

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PREVALÊNCIA DE DOENÇA FALCIFORME NO ESTADO DE MATO
GROSSO A PARTIR DE DADOS DE TRIAGEM NEONATAL

GABRIELLE PINHEIRO DE CASTRO

CUIABÁ

2018

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA FALCIFORME NO ESTADO DE MATO
GROSSO A PARTIR DE DADOS DE TRIAGEM NEONATAL**

GABRIELLE PINHEIRO DE CASTRO

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Bianca Borsatto Galera

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde – Área de Concentração: Endocrinologia, Reprodução e Genética.

CUIABÁ

2018

GABRIELLE PINHEIRO DE CASTRO

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA FALCIFORME NO ESTADO DE MATO
GROSSO A PARTIR DE DADOS DE TRIAGEM NEONATAL**

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Bianca Borsatto Galera
Presidente/Orientadora – UFMT

Prof. Dr. Marcial Francis Galera
Membro interno

Prof^a. Dr^a.. Alessandra Nogueira Porto
Membro externo

Prof. Dr. Neuber José Segri
Membro suplente

Exame de defesa aprovado em 14/05/2018.
Local de defesa: Sala de aula do PPGCS, Campus de Cuiabá da Universidade
Federal de Mato Grosso (UFMT).



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
Avenida Fernando Corrêa da Costa, 2367 - Boa Esperança - Cap: 78060900 - CUIABÁ/MT
Tel : (65)3615-6221 - Email : mcsfcm@gmail.com

FOLHA DE APROVAÇÃO

Mestranda **Gabrielle Pinheiro de Castro**

"PREVALÊNCIA DE DOENÇA FALCIFORME NO ESTADO DE MATO GROSSO A PARTIR DE DADOS DE TRIAGEM NEONATAL".

Dissertação, apresentada a Universidade Federal de Mato Grosso, aprovada pela banca examinadora, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre.

Aprovado (a) em 14/05/18.

Composição da Banca Examinadora:

1. B. Borsatto Galera Doutor(a) Bianca Borsatto Galera (Presidente Banca /
Orientador)
Bianca Borsatto Galera

2. _____ Doutor(a) Marcial Francis Galera (Examinador Interno)

3. A. Porto Neves Pós-Doutor(a) ALESSANDRA NOGUEIRA PORTO NEVES
(Examinador Externo)

4. Neuber José Segri Doutor(a) Neuber José Segri (Examinador Suplente)

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

P654p Pinheiro de Castro, Gabrielle.
PREVALÊNCIA DE DOENÇA FALCIFORME NO
ESTADO DE MATO GROSSO A PARTIR DE DADOS DE
TRIAGEM NEONATAL / Gabrielle Pinheiro de Castro. --
2018
59 f. : il. color. ; 30 cm.

Orientador: Bianca Borsatto Galera.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Mato
Grosso, Faculdade de Ciências Médicas, Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde, Cuiabá, 2018.
Inclui bibliografia.

1. Hemoglobinopatia. 2. hemoglobina S. 3. Doença
Falciforme. 4. Anemia Falciforme. 5. Traço Falciforme. I.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a)
autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por concederem uma bolsa de estudo para o autor (CASTRO, G.P.) e pelo financiamento da pesquisa “PREVALÊNCIA DE DF NO ESTADO DE MATO GROSSO A PARTIR DE DADOS DA TRIAGEM NEONATAL” (Edital Universal 2014, projeto 45447/2014-1).

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Mato Grosso e ao Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde.

À minha orientadora Prof^ª Dr^ª Bianca Borsatto Galera pela oportunidade concedida e por sempre ser uma figura de sustentação para mim e minha pesquisa. Obrigada por confiar em minha capacidade e por ser justa comigo e todos ao seu redor. Sua orientação primorosa e criteriosa que tornou possível a execução desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Marcial Francis Galera e Prof^ª Dr^ª Maria de Fátima de Carvalho Ferreira pela grande e definitiva contribuição dos dados utilizados nesta pesquisa.

À Msc. Roseli Divino Costa, por toda presteza a auxiliar sempre que necessário, principalmente, quanto aos dados, esclarecimentos e análise do mesmo. Sem você esse trabalho sequer seria realizado.

