1383	74 em 100.000
AS Traço Falciforme	1 : 30	3.300 em 100.000

Figura 7: Incidência da doença falciforme em 100.000 nascidos vivos em Minas Gerais (31).

A incidência da DF é mais significativa nas regiões Norte e Nordeste de Minas Gerais, estando sua relação associada à migração da população negra oriunda do tráfico de escravos africanos, trazidos durante o processo de colonização do Brasil (32). Nas demais regiões do estado a incidência da DF também se destaca (Figura 8).

Doença Falciforme por Macrorregião 1999 / 2004



Figura 8: Representação da incidência de anemia falciforme por macrorregião, em Minas Gerais, 1999-2004 (32).

De acordo com o Cehmob (32) o norte de Minas Gerais ocupa o 2º lugar no número de pacientes acompanhados com hemoglobinopatias pela Fundação Hemominas, sendo o Hemocentro de Montes Claros o local de referência para a assistência aos mesmos (Quadro 3).

Número de pacientes em acompanhamento por Unidade da Fundação Hemominas	
Belo Horizonte	2.921
Montes Claros	825
Juiz de Fora	399
Governador Valadares	287
Sete Lagoas	134
Uberlândia	114
Divinópolis	97
Uberaba	93
Patos de Minas	37
Manhuaçu	20
Passos	5
Pouso Alegre	3
São João Del Rei	3
Total	4.938

Quadro 3: Número de pacientes portadores de Hemoglobinopatias cadastrados no Hemominas (32).

Estudos sobre a DF reconhecem a importância da relação entre a idade e mortalidade da doença. A literatura internacional relata um pico de incidência de morte entre 1 e 3 anos de idade, sendo as infecções bacterianas as principais responsáveis por mortes em crianças com DF. A profilaxia com penicilina V oral e a vacina antipneumocócica reduziram drasticamente a incidência destas infecções, sendo estes alguns dos principais fatores que aumentaram a sobrevivência das crianças com AF (9). Platt *et al.* (33) em um estudo de coorte relataram que a média de idade do óbito em homens com AF foi de 42 anos e para as mulheres 48 anos.

No Brasil, a sobrevivência média dos pacientes com AF é de $16,4 \pm 12,1$ anos (34). Em outro estudo, Alves (35) observou que 78,6% dos óbitos devido a doença falciforme no país, ocorreram até 29 anos de idade, e 37,5% concentraram-se nos menores de nove anos. A OMS relata ainda que no Brasil, 25% dos portadores de AF que não possuem assistência específica morrem antes dos 5 anos de idade e 70%, antes de completar 25 anos (28). A elevada

letalidade, na qual abrange especialmente os jovens, reflete a gravidade da doença no país, sendo considerada um problema de saúde pública (35).

1.6 Fisiopatologia da anemia falciforme

A AF é causada por uma mutação de ponto no cromossomo 11, especificamente no códon 6, resultando na substituição do ácido glutâmico pela valina, na cadeia β da globina, dando origem à HbS (36). Portanto, a simples troca de um aminoácido ocasiona a produção de uma hemoglobina anômala (1).

A hemoglobina mutante, HbS, possui propriedades físico-químicas diferenciadas da hemoglobina normal, HbA, como consequência da perda de duas cargas elétricas por molécula de hemoglobina, já que o ácido glutâmico é carregado negativamente e a valina é considerada um aminoácido neutro. Além disso, ela difere na estabilidade e solubilidade, demonstrando forte tendência à formação de polímeros quando na sua forma de desoxiemoglobina (1) (Figura 9).

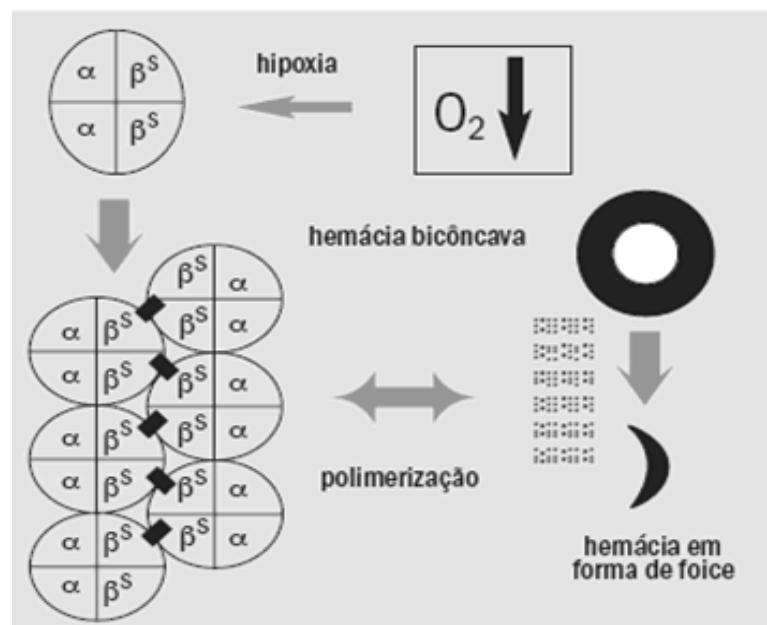


Figura 9: Representação esquemática do processo de indução à falcização das hemácias pela polimerização da desoxiemoglobina diante da baixa concentração de oxigênio (1).

Em situações de baixa concentração de oxigênio, a hemoglobina mutante tem seu formato alterado, passando do formato discóide para forma de foice. Essa alteração deve-se a agregação e polimerização da HbS, que passa do estado de líquido fluente para gel viscoso, e é responsável pela distorção e plasticidade reduzidas das hemácias. Quando o nível de oxigênio aumenta, o afoiçamento é inicialmente reversível, mas a repetição do quadro lesa a membrana celular da hemácia, tornando-a rígida. Dessa maneira, mesmo em períodos de oxigenação adequada, essas hemácias perdem a capacidade de retornar a forma normal (15, 21).

As hemácias em forma de foice, além de acarretar uma menor capacidade do transporte de oxigênio, não circulam adequadamente na microcirculação, resultando na obstrução do fluxo sanguíneo capilar e sua destruição precoce. Sua vida útil é diminuída de 120 para 20 dias (7, 33). A destruição precoce também acarreta gradual desidratação dos tecidos e das funções orgânicas, além dos recorrentes crises de dor, freqüentes infecções bacterianas e um quadro de anemia hemolítica crônica, criando a necessidade da produção constante de eritrócitos (21, 37). A Figura 10 apresenta a estrutura de glóbulos vermelhos discóides e em forma de foice, representando o fenômeno de vasocclusão por esses últimos.

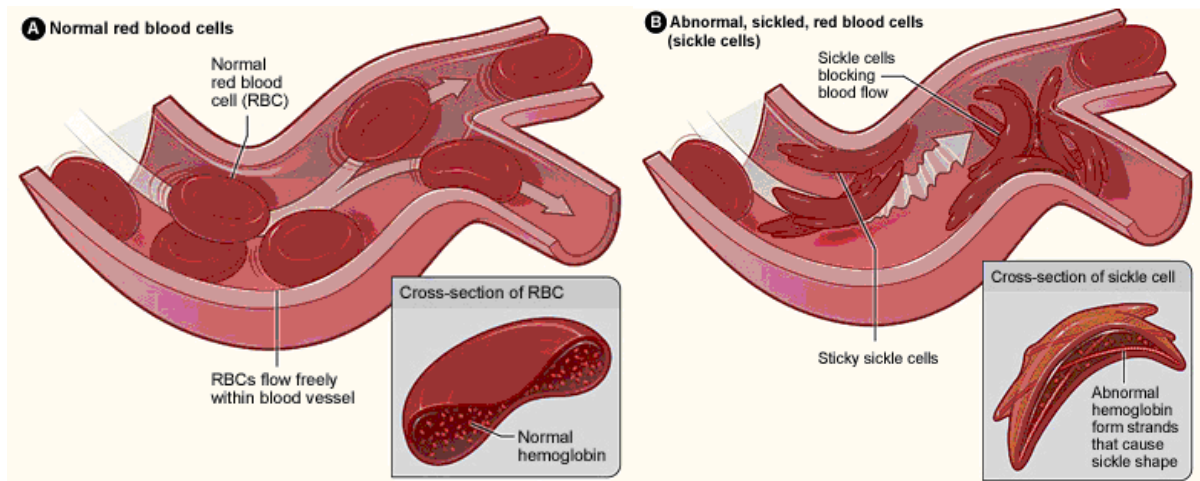


Figura 10: Estrutura de glóbulo vermelho normal (A) e na doença falciforme (B), em forma de foice (38).

Essas alterações são a base da fisiopatologia das síndromes falciformes (39). O termo “síndromes falciformes” identifica as condições em que o eritrócito sofre falcização após a

redução na tensão de oxigênio, enquanto que a designação “doenças falciformes” é reservada as situações em que a falcização das hemácias conduz a manifestações clínicas evidentes (40).

1.7 Manifestações clínicas

A AF é uma doença crônica, que geralmente acarreta importantes danos aos seus portadores, merecendo atenção especial do ponto de vista médico, genético e psicossocial (41). As manifestações clínicas dessa enfermidade resultam de dois processos característicos da doença: a anemia grave e a vasocclusão (6). Estas crises, também conhecidas como crises algícas, ocorrem devido a obstrução de pequenos vasos sanguíneos pelas hemácias falcizadas que impedem a circulação sanguínea local, levando a hipóxia, necrose e dor. Os locais mais comumente comprometidos por essas crises são os ossos, os pulmões, o fígado, o cérebro, o baço e o pênis (16). Em média essas crises duram de 3 a 10 dias e dentre os agentes desencadeadores, destaca-se a infecção, a desidratação, acidose, hipotermia, “stress” emocional e exercícios físicos rigorosos (42). Uma crise dolorosa é considerada grave quando exige tratamento hospitalar com analgésico parenteral por mais de quatro horas. A ocorrência superior a três episódios graves em um mesmo ano caracteriza DF com evolução clínica grave (40).

A variabilidade clínica da AF é grande. Enquanto alguns pacientes têm um quadro de maior gravidade e estão sujeitos a inúmeras complicações e frequentes hospitalizações, outros apresentam uma evolução mais benigna e, em alguns casos, quase assintomática (17). Esta variabilidade clínica depende tanto de fatores hereditários como de adquiridos (Quadro 4).

Adquiridos	Hereditários
<ul style="list-style-type: none"> • Acesso a assistência médica • Condições de trabalho • Qualidade de moradia e higiene • Educação • Alimentação • Doenças infecciosas associadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de doença falciforme (SS, SC, SD, Sβ-talassemia) • Níveis de Hb fetal • Haplótipos do gene da HbS • Associação de α-talassemia

Quadro 4: Fatores responsáveis pela variabilidade clínica das doenças falciformes (17).

Entre os fatores adquiridos mais importantes estão os níveis socioeconômicos e, como consequência, as condições de moradia, de trabalho, a qualidade da alimentação, prevenção de infecções e da assistência médica. Entre as várias associações genéticas que determinam as DF, algumas resultam em uma evolução clínica mais grave do que outras (43). A AF é a forma que expressa a evolução clínica mais grave de todas as DF. A associação de HbS com β^0 -talassemia do tipo β^0 (ou seja, a variante de β -talassemia que está associada à completa supressão da síntese de cadeias β normais) resulta em um quadro clínico igualmente grave a AF, já que o paciente produz somente HbS. Entretanto, a associação de HbS com o gene do tipo β^+ -talassemia (que reduz, mas não suprime completamente a síntese de cadeias β normais) apresenta um quadro clínico de menor gravidade, pois o paciente, além da HbS predominante, produz também um pouco de HbA. A doença SC e SD têm quadros clínicos mais benignos (17).

Os níveis elevados de HbF estão associados a um bom prognóstico e melhor evolução da AF. Os recém-nascidos portadores da doença possuem níveis elevados de HbF e, como consequência, não apresentam manifestações clínicas significantes (5, 17, 44). Os haplótipos Senegal e Árabe-indiano estão associados a maiores elevações de HbF, e apresentam uma evolução benigna da doença. Os homocigotos destes haplótipos podem ter níveis de 20–25% de HbF e um curso absolutamente assintomático. O haplótipo Banto parece ser associado a um prognóstico um pouco pior do que o do haplótipo Benin, embora haja controvérsia com relação a esta conclusão (17).

O tratamento da DF objetiva a prevenção das complicações, sendo utilizado a antibioticoterapia profilática, medicamentos para dor, transfusões sanguíneas e vacinas. A hidroxiureia é o mais novo agente quimioterápico utilizado para a doença. Seu sucesso está na redução dos eventos de crises álgicas, por aumentar a contagem de hemoglobina fetal e diminuir as células brancas. Essa medicação usada diariamente leva de 3-6 meses para ser efetiva (45). Outro avanço no tratamento da DF é o transplante de medula óssea (TMO), esse, considerado como a única terapia curativa para a doença. Seu objetivo é restabelecer uma

hematopoese normal, eliminando as obstruções vasculares causadas pelas hemácias falcizadas e a lesão crônica e recorrente do endotélio vascular (45).

Os sinais e sintomas iniciais da doença manifestam-se entre 5 e 6 meses de idade e continuam por toda a vida (44). O Quadro 5 apresenta as principais manifestações da DF.