Aos professores do Programa por todo conhecimento que contribuiu para esta pesquisa e também para meu crescimento, Prof. Dr. Amílcar Sabino Damazo, Prof^ª Dr^ª Bianca Borsatto Galera, Prof. Dr. Domingos Tabajara de Oliveira Martins, Prof. Dr. Cor Jesus Fontes, Prof. Dr. Francisco José Dutra Souto, Prof. Dr. Neuber José Segri, Prof^ª Dr^ª Renata Dezengrini Shessarenko e Prof^ª Dr^ª Carmen Lucia Bassi Branco.

A todos os colegas do Laboratório de Citogenética da Faculdade de Medicina da UFMT, assim como os colegas de outros laboratórios que contribuíram igualmente para esta pesquisa: Silvia, Amanda, Raylane, Fabiana, Guilherme, Laura Maia, Nayara, Eloisa, Andreia, Roseli, Regiane e Ronaldo.

Aos meus amigos pela companhia, amizade e sustentação emocional: Débora, Janaina, Tuanne, Mariana, Bárbara, Jamerson, Caio, Fernanda, Anna Luiza, Laura Ribeiro, Martha, Lays, Priscilla, Larissa Irene, Matheus, Joaquim e Diego.

À toda minha família, em especial meu pai, minha mãe e irmã, que tanto amo, que se alegram e orgulham com minhas conquistas e com quem posso contar em todos os momentos.

E principalmente a Deus, o supassumo de todos, minha fortaleza, meu refúgio, meu lugar seguro.

LISTA DE ABREVIATURAS

AF – Anemia Falciforme

CHCM - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

CO₂ - Dióxido de carbono

DF – DF Hb – Hemoglobina

HbA – Variante da Hemoglobina ($\alpha_2\beta_2$)

HbA₂ – Variante Hemoglobina ($\alpha_2\delta_2$)

HCM – Hemoglobina corpuscular média

H₂CO₃ – Ácido carbônico

HCO₃ – Íon bicarbonato

HbF – Hemoglobina fetal

HbS – Hemoglobina anormal ou variante S

IEF – Eletroforese por focalização isoelétrica

µm – Micrometro

O₂ – Oxigênio

PNTN – Programa Nacional de Triagem Neonatal

SRTN – Setor de Referência de Triagem Neonatal

SS – Nomenclatura homozigótica (Anemiafalciforme)

VCM - Volume corpuscular médio α – Alfa

β – Beta

g/dL – gramas por decilitros

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Alteração na sequência de bases na molécula de DNA, da hemoglobina 19
- Figura 2** – Alteração morfológica eritrocitária de pessoa com DF 19
- Figura 3** – Esquema do padrão eletroforético em pH alcalino de neonatos 24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição de frequências (para a proporção) dos tipos de Hemoglobinopatias e traços no estado de Mato Grosso, no período de 2010 a 2016	41
Tabela 2 – Distribuição de frequências para tipos de hemoglobinopatias e traços compatíveis por escritório regional de saúde no estado de Mato Grosso, no período de 2010 a 2016	43
Tabela 3 – Idade da criança na data da coleta com relação aos exames realizados no estado de Mato Grosso, no período de 2010 a 2016	48
Tabela 4 – Tempo médio decorrido entre as etapas da coleta da amostra até o resultado do exame no estado de Mato Grosso, no período entre 2010 a 2016	49
Tabela 5 – Número e cobertura de exames de triagem neonatal com relação aos nascidos-vivos, no período de 2010 a 2016	50

SUMÁRIO

1.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
1.1 Eritropoiese	13
1.2 Anemias	15
1.3 Hemoglobina	16
1.4 Hemoglobina S	17
1.5 Diagnóstico da DF	21
1.6 Manifestações clínicas e tratamento	25
1.7 DF no Brasil	27
1.8 Perfil Epidemiológico da doença	28
2. Objetivos	30
2.1 Objetivo geral	30
2.2 Objetivos específicos	30
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
4. ARTIGO	35
Resumo	36
Introdução	37
Materiais e Métodos	40
Resultados	41
Discussão	51
Considerações Finais	54
Referências Bibliográficas	56
Anexos	58

RESUMO

PREVALÊNCIA DE DOENÇA FALCIFORME NO ESTADO DE MATO GROSSO A PARTIR DE DADOS DE TRIAGEM NEONATAL. Castro, G. P. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração: Endocrinologia, Reprodução e Genética. Orientadora: Prof^a. Dr^a Bianca Borsatto Galera

A Doença Falciforme (DF) é um termo genérico que inclui um grupo de anemias hemolíticas hereditárias caracterizadas pela hemoglobina S. Sua origem se dá através de uma mutação pontual que ocasiona alteração na sequência de aminoácidos das cadeias β da hemoglobina, ocasionando a produção da hemoglobina variante (HbS). Os dados epidemiológicos com relação à patologia, suas manifestações clínicas, a necessidade de diagnóstico e sua relação com a etnia e miscigenação, torna a DF um importante problema de saúde pública. Apesar dos estudos existentes sobre a doença na população brasileira, o tema permanece escasso quando se trata de dados regionais atualizados de prevalência no Estado de Mato Grosso (MT). O objetivo do presente trabalho foi identificar a prevalência de DF no estado de Mato Grosso através do Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Hospital Universitário Júlio Müller (SRTN-HUJM) segundo dados coletados no período de 2010 a 2016. Os registros crescentes do número de casos de traço falciforme no estado e entre os escritórios regionais de saúde em relação aos casos de anemia falciforme e outras hemoglobinopatias foram um dos principais aspectos identificados no trabalho. A idade em que as crianças avaliadas receberam o resultado do exame também foi verificada. Observou-se que crianças diagnosticadas com anemia falciforme demoraram mais para receber o resultado do que crianças com outras hemoglobinopatias de sintomatologia menos grave. Com relação aos exames de triagem neonatal entre nascidos vivos, observou-se cobertura média de 73,3% no Estado. No que concerne à faixa etária que as crianças realizam o exame de triagem neonatal, notou-se número maior de crianças que fazem o exame após sete dias do nascimento, sendo que o preconizado pelo Programa Nacional Triagem Neonatal (PNTN) que este ocorra entre o terceiro a quinto dia. O tempo médio da realização do teste até a liberação do resultado é outro dado que chama atenção. Os resultados obtidos mostram que o número de casos de traços falcêmicos se apresentou alto e em significativo crescimento, demonstrando que tanto no país como no estado de MT, a miscigenação é o fator responsável pela transmissão e perpetuação da HbS. Os estudos também mostraram que os casos de AF foram a terceira hemoglobinopatia de maior frequência no estado, com o percentual de 0,82%, configurando uma futura preocupação quanto ao aumento do número de casos e morbimortalidade em decorrência à AF.

Palavras chave: hemoglobinopatias, hemoglobina S, doença falciforme, anemia falciforme, traço falciforme.

ABSTRACT

PREVALENCE OF SICKLE CELL DISEASE IN THE STATE OF MATO GROSSO FROM NEONATAL SCREENING DATA. Castro, G. P. Dissertation presented to the Postgraduate Program in Health Sciences, as a partial requirement to obtain a Master's Degree in Health Sciences, area of concentration: Endocrinology, Reproduction and Genetics. Advisor: Prof^a. Dr^a Bianca Borsatto Galera