<p style="text-align: center;">Sistema linfo-hematopoiético</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Asplenia • Esplenomegalia crônica (rara) • Episódios de sequestro esplênico agudo 	<p style="text-align: center;">Sistema Nervoso Central</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acidente isquêmico transitório • Infarto • Hemorragia cerebral
<p style="text-align: center;">Pele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palidez • Icterícia • Úlceras de perna 	<p style="text-align: center;">Cardiopulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiomegalia • Insuficiência cardíaca • Infarto pulmonar • Pneumonia
<p style="text-align: center;">Ósteo-articular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome mão-pé • Dores ósteo-articulares • Osteomielite • Necrose asséptica da cabeça do fêmur • Compressão vertebral • Gnatopatia 	<p style="text-align: center;">Urogenital</p> <ul style="list-style-type: none"> • Priapismo • Hipostenúria, proteinúria • Insuficiência renal crônica
<p style="text-align: center;">Olhos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinopatia proliferativa • Glaucoma • Hemorragia retiniana 	<p style="text-align: center;">Gastrointestinal e abdominal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crises de dor abdominal • Cálculos biliares • Icterícia obstrutiva • Hepatopatia
	<p style="text-align: center;">Geral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipodesenvolvimento somático • Retardo da maturação sexual • Maior suscetibilidade a infecções

Quadro 5: Principais manifestações clínicas e complicações das doenças falciformes (17).

1.8. Políticas públicas e atenção primária na anemia falciforme

O objetivo principal de qualquer sistema de saúde é garantir meios que possam melhorar a saúde da população, bem como minimizar as desigualdades na distribuição de recursos, não permitindo que grupos estejam em desvantagem de forma sistemática. O Brasil, nos últimos anos, tem contabilizado grandes avanços tecnológicos no manejo da Doença Falciforme (DF), possibilitando uma melhora na qualidade de vida dessa população, e aumentando a longevidade das pessoas envolvidas com tal enfermidade (46).

O desenvolvimento de ações e políticas públicas voltadas à pessoa com DF no SUS inicia-se no ano de 1996, com a mesa-redonda realizada em Brasília-DF, por iniciativa do Grupo Interministerial para a Valorização da População Negra (47). A AF passa a ser reconhecida como um problema de saúde pública e recomendada como alvo de políticas públicas de saúde (48). Neste mesmo ano, concluiu-se também o Programa Nacional de Anemia Falciforme (PAF), que tinha como objetivo geral reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida das pessoas com doença falciforme, além de difundir informações relativas às síndromes falciformes. Esse programa tinha como um dos componentes a busca ativa de pessoas afetadas, a qual incluía o diagnóstico neonatal de todos os RN, após esclarecimento e consentimento livre do responsável legal. No entanto, esse não foi viabilizado como política pública no país (47, 49).

O Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da Hemorrede, garante que as pessoas diagnosticadas portadoras da DF sejam encaminhadas para acompanhamento nos centros de atenção hematológica, no entanto, essa população não usufrui de programas de prevenção e promoção da saúde. Eles tinham acesso limitado aos procedimentos que necessitavam, seja pela grande quantidade de usuários nesses serviços ou pela distância do local de moradia desses grandes centros. Essa dificuldade de acesso gera a descontinuidade do cuidado, como a perda de vínculo com o profissional de saúde, com consequências desfavoráveis ao tratamento, e a baixa satisfação das pessoas com DF. O excesso de fragmentação do cuidado

também traz como consequências, serviços de baixa qualidade, uso irracional dos recursos disponíveis e aumento dos custos de produção (46).

O governo brasileiro tem procurado melhorar a equidade na distribuição desses benefícios às pessoas com a DF, e um dos meios para isso, foi o envolvimento da rede de Atenção Primária à Saúde (APS) nos cuidados desses indivíduos. Essa se caracteriza por um conjunto de práticas gerenciais e sanitárias, democráticas e participativas, sob a forma de trabalho em equipe, dirigidas a populações de territórios bem delimitados, pelas quais assume a responsabilidade sanitária, considerando a dinamicidade existente no território em que vive a população. A APS é orientada pelos princípios de primeiro contato, longitudinalidade, integralidade, coordenação, abordagem familiar e enfoque comunitário (50). Dessa forma, a atenção aos pacientes com DF em unidades de saúde mais próximas ao seu local de moradia, geram um vínculo entre o usuário e a equipe de saúde, além de promover uma abordagem integral do indivíduo, repercutindo na redução da morbimortalidade e no aumento da expectativa de vida para essas pessoas (46).

Outra abordagem essencial que diminuiu muito a mortalidade e a morbidade da DF foi o diagnóstico precoce através da triagem neonatal (TN), que além de prevenir as complicações da doença, permite o acompanhamento multiprofissional dos pacientes (16). A Organização Mundial de Saúde (OMS), desde a década de 60, preconiza a importância da TN e recomenda sua implantação, especialmente nos países em desenvolvimento. No Brasil, a TN foi incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS) no ano de 1992, através da Portaria GM/MS n.º 22, de 15 de Janeiro. Esta determinava a obrigatoriedade do teste em todos os recém-nascidos vivos e incluía a avaliação para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito. A AF ainda não havia sido contemplada para o procedimento (28). Em 2001, a Secretaria de Atenção à Saúde iniciou a política de atenção aos doentes falciformes no SUS, empenhando-se na reavaliação da TN, que culminou na publicação da portaria ministerial GM n° 822/01. Cria-se o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), incluindo a triagem para as hemoglobinopatias (51).

O PNTN é executado de forma articulada pelo Ministério da Saúde e pelas secretarias de saúde dos estados e Distrito Federal através da criação de uma rede estadual de TN, tendo como unidade central os Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN). Esses são instrumentos ordenadores e orientadores de toda rede local de TN, a eles é destinada a operacionalização, execução e controle do PNTN, na sua área de abrangência (52). Em virtude dos diferentes níveis de organização das redes assistenciais existentes nos estados, além da variação de percentual de cobertura dos recém-nascidos da triagem que vinha sendo realizada no país, optou-se em implantar o PNTN por fases, como descrito na legenda da Figura 11 (53).

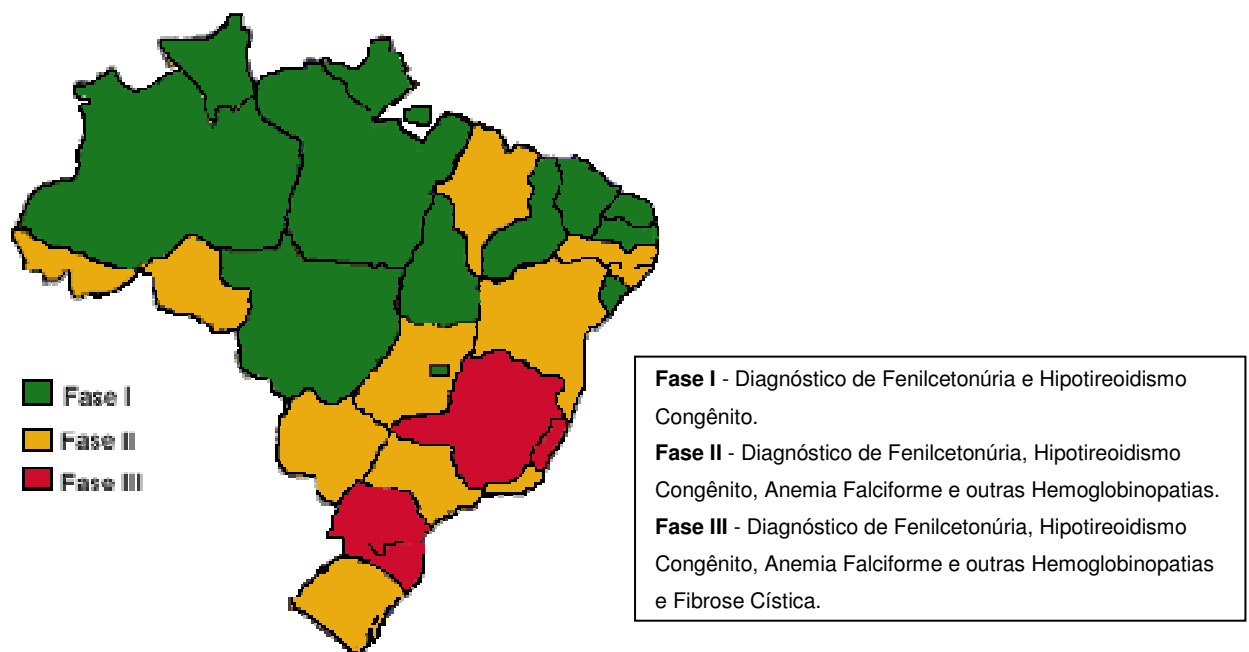


Figura 11: Fases de implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos estados brasileiros (53).

Dentre os principais objetivos do PNTN, destacam-se a ampliação da gama de patologias triadas (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, AF e outras Hemoglobinopatias e fibrose cística), busca da cobertura de 100% dos nascidos vivos e a definição de uma abordagem mais ampla da questão, determinando que o processo de TN envolva várias etapas como: a realização do exame laboratorial, a busca ativa dos casos suspeitos, a confirmação diagnóstica, o tratamento e o acompanhamento multidisciplinar especializado dos pacientes.

Assim, o PNTN criou o mecanismo para que seja alcançada a meta principal, a prevenção e redução da morbimortalidade provocada pelas patologias triadas (28).

O governo federal, em março de 2003, demonstrando interesse em promover a igualdade e a proteção aos direitos dos indivíduos e grupos raciais e étnicos afetados pela discriminação e demais formas de intolerância com ênfase na população negra, cria a Secretaria de Promoção de Políticas da Igualdade Racial. Associada, também, aos princípios e diretrizes da Política Nacional do Sangue, Componentes e Hemoderivados. Essa defende em seus preceitos a garantia da harmonização das ações do poder público em todos os níveis de governo e a indispensável necessidade de tratamento multiprofissional e multidisciplinar a ser realizado por profissionais adequadamente preparados, dirigidos às pessoas com DF (32).

Em 2004, foi instituída a Coordenação da Política Nacional do Sangue e Hemoderivados, setor encarregado de desenvolver a política de Atenção à DF e outras Hemoglobinopatias no SUS, conforme preconiza a Portaria GM 1.391/05. Esta, implantada em 16 de agosto de 2005, consolida a AF como um problema de saúde pública, instituindo no âmbito do SUS, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com DF e outras Hemoglobinopatias (54).

Pioneira nas políticas de atenção as pessoas com DF, Minas Gerais, em 1998, implantou o programa de diagnóstico neonatal de forma universal e gratuita. Os exames da TN são realizados pelo Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Segundo dados do Cehmob (32) o programa atinge 853 municípios de Minas, com uma cobertura de 96% dos nascidos vivos. O Centro de referência para portadores de hemoglobinopatias no estado é a Fundação Hemominas, instituição organizadora e dirigente do fluxo de agendamento de consultas advindas da TN ou não, e também responsável pelo controle de marcação de consultas hematológicas e adesão ao protocolo de atendimento ao doente falciforme (32).

O estado de Minas Gerais, mesmo antes do reconhecimento e da consolidação da AF como problema de saúde pública no país, tem procurado desenvolver políticas que garantam o acesso dos pacientes falcêmicos aos serviços de saúde de maneira integral, em todos os níveis de atenção do SUS, melhorando substancialmente a qualidade de vida desses indivíduos. Nesse intuito, nasceu o Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias (Cehmob-MG), em 2004, aprovado e financiado pelo Ministério da Saúde. Uma parceria criada entre Ministério e Secretaria Especial de Políticas e Promoção da Igualdade Racial (SEPPIR), Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad) - órgão complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG), Fundação Hemominas, Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte e Associação dos Pais, Amigos e Pacientes de Doença Falciforme do Estado de Minas Gerais (Dreminas). A união dessas instituições possibilitou melhor apoio ao paciente com a utilização dos serviços do SUS, sendo que o objetivo maior desse Centro é promover atenção integral ao doente falciforme, por intermédio da educação, informação e apoio assistencial. O mesmo Centro atua em todo o estado, capacitando e treinando profissionais das Unidades Básicas de Saúde (UBS) e de Urgência de Minas Gerais (55). Outra ação que visa o acesso desse pacientes aos serviços de saúde do SUS advém do Plano Diretor da Atenção Primária (estratégia de reorganização da atenção básica de Minas Gerais). A intervenção formalizou o acompanhamento dos pacientes falcêmicos pelas UBS e profissionais da Estratégia de Saúde da Família (ESF) (56).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com anemia falciforme e a ocorrência familiar da doença no norte do estado de Minas Gerais – Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a prevalência da anemia falciforme no norte de Minas Gerais;
- b) Avaliar a ocorrência da doença em familiares de primeiro grau de pacientes com anemia falciforme no norte de Minas Gerais;
- c) Descrever o perfil sócio demográfico dos indivíduos falcêmicos dessa região;
- d) Verificar a data de diagnóstico da doença, além da data de início de tratamento, assim como a adesão aos protocolos de antibioticoterapia profilática, a sorologia para o vírus da hepatite B, C, HIV e HTLV, vacinação, além do acompanhamento desses pacientes pela instituição;
- e) Identificar na população de pacientes com anemia falciforme a frequência de internação hospitalar, acidente vascular cerebral, esplenectomia, sequestrações esplênicas e transfusões sanguíneas.

3 METODOLOGIA

O capítulo de “*Metodologia*” desta dissertação encontra-se descrita nos dois artigos científicos que se seguem. O primeiro artigo científico intitula-se: “*Perfil epidemiológico dos pacientes com anemia falciforme no norte do estado de Minas Gerais – Brasil*” e o segundo denomina-se “*Ocorrência Familiar de Anemia Falciforme e Triagem Neonatal no Norte de Minas Gerais – Brasil*”.