Sickle cell disease (SCD) is a generic term that includes a group of hereditary hemolytic anemias characterized by hemoglobin S. Its origin is through a point mutation that causes alteration in the amino acid sequence of the hemoglobin β chains, causing the production of hemoglobin variant (HbS). Epidemiological data regarding the pathology, its clinical manifestations, the need for diagnosis and its relationship with ethnicity and miscegenation, make SCD an important public health problem. Despite the existing studies about the disease in the Brazilian population, the issue remains scarce when it comes to updated regional prevalence data in the State of Mato Grosso (MT). The objective of the present study was to identify the prevalence of DF in the state of Mato Grosso through the Neonatal Screening Reference Service of the University Hospital Júlio Müller (SRTN-HUJM) according to data collected in the period from 2010 to 2016. The increasing records of the number of cases of sickle cell trait in the state and among the regional health offices in relation to cases of sickle cell anemia and other hemoglobinopathies were one of the main aspects identified in the study. The age at which the evaluated children received the test result was also checked. It was observed that children diagnosed with sickle-cell anemia took longer to receive the result than children with other hemoglobinopathies with less severe symptomatology. In relation to the neonatal screening tests among live births, the average coverage of 73.3% in the State was observed. Regarding the age group that the children undergo the neonatal screening, a larger number of children were examined after seven days of birth, and the National Neonatal Screening Program (PNTN) recommended that this occur between the third to fifth day. The average time from the test to the release of the result is another fact that calls attention. The results show that the number of cases of sickle cell traits was high and in significant growth, demonstrating that both in the country and in the MT state, miscegenation is the factor responsible for the transmission and perpetuation of HbS. The studies also showed that the cases of SCA were the third most frequent hemoglobinopathy in the state, with a percentage of 0.82%, setting a future concern regarding the increase in the number of cases and morbidity and mortality due to SCA.

keywords: hemoglobinopathies, hemoglobin S, sickle cell disease, sickle cell anaemia, sickle cell traits.

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Eritropoiese

As hemácias, também chamadas de eritrócitos, são células anucleadas incapazes de mitose e ciclo de vida médio de 120 dias. Após esse período, sua membrana, caracterizado pela viscosidade e elasticidade, se torna rígida. Uma pequena parte dos eritrócitos se decompõe por lise na circulação, porém, os macrófagos, através da fagocitose, destroem efetivamente os eritrócitos no sistema retículoendotelial. Esse processo ocorre majoritariamente na medula óssea e em situações patológicas. A fagocitose acontece no baço e fígado, e em células macrofágicas da circulação sanguínea. Quando a degradação é realizada, os componentes da membrana eritrocitária, que é formada por proteínas, lipídios e carboidratos, são reaproveitados para formação de novas hemácias (NAOUM, 1997; ZAGO; CALADO, 2014).

A morfologia normal dos eritrócitos é de um disco bicôncavo, com 8 μm de diâmetro, espessura periférica de 2,5 μm e central de 1 μm , constituído por íons, enzimas, glicose, água e hemoglobinas (Hb) (GUYTON, 2006, GUALANDRO, 2007).

Os eritrócitos têm a função primordial de transportar a hemoglobina, sendo esta, carreadora de gases ricos em oxigênio (O_2), para os tecidos. Além do transporte de hemoglobinas, os eritrócitos desempenham a função de catalisação da reação entre o dióxido de carbono e a água. No interior dos eritrócitos, existe uma vasta quantidade de anidrase carbônica, uma enzima catalisadora da reação de dióxido de carbono (CO_2) e a água, formando o ácido carbônico (H_2CO_3) e, por fim, acelerando a reação. Esse mecanismo faz com que a água do sangue transporte grandes quantidades de CO_2 na forma de íon bicarbonato (HCO_3^-) dos tecidos para os pulmões. Nos pulmões é reconvertido em CO_2 e finalmente liberado à atmosfera, como produto do metabolismo corporal. Logo, a hemoglobina nas células, atua como um tampão acidobásico, o que torna os eritrócitos, os elementos mais abundantes encontrados na corrente sanguínea, responsáveis pela função da maior parte da capacidade de tamponamento acidobásico de todo o sangue (GUYTON, 2006).

A produção das células sanguíneas tem início nas primeiras semanas da vida embrionária, especificamente, no saco vitelino, após a segunda semana de fecundação. Conforme o embrião se desenvolve, várias estruturas orgânicas se organizam e especializam. Quando este se torna feto e os órgãos começam a desenvolver, inicia-se a participação destes na produção eritrócitos. Por volta do segundo trimestre, o fígado se torna o principal órgão produtor de eritrócitos, embora o baço e os linfonodos também participem desse processo. Somente no último trimestre e após nascimento é que os eritrócitos passam a ser produzidos exclusivamente pela medula óssea, que se torna o mais importante órgão hematopoiético (NAOUM, 1997; GUYTON, 2006; HOFFBRAND & MOSS, 2013).

A maior parte das células hematopoiéticas produzidas no saco vitelino e fígado é eritroblástica. No período fetal, a produção de eritrócitos e granulócitos, que originam os neutrófilos, eosinófilos e basófilos, ocorrem na medula óssea. Em indivíduos saudáveis, a medula óssea é a matriz hematopoiética de maior relevância a partir do sexto a sétimo mês de vida fetal, e do nascimento até a vida adulta, é a única fonte de eritropoiese (HOFFBRAND & MOSS, 2013).

Para que a eritropoiese ocorra adequadamente, alguns elementos essenciais são necessários, como proteínas, gorduras, carboidratos, sais minerais e vitamina B12, bem como, piridoxina e ácido ascórbico. A absorção de ferro, por exemplo, é facilitada pela presença de ácido ascórbico e ácido hidrocloreídrico. A proteína, transferrina, desempenha o papel de transportador do ferro para a medula óssea e órgãos de estocagem, sendo o fígado órgão principal (NAOUM, 1997).

Morfologicamente, os eritrócitos, podem apresentar algumas alterações de origens variáveis, como: defeitos na membrana eritrocitária, na hemoglobina ou fatores hematopoiéticos e genéticos. As alterações dos eritrócitos podem ser quanto à forma (poiquilocitose), quanto ao tamanho (anisocitose), e quanto à cor (anisocromia). As formas anormais dos eritrócitos que podemos encontrar no organismo são os: acantócitos, equinócitos, aglutinações, anisocitose, dacriócito, eliptócitos, esferócitos e drepanócito ou falcismo (GUALANDRO, 2007).

1.2 Anemias

Anemia é uma condição patológica caracterizada por uma diminuição da massa eritrocitária, resultando em um estado no qual a concentração de hemoglobina circulante encontra-se abaixo do nível esperado em indivíduos saudáveis do mesmo sexo, idade e condições ambientais (NAOUM, 2011; WHO, 2001).

Segundo o Ministério da Saúde (2013), alta prevalência de anemia ferropriva e sua relação direta com o desenvolvimento das crianças são os motivos que corroboram para que a anemia seja considerada problema de saúde pública no país. Diversas são as causas que provocam as anemias, algumas como: déficit na absorção de nutrientes, baixa ingestão nutricional, perdas sanguíneas exacerbadas. Mas os decorrentes de diferentes tipos de doença, como por exemplo, em doença renal crônica, e as alterações na eritropoiese são as mais relacionadas com a redução da produção de hemoglobina ou a sua precoce degradação (ABENSUR, 2004; NAOUM, 2011).

O transporte prejudicado de oxigênio, que ocasiona na diminuição deste nos tecidos, juntamente com o mecanismo adaptativo do organismo para compensar situações de anemia crônica, sobrecarrega principalmente o sistema cardio-respiratório. São exemplos das consequências da anemia, comprometendo, assim, a homeostase do organismo (NAOUM, 1997).

O diagnóstico laboratorial das anemias utiliza como parâmetro principal a concentração de hemoglobina, em gramas por decilitro (g/dl) de sangue. Considera-se um processo anêmico quando os valores de hemoglobina são inferiores a 13g/dl no homem adulto, 12g/dl na mulher adulta ou 11g/dl em gestantes, crianças e adolescentes, e 10,5g/dl em crianças com idade menor de 6 anos. Aliados aos valores a serem observados de concentração de Hb, é utilizado também para finalidade diagnóstica os valores de contagem de eritrócitos, dosagem de hematócrito, índices hematimétricos (VCM, HCM e CHCM), contagem de reticulócitos e exame de esfregaço, sendo este último considerado o essencial do exame, podendo assim, verificar as anomalias morfológicas específicas (BARBOSA et al., 2006; NAOUM, 1997).