4 RESULTADOS

4.1 Perfil epidemiológico dos pacientes com anemia falciforme no norte do estado de Minas Gerais – Brasil.

Epidemiological profile of patients with sickle cell disease in the northern state of Minas Gerais - Brazil.

Resumo

Anemia falciforme (AF) é a doença monogênica de maior prevalência na população brasileira e possui uma considerável morbimortalidade. **Objetivo:** O estudo avaliou o perfil epidemiológico dos pacientes com AF no norte do estado de Minas Gerais, Brasil. **Metodologia:** Estudo transversal que utilizou prontuários clínicos de pacientes com AF, cadastrados no Hemocentro regional de Montes Claros. Para associação de algumas variáveis estudadas realizou-se o teste estatístico qui quadrado. **Resultados:** Foram avaliados 460 prontuários de pacientes com anemia falciforme, sendo que desses, 53,5% pertenciam ao gênero feminino, com predomínio de feoderma (80,9%). A faixa etária acometida foi jovem e a maioria desses pacientes (66,7%) era oriundo das áreas urbanas de cidades do norte de Minas, situando-se a mais de 101 Km de Montes Claros. Verificou-se também que 65,7% dos portadores de AF já haviam realizado transfusão sanguínea, 78,5% e 10,2% já tiveram infecções e sequestro esplênico agudo respectivamente e 5,2% se submeteram a esplenectomia. Quanto a sorologia realizada, identificou-se casos positivos para hepatite B e C, 5,7% e 1,7% respectivamente. O esquema de vacinação encontrou-se irregular na maioria dos pacientes, 64,1%. Em relação ao acompanhamento ambulatorial, foi satisfatória a adesão dos pacientes, uma vez que 92,2% o faziam regularmente. **Conclusões:** Observou-se distribuição similar entre os gêneros ($p=0,136$) e maior prevalência em indivíduos feodermas (80,9%). A média de idade dos pacientes acometidos foi de 17,4 anos. Estimou-se uma prevalência de 0,03% de falcêmicos na macrorregião do norte de Minas Gerais. Quando se associou algumas variáveis como a ocorrência de infecção e procedência, essa foi significativamente maior nos pacientes que eram oriundos das áreas urbanas ($p=0,032$). Houve também uma significância estatística quando se associou as crises vasclusivas e a ocorrência de infecções ($p=0,006$). Vale ressaltar que o presente estudo apresenta limitações

uma vez que resultados apresentados foram coletados a partir de registros de prontuários clínicos.

Palavras-chaves: hemoglobinopatias, anemia falciforme, epidemiologia.

Abstract

Sickle cell anemia (SCA) is the most prevalent monogenic disease in the Brazilian population and has considerable morbidity and mortality. **Objective:** The study evaluated the epidemiological profile of patients with SCA in the north of Minas Gerais, Brazil. **Methodology:** A cross-sectional study that used medical records of patients with SCA was enrolled in Hemominas at Montes Claros city. For association of some variables held statistical test chi-square. **Results:** 460 charts of patients were evaluated on this study, of these, 53.5% were females, with a predominance of brown-skinned (80.9%). The age of the patients were young, and the most of these patients (66,7%) came from urban areas of cities located at north of Minas, reaching more than 101 km from Montes Claros. It also verified that 65.7% of patients with SCA had performed blood transfusion, 78.5% and 10.2% had infections and acute splenic sequestration respectively and 5.2% underwent splenectomy. The serology performed positives cases were identified for hepatitis B and C, 5.7% and 1.7% respectively. The vaccination schedule met irregularly in most patients, 64.1%. Regarding outpatient treatment was satisfactory patient compliance, as 92.2% did so regularly. **Conclusions:** There was a similar distribution between genders ($p=0.136$) and a higher prevalence in brown-skinned individuals (80.9%). The age of the patients were young with a mean age of 17.4 years. A prevalence of 0.03% of sickle cell in the north of Minas Gerais was estimated. Some variables were associated such as the occurrence of infection and origin, this was significantly higher in patients who were from urban areas ($p=0.032$). There was also a statistically significant when associated crises vasoclusivas and the occurrence of infections ($p=0.006$). It is worth saying this present study is limited because its results were collected from records of medical records.

Keywords: hemoglobinopathies, sickle cell disease, epidemiology.

Introdução

As hemoglobinopatias compreendem um grupo de distúrbios hereditários que envolvem os genes responsáveis pela síntese de globinas (Lobo *et al.*, 2003), afetando aproximadamente 7% da população mundial, sendo representadas na sua maioria pelas talassemias e doença falciforme (DF) (Di Nuzzo e Fonseca, 2004; Adorno *et al.*, 2005; Loureiro e Rozenfeld, 2005). Por sua diversidade genética e importância clínica são consideradas problemas de saúde pública em muitos países, incluindo o Brasil (Melo *et al.*, 2008).

A DF é caracterizada pela presença da hemoglobina anômala denominada hemoglobina S (Hb S), que provoca a distorção dos eritrócitos, fazendo-os assumir a forma de “foice” (Brasil, 2001). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 270 milhões de pessoas no mundo, carregam genes que determinam a presença de hemoglobinas mutantes. No Brasil, há aproximadamente 10 milhões de indivíduos heterozigotos para os genes da hemoglobina S (Orlando *et al.*, 2000; Zago *et al.*, 2004; Silva, 2005). A introdução desse gene no país ocorreu através do tráfico de escravos de tribos africanas para trabalho na indústria da cana-de-açúcar no nordeste e, posteriormente, para a lavra do ouro e extração de metais preciosos em Minas Gerais. Com a abolição da escravatura, o fluxo migratório se expandiu para várias regiões do país e iniciou-se a panmixia racial, que hoje é uma característica do Brasil (Ruiz, 2007).

O termo anemia falciforme (AF) é resultante da forma homozigótica da hemoglobina S (HbSS) (ANVISA, 2002). A distribuição da AF ocorre de forma heterogênea no Brasil, verificando-se uma frequência maior em locais onde a concentração de antepassados negros é predominante, como no nordeste, estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais (Lobo *et al.*, 2003). É a doença hereditária monogênica de maior prevalência no país, acometendo cerca de 0,1% a 0,3% da população negróide (Ramalho, 2003). No sudeste, a prevalência média de heterozigotos, ou seja, portadores do traço falciforme, é de 2% na população geral, e entre os negros essa taxa atinge índices entre 6 e 10% (Loureiro e Rozenfeld, 2005). De acordo com Januário (2002) a incidência para a DF é mais significativa nas regiões norte e nordeste de Minas. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com AF, cadastrados no Hemocentro, regional Montes Claros, no norte do estado de Minas Gerais – Brasil.

Metodologia

Realizou-se um estudo transversal, quantitativo, utilizando prontuários clínicos de pacientes com AF, cadastrado no Hemominas regional de Montes Claros, entre julho de 1993 a dezembro de 2007. Baseado nos dados do cadastro local de hemoglobinopatias e coagulopatias desse Hemocentro verificou-se que dos 979 indivíduos cadastrados no período do estudo, 483 eram portadores da AF (Hemominas, 2008). No entanto, desse total, somente 460 pacientes foram incluídos na pesquisa, uma vez que os demais 23 prontuários apresentavam-se incompletos e não possibilitaram a extração das informações necessárias para o estudo. O Hemocentro citado é a Unidade de referência na assistência aos portadores de hemoglobinopatias e coagulopatias no norte de Minas Gerais. Para estudo das variáveis demográficas, observou-se a idade, o gênero, a procedência e a cor de pele. Foram também estudadas as seguintes variáveis: data de diagnóstico e data de início de tratamento da AF, ocorrência da AF em familiares dos pacientes afetados, sintomas verificados no momento da primeira consulta no Hemominas, assim como o tratamento instituído e a adesão aos protocolos de vacinação, antibioticoterapia profilática, ácido fólico e sorologia para os vírus da hepatite B, C, HIV e HTLV. Outras variáveis como a ocorrência e número de transfusões sanguíneas, assim como a ocorrência de infecção, internações, acidente vascular cerebral, crises dolorosas, sequestro esplênico e esplenectomia também foram avaliadas. Para a coleta de dados, utilizou-se um roteiro (Apêndice), esses, após coletados, foram compilados e analisados através do programa estatístico SPSS[®] 17.0. Realizou-se a descrição de frequências simples, medidas de centro, além de medidas de variabilidade como o desvio padrão, por meio da análise estatística descritiva. Para associação de algumas variáveis foi utilizado o teste qui quadrado. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes) e da Fundação Hemominas.

Resultados

Dos 460 casos de AF analisados, 53,5% pertenciam ao gênero feminino e 46,5% ao masculino. Em relação à procedência desses pacientes, 66,7% deles residiam na área urbana e os outros 33,3% habitavam na zona rural dos municípios do norte do estado de Minas Gerais. Quanto a distância desses municípios a Montes Claros, cidade sede do Hemominas, 18,7% dos pacientes eram provenientes de Montes Claros, 5,4% e 6,1% eram oriundos, respectivamente, de cidades a 50 km e 51 a 100 km de Montes Claros. A maioria dos

pacientes, 69,8%, foram de municípios com distância superior à 101 km de distância do Hemocentro. Em relação à cor da pele, 80,9% foram feodermas, 11,5% leucodermas, 1,5% melanodermas e os demais 6,1% não apresentavam registro dessa variável (Tabela 1). A Tabela 1 mostra que 63,9% dos portadores da AF no norte de Minas Gerais apresentavam-se na faixa etária entre 1 semana a 20 anos, e que a maioria dos pacientes, 48,9%, tiveram o diagnóstico da doença entre 1 semana e 1 ano de vida. Desses, 40,4% iniciaram o tratamento na mesma faixa etária (Tabela 1). Quanto aos sintomas relatados na primeira consulta realizada no Hemominas, a maioria dos falcêmicos (87,4%) não apresentavam queixas, e quando essa ocorria, a dor foi a sintomatologia mais citada (8,5%), como evidenciado na Tabela 2. Verificou-se também que 66,3% dos portadores de AF realizaram a transfusão sanguínea, sendo que, este procedimento foi vivenciado entre 1 a 20 vezes em 51,7% dos falcêmicos (Tabela 2). Dos pacientes avaliados, 78,5% já havia apresentado infecção, enquanto os outros 21,5% não apresentaram. Dentre as infecções mais frequentes destacaram-se as infecções de vias aéreas superiores (IVAS), pneumonia e infecções dermatológicas (Tabela 2).

Ao avaliar as internações, verificou-se que 73% dos portadores de AF tinham registro de internação hospitalar enquanto os outros 27% não apresentavam. Vale ressaltar que as causas mais frequentes dessas internações foram complicações decorrentes da hematopatia, sendo a mais frequente as crises algícas. A Tabela 2 demonstra o número de internações, sendo que a maioria dos pacientes (67,4%) internou-se de 1 a 10 vezes, e também evidencia o número de crises algícas ocorridas, na qual 51,1% dos falcêmicos apresentaram de 1 a 10 episódios de dor, e 8% não vivenciaram essa manifestação. Quanto ao esquema de vacinação dos portadores de AF, 64,1%, encontravam-se irregular (Tabela 2). O acidente vascular encefálico acometeu 5,4% dos pacientes e o sequestro esplênico 10,2%, enquanto a esplenectomia foi realizada em 5,2% da população (Tabela 2). A adesão a antibioticoterapia profilática foi considerada satisfatória, 98% dos pacientes aderiram ao procedimento (Tabela 2). Quanto ao tratamento instituído, a maioria dos falcêmicos, 90,4%, fazia uso do ácido fólico e 92,2% eram assistidos de forma regular pela Fundação Hemominas (Tabela 2). Ainda na Tabela 2, verifica-se que do total de casos avaliados, 29,8% foram encaminhados e cadastrados no hemocentro através do teste do pezinho.

A Tabela 3 evidencia a sorologia realizada para os vírus da hepatite B, C, HIV e HTLV nos portadores da AF. Desses, 5,7% e 1,7% apresentaram história de positividade para

a hepatite B e C respectivamente. Em relação ao vírus HIV e HTLV, não se verificou casos positivos. A Tabela 4 demonstra a associação significativa entre algumas variáveis do estudo como ocorrência de infecção, crises vasclusivas e procedência ao utilizar o teste qui quadrado. Foram consideradas significantes as associações com valor de $p < 0,05$.

Discussão

No Brasil, a prevalência da AF distribui-se de forma heterogênea, com taxas mais elevadas em estados da federação onde a concentração de afro-descendentes é expressiva (Cançado e Jesus, 2007). Januário (2002) avaliou a incidência da DF em Minas Gerais, entre os anos de 1998 a 2001, e encontrou valores em torno de 1 caso para cada 1.383 nascimentos, sendo que para a AF, o valor foi de 1 caso para 2.581 nascimentos. Considerando-se que o hemocentro regional de Montes Claros é a Unidade de referência ao portador de AF para a macrorregião do norte de Minas Gerais, que possui uma população de 1.597.549 habitantes (SES, 2009), o presente estudo estimou uma prevalência de 0,03% de AF no norte do estado. Esse resultado encontra-se abaixo da prevalência da população geral brasileira citado por Naoum *et al.* (1987) que foi de 0,04% e, entre negros, de 0,22%. Vale ressaltar que o presente estudo não foi de natureza populacional como o estudo citado, e que os pacientes cadastrados no Hemocentro já haviam sido diagnosticados como portadores da AF, podendo, dessa forma, haver no norte do estado de MG outros indivíduos falcêmicos ainda não diagnosticados.