1.3 Hemoglobina

A principal função dos eritrócitos é o processo que envolve a oxigenação e desoxigenação tecidual. Para que isso aconteça, é necessária a presença de uma proteína específica no interior dos eritrócitos, a hemoglobina (Hb). A Hb é uma proteína tetramérica e globular composta por quatro cadeias polipeptídicas (globina) e um grupo prostético (grupo heme), ligado a cada uma das cadeias de globina (Figura 1) O funcionamento perfeito desse processo garante ao organismo a homeostase esperada em condições fisiológicas (SILVA, 2006; HOFFBRAND & MOSS, 2013).

A origem da hemoglobina e o seu processo evolutivo está ligado ao desenvolvimento de vida no planeta. A primeira evidência científica de vida na Terra foi obtida por meio de análises de sedimentos da Groelândia onde notou que as rochas continham componentes orgânicos datados de aproximadamente 3,8 bilhões de anos. Estudos feitos em leguminosas, leveduras e paramécios, mostraram que os genes codificadores de hemoglobinas devem ter manifestado cerca de 800 milhões de anos. E é provável que as moléculas de hemoglobinas primitivas originaram-se como forma de subprodutos resultantes da formação de citocromo c, proteína esta pigmentada e essencial para a respiração celular (NAOUM & NAOUM, 2004).

A Hb A, predominante entre as Hb normais, é constituída por um tetrâmero de cadeias de globina, composto de dois pares de cadeias globínicas, polipeptídicas, sendo um par denominado de cadeias do tipo alfa (alfa- α e zeta- ξ) e o outro de cadeias do tipo não-alfa (beta- β , delta- δ , gama- γ e epsilon- ϵ). A estrutura da hemoglobina é unida quimicamente a um núcleo prostético de ferro, a ferroprotoporfirina IX (heme), essencial no processo de oxigenação tecidual. A cadeia polipeptídica da globina é composta por sequência de aminoácidos, as cadeias alfa compostas por 141 aminoácidos e as cadeias não-alfa composta por 146 aminoácidos. A gênese das cadeias globínicas é regulada por agrupamentos (*clusters*) de genes nos cromossomos 11 e 16 e orientados de 5' para 3'. O *cluster* de genes do tipo α 5'- ξ - $\psi\delta$ - $\psi\alpha 2$ - $\psi\alpha 1$ - $\alpha 2$ - $\alpha 1$ - $\theta 1$ - 3', localizado na região de aproximadamente 30 kb do cromossomo 16 (16p13.3), e contém o gene da globina δ , expressada apenas nos estágios iniciais da embriogênese, onde ocorre a produção das hemoglobinas embrionárias, e dois genes α ($\alpha 2$ e $\alpha 1$). O *cluster* tipo β 5'- ϵ -G γ - A γ - $\psi\beta$ - δ - β -3', localizado na região de, aproximadamente, 60 kb no cromossomo 11 (11p15.5), e

contém o gene da globina ϵ , dois genes γ ($G\gamma A\gamma$), o gene δ e o gene β (NETO & PITOMBEIRA, 2003; TEIXEIRA, 2014).

A combinação de diferentes globinas resulta nos seis tipos de hemoglobinas humanas que são produzidas, em diferentes proporções, durante as fases de desenvolvimento – embrionário e pós-natal. Na fase embrionária precoce, a eritropoiese ocorre no saco vitelino e os genes das globinas ξ e ϵ se expressam. Na fase subsequente à embrionária, há expressão dos genes α (HBA) e γ (HBG). Sendo assim, as hemoglobinas que predominam são a Gower 1 ($\epsilon 2 \xi 2$), Gower 2 ($\alpha 2 \epsilon 2$) e Portland ($\xi 2 \gamma 2$). Após essa fase, a produção de cadeias ξ e ϵ é cessada e somente os genes HBA e HBG continuam a ser expressos. A eritropoiese passa, então, a ocorrer no fígado e baço fetal e, ao longo dessa fase, a Hb Fetal (Hb F) ($\alpha 2 \gamma 2$) é a predominante –representando 80% da hemoglobina total produzida ao nascimento. A síntese da cadeia γ decai progressivamente após o nascimento, sendo que, na vida adulta, a principal hemoglobina é a do tipo A ($\alpha 2 \beta 2$) que, em geral, representa 96% a 99% do total da hemoglobina de um adulto normal. A hemoglobina do tipo A2 ($\alpha 2 \delta 2$) totaliza 1 a 3% do restante e a Hb F passa a representar, então, menos de 1% da hemoglobina total produzida (NETO & PITOMBEIRA, 2003; SILVA, 2012).