Por se tratar de uma doença genética autossômica, ou seja, não ligada ao sexo, são poucos os relatos na literatura abordando o gênero na doença (Pinheiro *et al.*, 2006). Neste estudo, observou-se uma maior prevalência no gênero feminino (53,5%) em relação ao masculino (46,5%), mas não houve diferença estatística significativa ($p=0,136$). Resultados semelhantes foram encontrados por Ramos *et al.* (2009) em estudo que também avaliou o perfil de pacientes com DF na Unidade de Apoio as Pessoas com Doença Falciforme (UNIFAL), Camaçari - Bahia. Foram considerados 102 pacientes com DF, atendidos de fevereiro a julho de 2009, desses, 59,8% eram do gênero feminino e 40,2% do gênero masculino, sendo que 58% apresentavam a AF, 40% a doença falciforme SC, e 2% a Sβtal.

Ao avaliar a cor de pele nos indivíduos portadores de AF, observou-se o predomínio da doença na população de cor de pele feoderma e melanoderma, totalizando 82,4%. Esses resultados corroboram com a literatura ao afirmar que a maior incidência da AF encontra-se em indivíduos da raça negra (78,7%) (Serjeant, 1999; Anvisa, 2002; Naoum, 2004). Vale

destacar que no Brasil o conceito de raça encontra-se mais relacionado à cor da pele e aos traços faciais do que à ancestralidade (Heringer, 2002).

Em relação à idade de diagnóstico da AF, verificou-se que do total de pacientes avaliados, a maioria, 83,7%, tiveram seu diagnóstico realizado em uma faixa etária jovem, entre 1 semana e 20 anos de vida, sendo a idade média de 17,4 anos, com desvio padrão de 12,18 variando de 1 a 71 anos, e apenas 8% tiveram um diagnóstico tardio, após os 20 anos. Estudo realizado por Félix (2009) avaliou 47 pacientes com DF coletando dados clínicos, epidemiológicos e de dor, através de entrevistas em visitas domiciliares. Foram entrevistados pacientes da cidade de Uberaba, todos com idade superior ou igual a 18 anos. A média de idade dos pacientes foi de 30,1 anos e a média de idade de diagnóstico da DF foi de 8,4 anos, variando de 1 a 29 anos, sendo que 12,8% dos pacientes descobriram a doença após os 20 anos. Resultados diferentes aos obtidos com o presente estudo, evidenciado provavelmente pelas diferenças nas metodologias utilizadas, uma vez que no estudo citado só foram incluídos indivíduos com 18 anos ou mais.

A data de início do tratamento dos pacientes avaliados no presente estudo equiparou-se a idade de diagnóstico, sendo que do total de falcêmicos avaliados, a maioria (67,6%) iniciou o tratamento entre 1 semana e 10 anos de idade. Desses, 40,4% iniciaram entre 1 semana e 1 ano, resultado satisfatório para prevenção de complicações relacionadas a doença. Vale ressaltar a importância do início de tratamento precoce, uma vez que a literatura relata que nos países onde o *screening neonatal* para hemoglobinopatias foi instituído, reduziu-se a mortalidade por infecções pneumocócicas de 40 para 10% e a mortalidade geral de 8 para 1,8% (Di Nuzzo e Fonseca, 2004; Silva *et al.*, 2006). Sabe-se que parte considerável do início de tratamento nos primeiros anos de vida desses pacientes se deu em consequência do diagnóstico precoce realizado pela triagem neonatal (TN). No presente estudo, o “*teste do pezinho*” foi realizado em 29,8% dos casos avaliados, entretanto, deve-se considerar que no estado de Minas Gerais, a TN foi implantada no ano de 1998, e que o primeiro paciente cadastrado no Hemocentro, regional Montes Claros, para início do acompanhamento da AF, foi no ano de 1993.

Em relação ao acompanhamento ambulatorial no Hemocentro, o presente estudo identificou que a maioria dos pacientes (92,2%) o fazia regularmente, entretanto, outros 7,7% interromperam o tratamento no decorrer do período estudado. Especula-se que essa interrupção possa estar ligada ao fato de que a maioria dos pacientes (69,8%) residia em

idades a mais de 101 km de distância do Hemocentro de referência, o que dificulta o acesso ao serviço, ou possam ter falecido. Entretanto, não existem registros de óbitos nos prontuários avaliados. Pôde-se verificar também que alguns destes pacientes foram transferidos para outros Hemocentros. Comparando a porcentagem de pacientes que faziam o acompanhamento regular no Hemocentro (92,2%) com o estudo realizado por Félix (2009) verificou-se que esta foi superior em relação ao estudo citado (76,6%).

As infecções são as complicações mais frequentes nos indivíduos com AF e a primeira causa de mortalidade infantil na doença (Di Nuzzo e Fonseca, 2004; Brasil, 2008). Como consequência, é necessário que os familiares estejam alertas sobre a importância da prevenção dessas infecções, em especial através do uso das vacinações e uso da penicilina profilática (Braga, 2007). Quanto à ocorrência dessas, o presente estudo identificou que 78,5% dos pacientes com AF já haviam apresentado infecção, enquanto outros 21,5% não. Dentre as infecções mais frequentes, destacaram-se a IVAS, a pneumonia e infecções dermatológicas. Felix (2009) também avaliou a ocorrência de processos infecciosos nos últimos três meses do seu estudo, e observou que 25,5% dos pacientes apresentaram infecção, sendo a IVAS a mais frequente (66,7%). A diferença entre os resultados dos estudos pode estar ligada ao pequeno período observado pela autora citada. Constatou-se que a ocorrência de infecção foi significativamente maior em falcêmicos oriundos das áreas urbanas ($p=0,032$). Ressalta-se, que a maioria desses, era procedente de áreas urbanas (66,7%) e os outros, 33,3%, de áreas rurais.

Outra variável avaliada foi à adesão dos pacientes ao protocolo de antibioticoterapia profilática do Hemocentro. Essa foi verificada através da pergunta contida no impresso de consulta médica relativa ao uso regular, irregular ou não uso da medicação. O Hemominas institui que a antibioticoterapia profilática deva ser iniciada aos 2 meses, e encerrada aos 5 anos de vida (Hemominas, 1993). Após essa idade não tem sido evidenciada uma relação custo-benefício que justifique a continuidade da profilaxia (Castro, 1999). Verificou-se que a maioria dos pacientes, 98%, aderiu a esse protocolo e apenas 2% não o fez. Estudo realizado no Hemocentro de Belo Horizonte - MG por Bitarães *et al.* (2008) também avaliou a adesão da antibioticoterapia profilática em 108 crianças com AF. Entretanto, diferentemente do presente estudo, a adesão foi avaliada por três meios: entrevista com cuidadores, análise de prontuários médicos e atividade antibacteriana em amostra de urina de 81 crianças. O antibiótico foi detectado na urina de 56% das crianças, 48% dos cuidadores afirmaram nas

entrevistas que nenhuma dose deixou de ser administrada e em 89% dos prontuários médicos, não se registrou falha de adesão a antibioticoterapia. Ao comparar a adesão ao protocolo de antibioticoterapia nos prontuários médicos do estudo de Bitarães *et al.* e do presente estudo, constatou-se que a adesão a esse protocolo foi superior neste último. A adesão da antibioticoterapia profilática é de suma importância aos portadores da AF. Estudo realizado por Steinberg (1999) relatou uma redução de 84% de sepses pelo pneumococo em crianças que faziam correta profilaxia com penicilina.

Em relação ao esquema de vacinação, verificou-se que a maioria dos pacientes, 64,1%, encontrava-se com o esquema de imunização irregular, considerando o protocolo para portadores de síndromes falciformes do Hemominas (Hemominas, 1993). No entanto, esses dados podem indicar um viés, uma vez que não foram coletados diretamente do cartão de vacinação do paciente, e sim dos registros dos prontuários, podendo haver uma subnotificação. Sabe-se que a criança com AF, além de receber todas as vacinas recomendadas no calendário de vacinação, requer outras adicionais, como a vacina contra o pneumococo, meningococo C e vírus influenza (Braga, 2007). Acredita-se também que a irregularidade do esquema vacinal possa estar associada a não realização das vacinas no Hemocentro. Uma vez que as vacinas especiais são solicitadas ao Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) e administradas nas Unidades Básicas de Saúde das cidades dos pacientes.

O sequestro esplênico agudo (SEA) refere-se a uma complicação comum nas crianças com AF. É considerado a segunda causa de morte na primeira década de vida, logo após os episódios infecciosos (NHLBI, 2002; Owusu-Ofori e Hirst, 2002). O manejo do SEA ainda é motivo de discussão, as opções são: observação clínica atenta, esquema de transfusões periódicas de concentrado de hemácias e esplenectomia (Rezende *et al.*, 2009). Essa última está indicada após duas crises de SEA, no entanto, existe controvérsia na literatura, já que alguns autores indicam o procedimento após a primeira crise, desde que grave (Hemominas, 1993). No presente estudo, o sequestro esplênico ocorreu em 10,2% dos pacientes avaliados, entretanto, somente 5,2% foram submetidos a esplenectomia. A porcentagem de esplenectomia encontrada no presente estudo esteve abaixo da indicada por Rezende *et al.* (2009). Esses autores realizaram uma coorte retrospectiva no Hemocentro de Belo Horizonte – MG, analisando o SEA em 255 crianças com AF, provindas da TN de MG e acompanhadas no Hemocentro citado, nascidas entre janeiro de 2000 a dezembro de 2004. Os dados, assim

como no presente estudo, foram extraídos dos prontuários clínicos. Dos casos avaliados, 89 crianças apresentaram 173 eventos de SEA, sendo que 75% dos primeiros episódios de SEA ocorreram até 2 anos de vida, e a esplenectomia foi indicada em 12,4% dos casos após o primeiro episódio de SEA e 60,4% após o segundo episódio. Após o terceiro episódio, 41,7% dos casos ainda permaneceram sob observação. Entretanto, deve-se levar em consideração que no presente estudo não foi observado a indicação da esplenectomia associado aos episódios de SEA, e sim apenas a sua ocorrência. Os resultados obtidos em relação a ocorrência de SEA no presente trabalho aproxima-se das incidências descritas na literatura, que afirma que essa complicação varia conforme a região, acometendo 30% dos pacientes jamaicanos e 7,5% dos americanos (Bruniera, 2007), com maior frequência entre 3 meses e 5 anos de idade (76% antes dos 2 anos) e em pacientes com hemoglobinopatia SS (Dover *et al.*, 2003). Realizou-se a associação entre a esplenectomia e a ocorrência de infecção nos indivíduos falcêmicos, entretanto, não se verificou significância estatística ($p=0,131$).

A transfusão de hemácias é um recurso terapêutico muito utilizado na AF, uma vez que é capaz de prevenir complicações graves como o acidente vascular cerebral (AVC). O AVC e a síndrome torácica aguda (STA) são as principais causas de óbito nos adolescentes e adultos jovens, e quando comparado com crianças saudáveis, é de 221 a 300 vezes mais frequente em pacientes com doença falciforme (DF) (Cançado e Jesus, 2007). Ele ocorre em aproximadamente 11% de indivíduos homozigotos (SS) com idade inferior a 20 anos e com incidência predominante entre 4 e 15 anos de idade (Oliveira *et al.*, 2008). No presente estudo o AVC ocorreu em 5,4% da população estudada, valor inferior ao relatado na literatura. Quando se associou a ocorrência de AVC com os gêneros masculino e feminino não se observou significância estatística ($p=0,329$).

Em relação às internações ocorridas, 73% dos pacientes já haviam sido hospitalizados, e 67,4% internaram-se de 1 a 10 vezes, sendo a complicação mais frequente para essas internações a crise vasclusiva (CVO). Essas ocorreram com frequência de 1 a 10 vezes em 51,1% dos pacientes. De acordo com a literatura, a CVO é o principal motivo de internações hospitalares, especialmente nos casos da AF (Brozovic e Davies, 1987). Nos Estados Unidos da América, nos anos de 1989 a 1993, ocorreu uma média de 75.000 hospitalizações ao ano de crianças e adultos portadores da DF, acarretando um custo de 475 milhões de dólares por ano. São escassos, em nosso país, dados sobre as internações hospitalares em pacientes com DF, bem como as características epidemiológicas e clínicas das internações de pacientes com

a doença (Loureiro e Rozenfeld, 2005). Essas mesmas autoras realizaram estudo com o objetivo de descrever e analisar os episódios de internação de pacientes com DF quanto ao curso clínico, em um hospital de referência no atendimento desta doença no estado do Rio de Janeiro. Ao comparar o estudo acima com o presente estudo, constatou-se metodologias diferenciadas, uma vez que essa pesquisa avaliou a ocorrência de internações hospitalares registrados nos prontuários do Hemocentro, local de acompanhamento ambulatorial dos pacientes falcêmicos. No estudo de Loureiro e Rozenfeld, no período de cinco anos, a mediana do número de internações foi 2,0 (1-20), sendo que o evento clínico mais frequente observado nas 230 internações foram as CVO (73,5%). No presente estudo, a mediana do número de internações registrados nos prontuários dos pacientes com AF também foi 2,0 (1-30) no período de 14 anos. A associação entre a ocorrência de CVO e infecções foi estatisticamente significativa ($p=0,006$), corroborando com dados da literatura, uma vez que a CVO é um fator desencadeador de infecções nos pacientes com AF.