De acordo que ocorre o desenvolvimento, a expressão coordenada dos genes semelhantes a α e β globinas é essencial para a concentração balanceada e adequada da Hb dentro dos eritrócitos. As anemias hereditárias por defeito de hemoglobina podem ser classificadas em dois grupos: (1) hemoglobinopatias, que são caracterizados pela presença da hemoglobina anormal, como a HbS, e (2) as talassemias, que são caracterizadas pela produção deficiente de uma ou mais globinas das hemoglobinas normais (SILVA, 2012; WAGNER et al., 2005).

1.4 Hemoglobina S

Hemoglobinopatias correspondem às doenças hereditárias relacionadas com a síntese das cadeias globínicas da hemoglobina. Inclui as doenças que causam uma alteração quantitativa da síntese de alguma globina (talassemias) e/ou as doenças em que a síntese de uma globina estruturalmente diferente ocasiona uma produção de uma hemoglobina anormal – uma variante hemoglobínica (alterações qualitativas) (TEIXEIRA, 2014).

As hemoglobinas variantes resultam de mudanças na sequência de aminoácidos das cadeias α , β , γ ou δ dos tetrâmeros das hemoglobinas A, F e A2. Essas hemoglobinas, por sua vez, são resultados de mutações no DNA, tais como deleções, inserções e mutações de ponto em um dos genes estruturais de globina. Existem, atualmente, mais de 1.200 variantes conhecidas, que constituem hoje as doenças monogênicas mais comuns no mundo. Estima-se que possam afetar cerca de 7% da população mundial. A sua distribuição mundial é extremamente heterogênea, sendo mais comuns nos países tropicais, porém, devido aos fenômenos migratórios ao longo dos séculos, existem hoje em todo o mundo (TEIXEIRA, 2014; SILVA, 2012).

A Hb S é a mais frequente hemoglobina variante conhecida no homem e é resultado de uma mutação de ponto no gene da globina que codifica a hemoglobina. Trata-se de uma mutação cuja substituição de adenina (A) por timina (T) (GAG \rightarrow GTG) e leva a substituição de ácido glutâmico por valina no sexto códon do gene da globina β (β 6Glu \rightarrow Val) (Figura 2). Quando acontece a substituição do ácido glutâmico, que é negativamente carregado (pI= 2,8), pela valina, que é um aminoácido neutro (pI \sim 6), resulta uma alteração de carga na molécula de hemoglobina, modificando a estrutura química da molécula, ocasionando a lentidão da mobilidade na hemoglobina S comparada a hemoglobina A (MORAES & GALIOTI, 2010; SILVA & GONÇALVES, 2010; LOPES et al., 2015).