Estudos têm demonstrado que os pacientes com AF em transfusão de hemácias regular apresentam melhora do curso clínico da doença, sobretudo redução das CVO e síndrome torácica aguda (STA) (Miller *et al.*, 2001). Estima-se que cerca de 20% a 30% dos pacientes com DF são mantidos em regime crônico de transfusão (Cançado e Jesus, 2007). Os resultados do presente estudo mostraram maior porcentagem em relação ao procedimento da transfusão, 66,3% dos pacientes em acompanhamento já tinham sido submetidos a esse procedimento pelo menos uma vez. Estudo realizado por Félix (2009) demonstrou resultados semelhantes ao presente estudo, em que 78,7% dos pacientes avaliados tinham sido submetidos a transfusão sanguínea e desses, 25,5% já fizeram mais de 30 transfusões no decorrer da vida.

De acordo com o protocolo para doença falciforme do Hemorio (2009), todo paciente transfundido é submetido a sorologia para o vírus da hepatite B, C, HIV e HTLV a cada seis meses, essa medida também é adotada pelo Hemominas. Os resultados encontrados não diagnosticaram positividade para o vírus HTLV E HIV em nenhum paciente, entretanto, 5,7% e 1,7% deles, foram acometidos pelo vírus da hepatite B e C (HCV) respectivamente. Indivíduos submetidos a frequentes transfusões de sangue, como os pacientes com AF estão em risco para infecção do HCV, com prevalência que varia de 2 para 30% (Mattlinger *et al.*, 1990; Adewuyi, 1996). O resultado obtido no presente estudo em relação a infecção pelo HCV foi semelhante a prevalência encontrada na literatura para a AF, como citado

anteriormente, e menor para a citada na população geral, 3% (Wasley e Alter, 2000). Estudo realizado, no Hemope de Caruaru – PE, por Torres *et al.* (2003) avaliou 291 pacientes, e um dos objetivos do estudo foi determinar a frequência de infecção pelo HCV nos pacientes com AF. Desses, 41 (14,1%), apresentaram-se positivos para o vírus, valor superior ao encontrado no presente estudo (1,7%). Entretanto, é necessário ressaltar que a triagem sorológica para o HCV nos bancos de sangue do estado de Pernambuco iniciou-se em 1992, e dos 41 pacientes infectados, somente 1 recebeu transfusão após esse ano. Donahue *et al.* (1992) relataram uma frequência menor da infecção pelo HCV entre os indivíduos submetidos à transfusão de sangue após a implantação de triagem sorológica para o anti-HCV em bancos de sangue nos Estados Unidos. No estudo do Hemope, não foi verificada positividade para o HIV, assim como nos resultados obtidos do presente estudo.

A introdução da hidroxiuréia no tratamento da AF teve um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes reduzindo o número de CVO, número de hospitalizações, tempo de internação, a ocorrência de STA e, possivelmente, de eventos neurológicos agudos (Steimberg *et al.*, 2003). No Hemominas regional Montes Claros, 5,2% dos pacientes faziam uso do medicamento. Félix (2009) encontrou um valor superior, já que 12,8% dos pacientes avaliados em seu estudo relataram usar ou já ter usado o medicamento supracitado. No presente estudo não se avaliou o impacto do uso da hidroxiuréia na qualidade de vida dos falcêmicos uma vez que a amostra dos pacientes que faziam o uso do medicamento era reduzida em relação a população estudada.

Conclusão

O presente estudo possibilitou conhecer o perfil dos pacientes com AF acompanhados no Hemocentro regional de Montes Claros. Observou-se, na população estudada, uma distribuição similar entre os gêneros ($p=0,136$) e maior prevalência em indivíduos feodermas (80,9%). Estimou-se uma prevalência de 0,03% de falcêmicos na macrorregião norte de Minas Gerais. Em relação à ocorrência de infecção, esse estudo identificou que 78,5% dos portadores de AF já haviam apresentado o quadro, enquanto outros 21,5% não. Dentre as infecções mais frequentes, destacaram-se a pneumonia, IVAS e infecções dermatológicas. Verificou diferença estatística quando se associou algumas variáveis como à ocorrência de infecção e procedência, essa foi significativamente maior nos pacientes que eram oriundos das áreas urbanas ($p=0,032$). Houve também uma significância estatística quando se associou as crises vasoclusivas e a ocorrência de infecções ($p=0,006$). Em relação ao acompanhamento ambulatorial, foi satisfatória a adesão dos pacientes, uma vez que 92,2% o faziam regularmente. Vale ressaltar que o presente estudo apresenta limitações uma vez que resultados apresentados foram coletados a partir de registros de prontuários clínicos.

Referências

1. Adewuyi JO. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among normal blood donors and multi-transfused sickle-cell anaemia patients in Nigeria. *Tropical Doctor*. 1996; 26: 29-30.
2. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rêgo M, Reis MG, Gonçalves MS. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2005; 21(1): 292-98.
3. Anvisa. Manual de Diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002.
4. Bitarães EL, Oliveira BM, Viana MB. Adesão à antibioticoterapia profilática em crianças com anemia falciforme: um estudo prospectivo. *J. Pediatr*. 2008; 84:4.
5. Braga JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev. bras. hematol. hemoter*. 2007; 29(3): 233-238.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente. Brasília, 2001.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Educação em Saúde: auto-cuidado na Doença Falciforme. V.I. Brasília, 2008.
8. Brozovic M, Davies GJ. Management of sickle cell disease. *Postgrad Med J* 1987; 63: 605-609.
9. Bruniera P. Crise de seqüestro esplênico na doença falciforme. *Rev. bras. hematol. hemoter*. 2007; 29(3): 259-261.
10. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev. bras. hematol. hemoter*. 2007; 29(3): 203-206.
11. Castro O. Management of sickle cell disease (colon) recent advances and controversies. *Brit. J. Haemat*. 1999; 107: 2-11.
12. Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J. Pediatr*. 2004; 80:347-54.
13. Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, Brown Junior DE, Yawn DH, McAllister Junior HA, Reitz BA, Nelson KE. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*. 1992; 327: 369-373.
14. Dover GJ, Platt OS. Sickle cell disease. Nathan DJ, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6ªed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company; 2003.

15. Felix AA. Aspectos clínico-epidemiológicos e percepção de dor na Doença Falciforme. [Dissertação]. Uberaba: Universidade Federal do Triângulo Mineiro; 2009.
16. Hemominas. Cadastro Nacional de Hemoglobinopatias - Hemocentro Montes Claros; 2008.
17. Hemominas. Protocolo para portadores de síndromes falciformes. Cadernos Hemominas. 1993.
18. Hemorio. Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti. Protocolo de Hemoglobinopatias Hereditárias. 2009.
19. Heringer R. Desigualdades raciais no Brasil: síntese de indicadores e desafios no campo das políticas públicas. Cad. Saúde Pública. 2002; 18(Supl.): 57-65.
20. Januário JN. Incidência da Doença Falciforme em um milhão de nascidos vivos em Minas Gerais (1998-2001) [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2002.
21. Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Odega LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. Rev. Panam. Salud Publica. 2003; 13(2/3).
22. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. Rev. Saúde Publica. 2005; 39(6): 943-9.
23. Mattlinger B, Couroucé AM, Girot R. Anti-HCV et hémoglobinopathies. Revue Française de Transfusion et D'Hemobiologie. 1990; 33: 369-373.
24. Melo LMS, Siqueira FAM, Conte ACF, Domingos CRB. Rastreamento de hemoglobinas variantes e talassemias com associação de métodos de diagnóstico. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008; 30(1): 12-17.
25. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD *et al.* STOP Investigators. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. J. Pediatr. 2001; 139(6): 785-9.
26. Naoum PC. Hemoglobinopatias anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. Rev. Bras. Pathol. Clin. 1987; 23: 68-79.
27. Naoum PC, Naoum FA. Doença das células falciformes. São Paulo: Sarvier; 2004.
28. National Heart, Lung, and Blood Institute. Splenic Sequestration. In: National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health. The management of sickle cell disease. Bethesda, MD: NIH; 2002. p. 119-22.

29. Oliveira CC, Ciasca SM, M. Ribeiro VLM. Stroke in patients with sickle cell disease. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2008; 66(1): 30-33.
30. Orlando GM *et al.* Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2000; 22(2): 111-21.
31. Owusu-Ofori S, Hirst C. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. 2002, Issue 4: CD003425. Disponível: <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD003425/frame.html>.
32. Pinheiro LS, Gonçalves RP, Tomé CAS, Alcântara AEE, Marques ARC, Silva MM. Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2006; 28(2): 122-5.
33. Ramalho AS, Magna LA, Paiva e Silva RB. A portaria no 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2003; 19(4): 1195-9.
34. Ramos AS, Borja MMP, Justo NA, Novais TS. Perfil dos pacientes com doença falciforme – UNIFAL – Camaçari – Bahia. V Simpósio Brasileiro de Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias, 2009; Belo Horizonte. *Rev. Bras. Hemoter.* 2009; 31(supl. 4) p.52.
35. Rezende PV, Viana MB, Murao M, Chaves ACL, Ribeiro ACF. Sequestro esplênico agudo em coorte de crianças com anemia falciforme. *J. Pediatr.* 2009; 85: 2.
36. Ruiz MA. Anemia falciforme. Objetivos e resultados no tratamento de uma doença de saúde pública no Brasil. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2007; 29(3): 203-206.
37. Secretaria de Estado da Saúde (SES). Plano diretor de regionalização. Disponível: <http://www.saude.mg.gov.br>.
38. Serjeant GR. A doença da célula falciforme. *Anais Nestlé.* 1999; 58: 11-22.
39. Silva MCS. Triagem neonatal como problema de saúde pública. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2005; 27(1): 43-7.
40. Silva WS, Lastra A, Oliveira SF, Guimarães NK, Grisolia CK. Avaliação da cobertura do programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias em populações do Recôncavo Baiano, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2006; 22(12): 2561-2566.

41. Steinberg MH, Barton F, Castro O *et al.* Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003; 289: 1645.
42. Steinberg MH. Drug therapy: management of sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:1021-30.
43. Torres MCMR, Pereira LMMB, Ximenes RAA, Araújo AS, Secaf M, Rodrigues SS, Bezerra ACS, Conceição IB, Valença MIB, Martinelli ALC. Hepatitis C virus infection in a Brazilian population with sickle-cell anemia. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2003; 36(3).
44. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Seminars in Liver Disease*. 2000; 20: 1-16.
45. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Anemias hemolíticas. In: *Hematologia: Fundamentos e Práticas*. São Paulo: Ed. Atheneu, ed 1^a, 2004. p. 285-287.

Tabela 1: Características gerais dos pacientes com anemia falciforme (AF) cadastrados no Hemocentro regional de Montes Claros entre julho de 1993 a dezembro de 2007.

Características gerais dos pacientes com AF		n	%
Gênero			
	Feminino	246	53,5
	Masculino	214	46,5
Procedência			
	Urbana	307	66,7
	Rural	153	33,3
Residência dos portadores de AF			
	Montes Claros	86	18,7
	Até 50 Km de Montes Claros	25	5,4
	De 51 a 100 Km de Montes Claros	28	6,1
	De 101 Km ou mais de Montes Claros	321	69,8
Cor de pele			
	Feodermas	372	80,9
	Leucodermas	53	11,5
	Melanoderma,	7	1,5
	Não Registrado	28	6,1
Faixa etária			
	1 mês a 10 anos	159	34,6
	11 anos a 20 anos	135	29,3
	21 anos a 30 anos	103	22,4
	31 anos a 40 anos	39	8,5
	41 anos a 50 anos	20	4,3
	51 anos ou mais	2	0,4
	60 ou mais	2	0,4
Idade de diagnóstico da AF			
	1 semana a 1 ano	225	48,9
	2 a 10 anos	111	24,1
	11 a 20 anos	49	10,7
	21 ou mais anos	37	8,0
	Não registrado	38	8,3
Idade início tratamento			
	1 semana a 1 ano	186	40,4
	2 a 10 anos	125	27,2
	11 a 20 anos	84	18,3
	21 ou mais anos	65	14,1
Total		460	100

Tabela 2: Acompanhamento ambulatorial dos pacientes com anemia falciforme (AF) cadastrados no Hemocentro regional de Montes Claros entre julho de 1993 a dezembro de 2007.

Acompanhamento ambulatorial do paciente com AF	n	%
Sintomatologia relatada na 1ª consulta		
Sem queixa	402	87,4
Dor	39	8,5
Febre	6	1,3
Outros	13	2,8
Ocorrência de transfusão sanguínea		
Sim	305	66,3
Não	155	33,7
Número de transfusões		
1 a 20 transfusões	238	51,7
21 a 40 transfusões	40	8,7
41 ou mais transfusões	27	5,9
Nenhuma transfusão	155	33,7
Ocorrência de infecção		
Sim	366	78,5
Não	94	21,5
Tipos de infecções		
IVAS	124	27,0
Pneumonia e IVAS	93	20,2
IVAS, infecções dermatológicas e pneumonia	36	7,8
IVAS e infecções dermatológicas	33	7,2
Pneumonia	33	7,2
Infecções dermatológicas	26	5,7
Infecções dermatológicas e pneumonia	7	1,5
Não registrado	100	21,7
Outras	8	1,7
Internações		
Sim	336	73
Não	124	27
Número de internações		
Nenhuma internação	124	27,0
1 a 10 internações	310	67,4
11 a 20 internações	20	4,3
21 a 30 internações	6	1,3
Número de crises álgicas		
1 a 10 crises	235	51,1
11 a 20 crises	95	20,7
21 a 30 crises	37	8,0
31 ou mais crises	56	12,2

Continuação da Tabela 2

Vacinação	Nenhuma crise	37	8,0
	Irregular	295	64,1
	Regular	117	25,4
	Não registrado	48	10,4
Ocorrência de AVC			
	Não	435	94,6
	Sim	25	5,4
Sequestro esplênico			
	Não	413	89,8
	Sim	47	10,2
Esplenectomia			
	Não	436	94,8
	Sim	24	5,2
Adesão ao protocolo de antibioticoterapia profilática			
	Sim	239	98*
	Não	5	2,0*
Tratamento			
	Ácido fólico	416	90,4
	Hidroxiuréia	16	3,5
	Hipertransusão	8	1,7
	Hipertransusão e desferal	8	1,7
	Hidroxiuréia e desferal	2	0,4
	Ácido fólico e hidroxiuréia	6	1,3
	Ácido fólico e deferal	4	1,0
Acompanhamento no Hemominas			
	Interrompido	36	7,7
	Regular	424	92,2
Teste do pezinho			
	Não	323	70,2
	Sim	137	29,8
Total		460	100

* Porcentagens válidas

Tabela 3: Resultados de testes sorológicos realizados nos pacientes com anemia falciforme (AF), cadastrados no Hemocentro regional de Montes Claros entre julho de 1993 a dezembro de 2007, para vírus da Hepatite B, C, HIV e HTLV.

Sorologia em pacientes com AF	Positivo		Negativo		Não registrado		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hepatite B	26	5,7	414	90,0	20	4,3	460	100
Hepatite C	8	1,7	432	93,9	20	4,3	460	100
HIV	0	0	460	100	0	0	460	100
HTLV	0	0	460	100	0	0	460	100

Tabela 4: Associação entre variáveis estudadas com significância estatística utilizando o teste qui-quadrado nos pacientes com anemia falciforme, cadastrados no Hemocentro regional de Montes Claros entre julho de 1993 a dezembro de 2007.

Variável	Ocorrência de infecção	Não ocorrência de infecção	Valor de <i>p</i>
Procedência			
Urbana	253 (82,4%)	54 (17,6%)	0,032*
Rural	113 (73,9%)	40 (26,1%)	
Ocorrência de CVO			
Sim	343 (81,1%)	80 (18,9%)	0,006*
Não	23 (62,2%)	14 (37,8%)	

* Valor estatisticamente significante ($p < 0,05$)

4.2 Ocorrência familiar da anemia falciforme e a triagem neonatal no norte de Minas Gerais – Brasil

Family occurrence of sickle cell anemia and neonatal screening in the north of Minas Gerais – Brazil

Resumo

Anemia falciforme (AF) é a doença monogênica de maior prevalência na população brasileira e possui uma considerável morbimortalidade. O diagnóstico precoce da AF possibilita a instituição de medidas preventivas capazes de minimizar sequelas da doença que interferem diretamente na qualidade de vida dessa população. **Objetivo:** O estudo avaliou a ocorrência da AF em familiares de primeiro grau, pais e irmãos, de pacientes falcêmicos identificados pelo teste do pezinho no norte de Minas Gerais, Brasil. **Metodologia:** Estudo transversal, avaliando 130 prontuários de pacientes falcêmicos assistidos pela Fundação Hemominas, regional Montes Claros. **Resultados:** Dos 130 de casos avaliados, 20 (15,4%) pacientes apresentavam história familiar de AF. Constatou-se que 87,7% dos pais e 98,4% das mães eram portadores do traço falciforme e somente 1 mãe (0,8%), apresentava a doença. Dos 130 falcêmicos avaliados, verificou-se que 72 (55,4%) deles possuíam irmãos, desses, 25 (17%) eram portadores da AF. **Conclusões:** Da população estudada com AF observou-se distribuição similar entre os gêneros e maior prevalência em indivíduos feodermas (70,8%). Observou-se ainda que 15,4% dos pacientes apresentaram pelo menos um familiar afetado pela doença, sendo os irmãos, os membros mais acometidos (17%).

Palavras chaves: doenças hematológicas, anemia falciforme, triagem neonatal.

Abstract

Sickle cell anemia (SCA) is the most prevalent monogenic disease in the Brazilian population and has considerable morbidity and mortality. Early diagnosis of the disease allows the institution of preventive measures that minimizes consequences of the disease that directly affect the quality of life of this population. **Objective:** The study evaluated the occurrence of SCA in first-degree relatives - parents and siblings - of patients with sickle cell disease identified by newborn screening in north of Minas Gerais Brazil. **Methodology:** Cross-sectional study evaluated 130 medical records of patients with sickle cell anemia assisted by Hemominas Foundation - section Montes Claros. **Results:** Of the cases evaluated, 20 (15.4%) patients had family history of SCA. It was found that 87.7% of fathers and 98.4% of mothers were carriers of sickle cell trait and only 1 mother (0.8%), had the disease. Of the 130 patients evaluated, it was found that 72 (55.4%) had siblings, of these, 25 (17%) were carriers of SCA. **Conclusions:** The studied population with SCA showed a similar distribution between males and females and higher prevalence in brown-skinned individuals (70.8%). It was also observed that 15.4% of patients had at least one relative affected by the disease and the siblings were the members most affected (17%).

Key words: hematologic diseases, sickle cell anemia, neonatal screening.

Introdução

Hemoglobinopatias é o nome dado a um grupo de doenças autossômicas recessivas, que afetam os genes responsáveis pela síntese de globinas (Naoum e Domingos, 2007). Dentre elas, a doença falciforme (DF) em suas várias formas: homozigose SS, dupla heterozigose SC, S β talassemia e SD, é a doença hereditária mais frequente (Lobo *et al.*, 2003). Aproximadamente 5% da população mundial é portadora dos genes responsáveis pelas hemoglobinopatias (WHO, 2006). A expressiva prevalência associada a gravidade das manifestações clínicas dos homozigotos, faz desta um grave problema de saúde pública (Ramalho, 2000).

Anemia falciforme (AF) é oriunda de uma mutação de ponto no códon 6 do cromossomo 11, resultando na substituição do ácido glutâmico pela valina, na cadeia β da globina, originando a hemoglobina mutante S (HbS), e não hemoglobina normal A (HbA) (Iníguez *et al.*, 2003; Galiza Neto e Pitombeira, 2003; Diniz *et al.*, 2009). Os pais são portadores assintomáticos de um único gene HbAS (heterozigotos), transmitindo cada um deles o gene para a prole, que o recebe em dose dupla HbSS (homozigoto) (Brasil, 2001; Anvisa, 2002).

No Brasil, a AF é a doença monogênica de maior prevalência, acometendo cerca de 0,1% a 0,3% da população negra (Paiva e Silva *et al.*, 1993; Ramalho *et al.*, 2003). A distribuição da AF ocorre de forma heterogênea no país, verificando-se uma frequência maior em locais onde a concentração de antepassados negros é predominante, como no nordeste, estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais (Lobo *et al.*, 2003).

As manifestações clínicas da AF envolvem crises dolorosas, síndrome torácica aguda, complicações neurológicas, como os acidentes vasculares isquêmicos e hemorrágicos, alterações esplênicas, crise aplásica, úlceras de membros inferiores, manifestações osteoarticulares, hepatobiliares e oculares, síndrome renal, complicações cardiovasculares e infecções (Naoun, 2004). As infecções bacterianas graves são as principais causas de morbidade e mortalidade nos pacientes com AF, sendo a pneumonia, a sepse e a meningite, as mais frequentes (Pegelow *et al.*, 1991; Platt *et al.*, 1994; Lobo *et al.*, 2000).

O diagnóstico da AF é realizado através da triagem neonatal, conhecida como "teste do pezinho". Esta triagem permite o acompanhamento dos pacientes antes das manifestações e da sintomatologia, possibilitando assim a prevenção das complicações e sequelas (Di Nuzzo e Fonseca, 2004). O objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência da AF em familiares de

primeiro grau de pacientes falcêmicos identificados pela triagem neonatal no norte de Minas Gerais, Brasil.

Metodologia

Realizou-se um estudo transversal, baseado nos dados do cadastro institucional de hemoglobinopatias e coagulopatias do Hemominas, regional Montes Claros. O Hemocentro citado é o local de referência na assistência aos portadores de hemoglobinopatias e coagulopatias do norte de Minas Gerais. Dos 979 indivíduos cadastrados, 460 eram portadores da AF (Hemominas, 2008). Entretanto, para o presente estudo foram utilizados os pacientes cadastrados pelo teste do pezinho, ou seja, aqueles encaminhados e diagnosticados pela triagem neonatal (TN). Visto que a TN em Minas Gerais iniciou-se no ano de 1998, para o presente estudo consideraram-se os pacientes cadastrados no Hemocentro entre novembro de 1998, data de início da assistência do Hemominas, regional Montes Claros, ao paciente com doença falciforme encaminhados pela TN, a dezembro de 2007, fase final da coleta de dados, totalizando 139 indivíduos avaliados. Dessa população, 9 pacientes foram excluídos pelo fato das informações necessárias ao estudo, assim como a triagem familiar não se encontrarem anexada ao prontuário clínico. Assim, a população final do estudo foi constituída de 130 pacientes.

A triagem familiar, anexada ao prontuário, assim como o registro da ocorrência da AF em familiares de primeiro grau, foi extraída dos prontuários clínicos. A ocorrência familiar foi verificada apenas em parentes de 1º grau: pais, mães e irmãos. Os filhos não foram considerados como parentes de 1º grau, uma vez que a população avaliada é jovem, média de idade de 5,14 anos, variando de 1 a 9 anos. Após a coleta dos dados clínicos, os mesmos foram compilados e analisados através do programa estatístico SPSS® 17.0. Realizou-se a descrição das frequências simples, medidas de centro por meio da análise estatística descritiva. Além disso, realizou-se o teste qui-quadrado para verificar a significância estatística entre os gêneros. O estudo foi realizado de acordo com os preceitos determinados pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes) e da Fundação Hemominas.

Resultados

Dentre os 130 pacientes avaliados, 66 (50,8%) foram do gênero feminino e 64 (49,2%) do masculino, não sendo observada diferença entre eles ($p=0,861$). Quanto à cor da pele, 92 (70,8%) indivíduos foram feodermas, 18 (13,8%) leucodermas e outros 20 (15,4%) não apresentavam registro dessa variável. Não foi encontrado nenhum indivíduo melanoderma. Em relação à ocorrência familiar da AF em parentes de primeiro grau dos falcêmicos, 20 (15,4%) indivíduos possuíam um ou mais familiares com AF. No entanto, a maioria deles, 110 (84,6%) não apresentava histórico familiar da doença (Tabela 1). Dentre os pais avaliados, 114 (87,7%) eram portadores do traço falciforme (HbAS), 2 (1,6%) apresentavam respectivamente a S β Talassemia e a HbAC, e o restante, 14 (10,8%) indivíduos, não realizaram o exame para diagnóstico da doença, como pode ser observado na Tabela 2. A maioria das mães, 128 (98,4%), assim como os pais, eram portadores do traço falciforme. As outras 2 mães (1,6%), apresentavam respectivamente, hemoglobinopatia rara e a AF (Tabela 2).

Dos 130 falcêmicos avaliados, verificou-se que 72 (55,4%) deles possuíam irmãos, enquanto os outros 58 (44,6%) não possuíam (Tabela 3). O total de irmãos dos 130 falcêmicos foi de 147 indivíduos, como demonstrado na Tabela 3. Desses, 75 (51%) irmãos eram portadores do traço falciforme, 46 (31,3%) apresentavam hemoglobina AA, apenas 1 (0,7%) apresentava a S β Talassemia e os outros 25 (17%) eram portadores da AF, sendo 15 (60%) do gênero masculino e 10 (40%) do feminino. A partir dos 130 casos de AF estudados e diagnosticados pelo teste do pezinho, foi possível constatar a existência de 26 casos entre parentes de primeiro grau daquela população.

Discussão

No Brasil, a AF tem destacada importância epidemiológica em virtude da alta prevalência e da morbimortalidade que apresenta, e como consequência, tem sido considerada um problema de saúde pública (Paiva e Silva *et al.*, 1993; Paiva e Silva e Ramalho, 1993). A detecção de um caso positivo coloca a família de sobreaviso e permite a prevenção de complicações e o aconselhamento genético (Lobel *et al.*, 1989; WHO, 1994; Al-Ahmed *et al.*, 2002). No presente estudo, a partir dos 130 casos positivos para a AF, pôde-se identificar que 15,4% deles possuíam outros parentes portadores da doença, sendo os irmãos, os membros mais afetados, seguidos pela mãe. Os pais, 87,7%, assim como as mães, 98,4%, na sua

maioria, eram portadores do traço falciforme. Esses resultados evidenciam a importância de se trabalhar com a educação em saúde para esses familiares, em especial os que se encontram em idade reprodutiva, já que casais portadores de traço falciforme apresentam 25% de chance de terem filhos positivos para a doença.