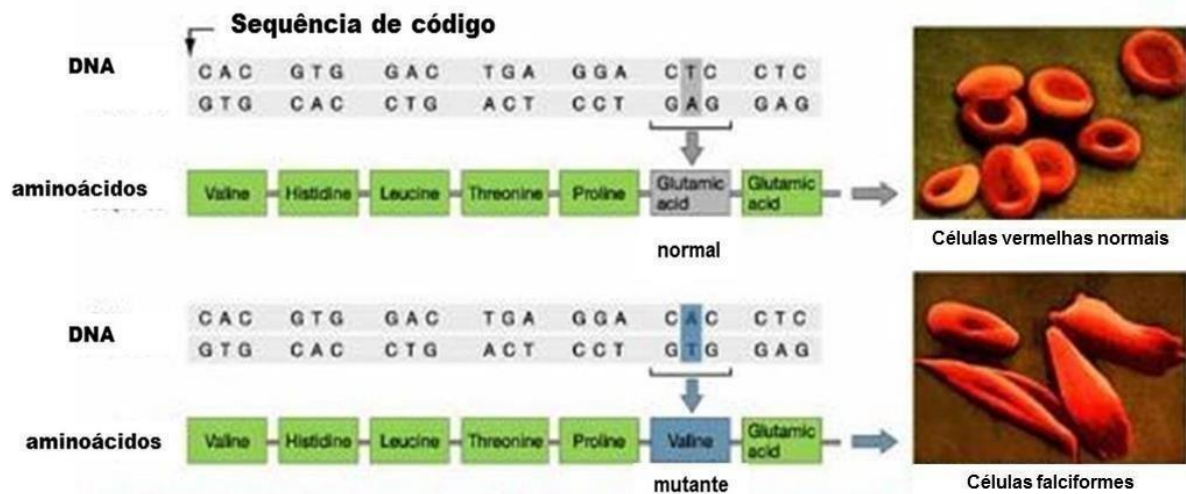


Figura 1. Alteração na sequência de bases na molécula de DNA da hemoglobina

Fonte: <http://dnaofbioscience.blogspot.com/2016/05/missense-mutation.html>

Sob condições de baixa tensão de oxigênio o HbS ($\alpha_2\beta_2$) sofre polimerização reversível e, assim, ocorre a falcização do eritrócito (Figura 3). Em condições de desoxigenação total formam-se células em forma de foice, características dos eritrócitos na AF, por exemplo. Já em casos de desoxigenação parcial podem ter presenças de quantidades ínfimas de polímeros sem anormalidades morfológicas visíveis (SILVA, 2006; ALVES, 2012).

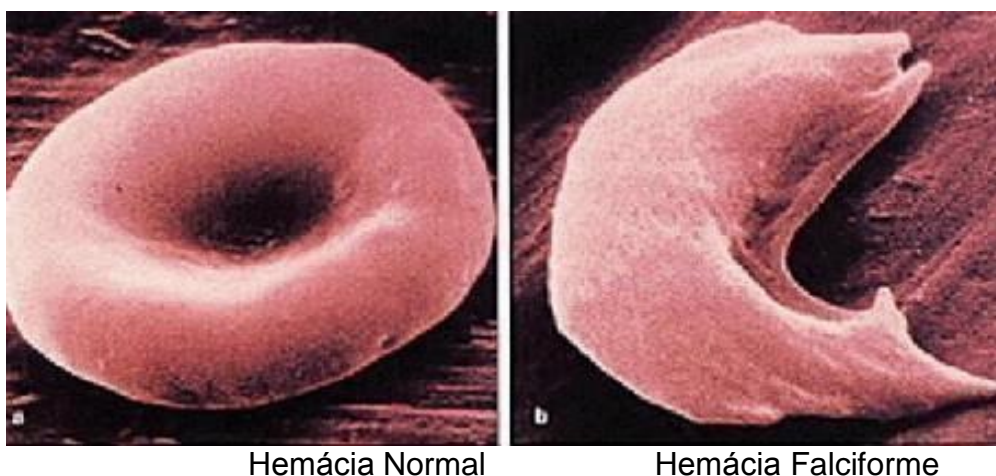


Figura 2. Alteração morfológica eritrocitária em paciente com DF.

Fonte: <http://www.geoset.info/presentation/helix-episode-6-sickle-cell-disease/>

Situações críticas, onde ocorre lesão celular, é quando quantidades significantes de polímeros de HbS se formam dentro dos eritrócitos falcizados (SILVA, 2006).

Doença Falciforme (DF) é um termo genérico que define um grupo de anemias hemolíticas hereditárias nas quais as suas hemoglobinas são anormais, sendo que uma delas necessariamente é a HbS - um dos genes HbS, que pode combinar-se com outras hemoglobinas anormais e ocasionar condições também sintomáticas, como hemoglobina C (hemoglobinopatia SC), hemoglobina D (hemoglobinopatia SD), talassemia (S/Talassemia α ou S/ Talassemia β) (ALVES, 2012; CANÇADO & JESUS, 2007).

A denominação de AF é apenas para a forma da doença em que ocorre a combinação dos genes em homozigose do alelo beta s (SS), a principal hemoglobina encontrada em eritrócitos anormais (SILVA, 2006).

Indivíduos que possuem uma cópia da hemoglobina variante HbS e uma cópiade outra variante, como por exemplo, HbSD, são heterozigotos