São poucos os estudos que aferiram a ocorrência da AF em parentes de pacientes com a doença. Bandeira *et al.* (2008) utilizaram a triagem familiar ampliada num estudo em Pernambuco, Brasil, com o objetivo de determinar a prevalência de síndromes falciformes em 463 familiares selecionados a partir de 21 casos-índice. Esses foram alocados em núcleos: 1) núcleo reduzido (NR): constituído de pai, mãe e irmãos; 2) núcleo de primeiro grau (N1): constituído de avós, tios e primos de primeiro grau; 3) núcleo de segundo grau (N2): filhos dos primos de primeiro grau; 4) núcleo ampliado (NA): NR+N1+N2 e 5) núcleo ampliado de primeiro grau (NA1): NR+N1. O gene HbS esteve presente em 114 indivíduos. A frequência deste gene foi maior no NR (69%), mas também elevada no N1 (22,8%). Os resultados indicaram um número relevante de indivíduos portadores do gene HbS detectados com a ampliação do NR através da inclusão do N1. Um fato importante a ser observado era que 53,3% da população estudada encontravam-se na faixa considerada reprodutiva e 80% das pessoas que carregavam o gene HbS já tinham gerado filhos. Os autores concluíram que a triagem para hemoglobinopatias deveria permanecer de maneira universal e que a triagem familiar ampliada para identificação de portadores de síndrome falciforme deveria ser estendida para os familiares até o primeiro grau. O presente estudo utilizou a triagem familiar realizada em parentes de primeiro grau, mas diferentemente de Bandeira *et al.* (2008), considerou como parentes de primeiro grau somente os pais, mães e irmãos. Dos 130 casos avaliados no presente estudo, verificou-se que 15,4% deles apresentavam parentes em primeiro grau com diagnóstico positivo da AF (Tabela 1). Em relação à presença da hemoglobina S nos familiares de primeiro grau dos falcêmicos avaliados (n = 407 indivíduos, somando-se pais e irmãos), verificou-se 84,5% de hemoglobina mutante, enquanto Bandeira *et al.* (2008), encontraram um índice de 69% de presença da hemoglobina S nos familiares avaliados.

O estado de MG foi pioneiro na instituição da TN. Essa, também conhecida como “Teste do Pezinho”, é realizada em todos os recém nascidos do estado desde o ano de 1998. Após este procedimento, se o indivíduo apresentar diagnóstico positivo para a doença ou for portador do traço falciforme (HbAS), tanto os pais, quanto os irmãos, também são submetidos

a eletroforese. Dessa forma, não há risco de se perder casos positivos. Al-Ahmed *et al.* (2002) realizaram estudo no Paquistão utilizando também a triagem familiar ampliada. Entretanto, os autores concluíram que essa deveria ser realizada somente em países onde a consanguinidade é um costume. Entende-se, portanto, que a TN utilizada em MG e preconizada também pelo Ministério da Saúde do Brasil, ao instituir a triagem universal para todos os recém nascidos, através da Portaria n. 822/01, criando o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), ratifica a consideração final do autor acima, ao recomendar o exame dos pais a partir da identificação de heterozigotos no “teste do pezinho”, não fazendo alusão a ampliação da triagem neonatal para outros familiares, uma vez que a consanguinidade de casamento no país não é um costume (Brasil, 2004).

Além da TN, outra estratégia de grande importância para a AF é o aconselhamento genético. Este tem como objetivo principal a assistência e educação na doença falciforme, ou seja, permitir aos indivíduos ou famílias a tomada de decisões consistentes e psicologicamente equilibradas a respeito da procriação. Os indivíduos são sensibilizados da situação, sem serem privados do seu direito de decisão reprodutiva (Ramalho, *et al.*, 2007). Essa estratégia é utilizada pelo Hemominas e realizada na primeira consulta após o diagnóstico do indivíduo falcêmico. Vale ressaltar que o aconselhamento e/ou orientação genética aos portadores do traço falciforme pode funcionar como meio para evitar custos para o sistema de saúde (Bandeira *et al.*, 2007).

Conclusão

Portanto, verifica-se com o presente estudo a importância da TN, uma vez que este procedimento é capaz de reduzir as taxas de morbimortalidade da AF, interferindo diretamente na qualidade de vida do paciente, além de intervir na ocorrência de outros casos da AF. Esse estudo avaliou a ocorrência da AF em familiares de primeiro grau de pacientes falcêmicos identificados pela triagem neonatal no norte de Minas Gerais, Brasil. Da população estudada com AF observou-se distribuição similar entre os gêneros masculino e feminino ($p=0,861$) e maior prevalência em indivíduos feodermas (70,8%). Observou-se ainda que 15,4% dos pacientes avaliados apresentavam pelo menos um familiar afetado pela doença, sendo os irmãos, os membros mais acometidos (17%).

Referências

1. Al-Ahmed S, Saleem M, Modell B, Petrou M. Screening extended families for genetic hemoglobin disorders in Pakistan. *N England J Med.* 2002; 347(15): 1162-8.
2. Anvisa. Manual de Diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002.
3. Bandeira FMGC, Bezerra MAC, Santos MNN, Gomes YM, Araújo AS, Abath FGC. Importância dos programas de triagem para o gene da hemoglobina S. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2007; 29(2): 179-184.
4. Bandeira FMGC, Santos MNN, Bezerra MAC, Gomes YM, Araújo AS, Braga MC, Souza WV, Abath FGC. Triagem familiar para o gene HBB*S e detecção de novos casos de traço falciforme em Pernambuco. *Rev Saúde Pública.* 2008; 42(2): 234-41.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1391, de 16 de agosto de 2005. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, p.40, col. 2, 18 ago 2005.*
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, p.33, col. 2, 7 jun. 2001.*
8. Brasil. Ministério da Saúde. Triagem neonatal: manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 2. ed. ampl. Brasília, 2004.
9. Diniz D, Guedes C, Barbosa L, Tauil PL, Magalhães I. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006 *Cad. Saúde Pública.* 2009; 25(1): 188-194.
10. Di Nuzzo DVP; Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatr Rio de Janeiro.* 2004; 80: 347-54.
11. Galiza Neto GC; Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J Bras de Patol e Med Lab.* 2003, 39(1), 51-6.
12. Hemominas. Cadastro Nacional de Hemoglobinopatias - Hemocentro Montes Claros; 2008.

13. Iníguez ED; López MAC; Julian MEC; García PG. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An Pediatr.* 2003; 58:146-55.
14. Lobel JS, Cameron BF, Johnson E, Smith D, Kalinyak K. Value of screening umbilical cord blood for hemoglobinopathy. *Pediatrics.* 1989; 83:823-6.
15. Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Odega LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Panam Salud Publica.* 2003; 13(2/3).
16. Lobo CLC, Cerqueira ER, Leite ACC. Study of the risk factors associated to mortality in sickle cell disease (SCD). *Blood* 2000; 96(11): 19b.
17. Naoum PC, Domingos CRB. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2007; 29(3): 226-228.
18. Naoum PC, Naoum FA. Doença das células falciformes. São Paulo: Sarvier, 2004.
19. Paiva e Silva RB, Ramalho AS, Cassoria RMS. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 1993; 27: 54-8.
20. Paiva e Silva RB, Ramalho AS. Prenatal diagnosis of sickle cell anemia, perceptions of professionals and patients. *Rev Bras Genética.* 1993; 27:1049-56.
21. Pegelow CH, Armstrong FD, Light S, Toledano SR, Davis J. Experience with the use of prophylactic penicillin in children with sickle cell anemia. *J Pediatr.* 1991; 118: 736-8.
22. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330(23): 1639–1644.
23. Ramalho AS, Magna LA, Paiva e Silva RB. A portaria no 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2003; 19(4): 1195-9.
24. Ramalho AS; Magna LA. Aconselhamento genético do paciente com doença falciforme. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2007; 29(3): 229-232.
25. Ramalho AS, Paiva e Silva RB. Community Genetics: a new discipline and its application in Brazil. *Cad de Saúde Pública.* 2000; 16: 261-263.
26. World Health Organization (WHO). Hereditary diseases programme. Guidelines for the control of haemoglobin disorders. Geneva; 1994.

27. World Health Organization (WHO). Sickle-cell anaemia. Fifty-ninth world health assembly; 2006.

Tabela 1: Distribuição dos casos de anemia falciforme em relação ao gênero, cor de pele e ocorrência da doença em parentes de primeiro grau no norte de Minas Gerais.

Características demográficas e ocorrência familiar da AF		n	%
Gênero	Feminino	66	50,8
	Masculino	64	49,2
Cor da pele	Feoderma	92	70,8
	Leucoderma	18	13,8
	Não Registrado	20	15,4
Ocorrência da AF em familiares	Não	110	84,6
	Sim	20	15,4
Total		130	100

Tabela 2: Presença da hemoglobina S nos pais e mães de pacientes com anemia falciforme cadastrados no Hemominas de Montes Claros, norte de Minas Gerais, entre novembro de 1998 a dezembro de 2007.

Presença da hemoglobina S		n	%
Pai			
	HbAs (Traço Falciforme)	114	87,7
	β Talassemia	1	0,8
	HbAc	1	0,8
	Sem Registro	14	10,8
Mãe			
	Hb As	128	98,4
	Hb Rara	1	0,8
	Hb SS	1	0,8
Total		130	100

Tabela 3: Ocorrência da anemia falciforme em irmãos de pacientes falcêmicos cadastrados no Hemominas de Montes Claros, norte de Minas Gerais, entre novembro de 1998 a dezembro de 2007.

Presença da hemoglobina S nos irmãos		n	%
	Sim	72	55,4
	Não	58	44,6
Total		130	100
Triagem familiar em irmãos			
	Hb AS	75	51
	Hb AA	46	31,3
	Hb SS	25	17,0
	S Talassemia	1	0,7
Total		147	100

5 CONCLUSÕES

Após a realização do estudo, contemplando os dois objetivos propostos, conclui-se que:

1. A prevalência da anemia falciforme encontrada no norte do estado de Minas Gerais foi de 0,03%.
2. Dentre 130 falcêmicos avaliados, 15,4% apresentavam membros acometidos pela anemia falciforme.
3. Do total de triagens neonatais avaliadas (130), constatou-se 26 casos de anemia falciforme entre parentes de primeiro grau da população estudada.
4. Da população avaliada com anemia falciforme, a média de idade foi de 17,4 anos.
5. Dentre os pacientes estudados com anemia falciforme, a maioria (66,7%) era oriundo das áreas urbanas de cidades do norte de Minas, sendo que, essas se situavam a mais de 101 km de Montes Claros (69,8%). Observou-se o predomínio da idade de diagnóstico entre 1 semana e 1 ano de idade, equiparando-se a data de início de tratamento.
6. Dos indivíduos avaliados com anemia falciforme, identificaram-se casos positivos para hepatite B e C, 5,7% e 1,7% respectivamente. Observou-se também que 64,1% dos pacientes encontravam-se com esquemas de vacinação irregular e 65,7% já haviam sido submetidos a transfusão sanguínea.
7. A adesão ao protocolo de antibioticoterapia profilática foi verificada em 52% dos pacientes.
8. Em relação às internações, verificou-se que 73% dos falcêmicos já tinham sido hospitalizados, e 10,2% apresentaram sequestro esplênico agudo, sendo que desses, 5,2% foram submetidos a esplenectomia.
9. Entre as associações realizadas com algumas variáveis do estudo, verificou-se que a ocorrência de infecções predominou entre os pacientes falcêmicos que são oriundos das áreas urbanas ($p=0,032$). A associação entre a ocorrência de infecção e as crises vasoclusivas também foram estatisticamente significantes ($p=0,006$) nos pacientes com anemia falciforme.

REFERÊNCIAS

1. Galiza Neto GC; Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. Rio de Janeiro. 2003; 39(1): 51-6.
2. Naoum PC. Hemoglobinopatias anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. *Rev. Bras Pathol Clin* 1987; 23: 68-79.
3. Higgins NT, Clarke GM. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. *Clin Chem* 2000; 46: 8(B) 1284-90.
4. Gabetta CS. Triagem neonatal para Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. [dissertação]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2006.
5. Rocha HHG. Anemia Falciforme. 1ª ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2004.
6. Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Odega LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 2003; 13(2/3).
7. Di Nuzzo DVP; Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatr Rio de Janeiro*. 2004; 80: 347-54.
8. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rêgo M, Reis MG, Gonçalves MS. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2005; 21(1): 292-98.
9. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saúde Publica*. 2005; 39(6): 943-9.
10. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. *Genética Médica*. Ed. Guanabara Koogan, 1993; 1: 158-176.
11. World Health Organization. Hereditary diseases programme. Guidelines for the control of haemoglobin disorders. Geneva; 1994.
12. Almeida AM, Henthorn JS, Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in an English Health Region. *Br J Haematol*. 2001; 112: 32-5.
13. Globin Gene Server. HbVar: a database of human hemoglobin variants and thalassemias. [internet]. Disponível em: <http://www.globin.cse.psu.edu/globin/hbvar/> Acesso: 27/10/2009.
14. Compri MB, Newton CP, Stella MB, Ramalho AS. Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. *Rev. Saúde Pública*. 1996; 30(2): 187-95.

15. Naoum PC. Hemoglobinopatias e talassemias. Sarvier, 1997.
16. Anvisa. Manual de Diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
18. Filho AB. Anemia Falciforme. Hemocentro Regional de Uberlândia-MG. [Internet]. Disponível em: <http://www.proex.ufu.br/popular/saude/saladeaula/PopulacaoNegra>.
19. Hodenpyl E. A case of apparent absence of the spleen, with general compensatory lymphatic hyperplasia in Sergeant G, Sergeant B. Sickle cell before Herrick. Letter, Lancet. 1976; 746.
20. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Intern Med. 1910; 6: 517-21.
21. Pauling L, Itano HA, Siger SJ, Wells IC. Sickle ceel anemia, a molecular disease. Science 1949; 110: 543-6.
22. Murao M. Seminário: Doença Falciforme Diretrizes para o Cuidado. Hemocentro regional de Montes Claros. 2008.
23. Ruiz MA. Anemia falciforme. Objetivos e resultados no tratamento de uma doença de saúde pública no Brasil Rev. bras. hematol. hemoter. 2007; 29(3): 203-206.
24. Weatherall, D.J., Clegg, J.B. Inherited haemoglobin Disorders: an increasing global helath problem. Bull. World Health Org. 2001; 79(8): 704-712.
25. Bandeira FMGC, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM, Marques NM. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina "S" detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. J Pediatr. 1999; 75: 167-71.
26. Paiva & Silva RB, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. Rev. Saúde Pública. 1993; 27(1): 54-8.
27. Hoffbrand V, Pettit JE. The genetic disorders of haemoglobin. In: Sandoz Atlas - Clinical Haematology. London: Mosby-Wolfe; 1994. p. 86.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Triagem neonatal: manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 2. ed. ampl. Brasília, 2004.
29. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007; 29(3): 203-206.
30. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007; 29(3): 207-214.

31. Januário JN. Incidência da Doença Falciforme em um milhão de nascidos vivos em Minas Gerais (1998-2001) [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2002.
32. Cehmob - Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias /MG. Demanda de Ações e Procedimentos para uma Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme no Estado de Minas Gerais. Documento Técnico de Apoio à Gestão Estadual / MG. Belo Horizonte, 2007.
33. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E. *et al.* Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Méd* 1991; 325(1): 11-6.
34. Hutz, MH. História natural da anemia falciforme em pacientes da região metropolitana do Rio de Janeiro [tese]. Porto Alegre: Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1981.
35. Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. *Iesus*. 1996; 4: 45-53.
36. Iníguez ED; López MAC; Julian MEC; García PG. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An Pediatr*. 2003; 58: 146-55.
37. Piratininga JL. Manifestações bucais da anemia falciforme [tese]. São Paulo: Faculdade de Odontologia. Universidade de São Paulo; 2000.
38. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health. http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Sca/SCA_WhatIs.html. Acesso em 24/03/2008.
39. Ruiz MA. Síndromes Falcêmicas. *Bol. Soc. Bras. Hematol*. 1985; 7: 47-51.
40. Costa FF. Anemia Falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia. Fundamentos e Prática*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2005. p. 289-307.
41. Ramalho AS. As hemoglobinopatias hereditárias: um problema de saúde pública no Brasil. Ribeirão Preto. Ed. Soc. Brás. Genética, 1986.
42. Thornton JB, Sams DR. Preanesthesia transfusion sickle cell anemia patients: case report and controversies. *Spec Care Dent*. 1993; 13(6): 254-257.
43. Zago M., Costa FF, Ismael SJ, Bottura C. Enfermedades drepanocíticas en una población brasileña. *Sangre*. 1983; 28: 191-8.
44. Creary M, Williamson D, Kulkarni R. Sickle cell disease: current activities, public health implications, and future directions. *Journal of women's health*. 2007; 16(5).
45. Simões BP, Pieroni F, Barros GMN, Voltarelli JC. Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em doenças falciformes. *Rev. bras. hematol. hemoter*. 2007; 29(3): 327-330.

46. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de educação em saúde: Linha de cuidado em Doença Falciforme. V.2. Brasília, 2009.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS 951, de 10 de maio de 1996. Institui grupo de trabalho com a finalidade de elaborar o Programa Nacional de Anemia Falciforme. Diário Oficial da União, Brasília, DF, p.3393, col. 2, 13 maio 1996.
48. Kikuchi BA. Assistência de enfermagem na doença falciforme nos serviços de atenção básica. Rev Bras de hematol e hemoter. 2007; 29(3): 331-8.
49. Bandeira FMGC. Triagem familiar ampliada para o gene da hemoglobina S. [tese]. Recife: Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães; 2006.
50. Starfield B. Atenção Primária: equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia. Brasília: UNESCO, Ministério da Saúde, 2002.
51. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN. Diário Oficial da União, Brasília, DF, p.33, col. 2, 7 jun. 2001.
52. Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal. Triagem. [internet]. Disponível: <http://www.sbtn.org.br/>. Acesso: 27/10/2009.
53. Brasil. Ministério da Saúde. http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1061. Acesso: 27/10/2009.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1391, de 16 de agosto de 2005. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. Diário Oficial da União, Brasília, DF, p.40, col. 2, 18 ago 2005.
55. Cehmob. <http://www.cehmob.org.br/>. Acesso 24/03/2008.
56. Minas Gerais. Secretaria de Estado da Saúde. Atenção a saúde da criança. Maria Regina Viana *et al.* Belo Horizonte. 2004. 224p.

APÊNDICE



Universidade Estadual de Montes Claros
 Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Mestrado Profissional em Cuidado Primário em Saúde



Avaliação do perfil epidemiológico dos portadores de anemia falciforme no norte do estado de Minas Gerais – Brasil

Teste do Pezinho: Sim Não

1- IDENTIFICAÇÃO			
1. Número do Prontuário:	Data Nascimento: ____/____/____	2. Gênero: <input type="checkbox"/> 1- Feminino <input type="checkbox"/> 2- Masculino	3. Idade:
5. Cidade:	6. Naturalidade:	7. Cor:	
8. Estado civil: <input type="checkbox"/> 1- Solteiro <input type="checkbox"/> 2- Casado <input type="checkbox"/> 3- Divorciado	9. Trabalha: <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2- Não	10. Ocupação:	
11. Procedência: <input type="checkbox"/> 1- Urbana <input type="checkbox"/> 2- Rural	12. Contato:		
2- DIAGNÓSTICO DA DOENÇA			
12. Data do diagnóstico da doença: ____/____/____ Idade: _____		13. Data do início do Tratamento: ____/____/____ Idade: _____	
3- HISTÓRIA FAMILIAR			
14. Ocorrência da Doença na Família: <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não <input type="checkbox"/> 3- Não se aplica - filho(a) adotivo		15. Membro familiar afetado: <input type="checkbox"/> 1- Pai <input type="checkbox"/> 2- Mãe <input type="checkbox"/> 3- Irmão(a) <input type="checkbox"/> 4- Outros <input type="checkbox"/> 10- Não se aplica	
16. Número de irmãos afetados: _____		<input type="checkbox"/> 10- Não se aplica	
17. Número de parentes afetados: <input type="checkbox"/> 10- Não se aplica		18. Parente: <input type="checkbox"/> 1- Tio(a) <input type="checkbox"/> 2- Primo(a) <input type="checkbox"/> 3- Pai <input type="checkbox"/> 4- Mãe <input type="checkbox"/> 5- Sobrinho(a) <input type="checkbox"/> 10- Não se aplica	
4- ASPECTOS CLÍNICOS			
19. Sintomas verificados no momento da primeira consulta no Hemominas:			
20. Tratamento instituído:			
21. Adesão do Protocolo – Antibioticoterapia: <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 3- Não se aplica <input type="checkbox"/> 2- Não		22. Adesão do Protocolo – Ácido Fólico: <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 3- Não se aplica <input type="checkbox"/> 2- Não	
23. Avaliação sorológica do vírus da Hepatite B: <input type="checkbox"/> 1- Positiva <input type="checkbox"/> 2- Negativa		24. Avaliação sorológica do vírus da Hepatite C: <input type="checkbox"/> 1- Positiva <input type="checkbox"/> 2- Negativa	
25. Avaliação sorológica do vírus da HIV: <input type="checkbox"/> 1- Positiva <input type="checkbox"/> 2- Negativa		26. Avaliação sorológica do vírus da HTLV: <input type="checkbox"/> 1- Positiva <input type="checkbox"/> 2- Negativa	

28. Ocorrência Transfusões: <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não	29. Número de Transfusões:	31. Ocorrência Infecções: <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não
32. Tipos de Infecções:		
33. Ocorrência Internações: <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não	34. Número de Internações:	
35. Ocorrência de AVE: <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não	36. Número de Crises Dolorosas:	
37. Ocorrência de Seqüestros Esplênicos: <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não	38. Ocorrência de Esplenectomia: <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não	
39. Adesão Protocolo de Vacinação: <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não	40. Acompanhamento: <input type="checkbox"/> 1- Quinzenal <input type="checkbox"/> 2- Mensal <input type="checkbox"/> 3- Bimestral <input type="checkbox"/> 4- Trimestral <input type="checkbox"/> 5- Quadrimestral <input type="checkbox"/> 6- Semestral <input type="checkbox"/> 7- Anual	
5- ÓBITO:		
41. Óbito do paciente: <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não	42. Tempo do óbito pós-diagnóstico:	
43. Observações do óbito:		
6- OBSERVAÇÕES:		

ANEXOS

ANEXO A – Parecer favorável do Comitê de ética em Pesquisa do Hemominas



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP
Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas

PARECER CONSUBSTANCIADO

1. Título do Projeto de Pesquisa: Avaliação do perfil epidemiológico dos portadores de anemia falciforme no norte do Estado de Minas Gerais- Brasil.	
SUJEITOS DA PESQUISA	
2. Número de sujeitos No Centro: 415 Total: 415	3. Grupos Especiais: () Menor de 18 anos; () Portador de deficiência mental () Embrião/feto; () Relação de dependência (militares, presidiários...) () Outros; (x) Não se aplica
PESQUISADOR RESPONSÁVEL	
4. Nome: Hercílio Martelli Júnior	
5. Instituição a que pertence: Universidade Estadual de Montes Claros- UNIMONTES	
INSTITUIÇÃO (ÕES) ONDE SERÁ REALIZADO	
6. Nome: Fundação Hemominas	
7. Unidade/Órgão: Hemocentro Regional de Montes Claros	
8. Participação Estrangeira: Sim () Não (x)	
9. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (x) Nacional () Internacional ()	
PATROCINADOR Não se aplica (x)	
10. Nome:	
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP	
11. Data de Entrada: 02/06/2008	12.Registro no CEP: 196
13. Objetivos: Avaliar o perfil epidemiológico dos portadores de anemia falciforme no norte do estado de Minas Gerais-Brasil, cadastrados no Hemocentro de Montes Claros/ MG; Identificar a prevalência da anemia falciforme no norte de MG; Descrever dimensões de análise nos indivíduos falcêmicos: faixa etária, gênero, cor de pele, ocupação, estado civil e procedência; Verificar a data de diagnóstico da doença e a presença de membros afetados clinicamente na família; Identificar a frequência de internação hospitalar; Quantificar a ocorrência de AVC, esplenectomia, seqüestrões esplênicas, transfusões sanguíneas e dosagem de hemoglobina fetal aos 2 e 5 anos; Verificar a adesão aos protocolos de tratamento do Hemocentro de Montes Claros; Avaliar a sorologia para o vírus da hepatite B, C, HIV e HTLV na época do diagnóstico da doença; Verificar o acompanhamento desses pacientes pelo Hemocentro.	
14. Sumário do Projeto: Estudo transversal descritivo, quantitativo, destinado a avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com anemia falciforme do norte de Minas Gerais. A pesquisa utilizará dados secundários referentes aos prontuários dos pacientes cadastrados com anemia falciforme, no hemocentro de Montes Claros, entre Julho de 1993 a Dezembro de 2007. Seguirá um roteiro, em anexo, e ocorrerá dentro das instalações do hemocentro. Participarão, a pesquisadora e uma acadêmica.	
15. Comentário dos Relatores: No cronograma, a coleta de dados dos prontuários se inicia no segundo trimestre de 2008, ou seja, antes da data de aprovação do projeto pelo comitê de ética. Recomendamos adequar o cronograma e encaminhá-lo ao CEP – Hemominas.	
16. Parecer: Aprovado (x) Pendência () Não Aprovado () Data: 07/07/08 Data: Data:	
17. Cronograma de execução: Início: julho 2008 Fim: outubro 2009	18. Enviar relatórios em: junho 2009 e novembro 2009
19.Encaminho à CONEP: Os dados acima para registro () O projeto para apreciação () Data:	20. Coordenador  Assinatura <small>Susie Dutra Coordenadora do Comitê de Ética em pesquisa</small>

ANEXO B – Parecer favorável do Comitê de ética em Pesquisa da Unimontes



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO

Montes Claros, 15 de maio de 2008.

Processo N. ° 1022/08.

Título do Projeto: **Avaliação do perfil epidemiológico dos portadores de anemia falciforme no norte do estado de Minas Gerais – Brasil.**

Orientador: **Prof. Hercílio Martelli Júnior .**

Orientanda: **Michelle Pimenta Oliveira.**

Relatora: **Profa. Vânia Silva Vilas Boas Vieira Lopes.**

Histórico

As hemoglobinopatias constituem uma das principais doenças genéticas que acometem os seres humanos. No Brasil, assim como em Minas Gerais, o tipo mais prevalente é a anemia falciforme. A enfermidade está associada a altos índices de morbi-mortalidade na infância, resultado de complicações clínicas, que apresentam níveis hierarquizados de complexidade, variando de indivíduo para o indivíduo, sendo considerada um problema de saúde pública.

Mérito

Este projeto de pesquisa tem por objetivo avaliar o perfil epidemiológico dos portadores de anemia falciforme no norte do estado de Minas Gerais – Brasil, cadastrados no hemocentro de Montes Claros. A pesquisa utilizará dados secundários referentes aos prontuários dos pacientes cadastrados no referido órgão. A pesquisa não apresenta desconfortos ou riscos aos pacientes.

Parecer

A presidência do Comitê de Ética da Unimontes analisou o processo 1022, e entende que o mesmo está completo e dentro das normas do Comitê e das Resoluções do Conselho Nacional da Saúde/Ministério da Saúde. Sendo assim, somos pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa.

Prof.ª Vânia Silva Vilas Boas Vieira Lopes
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes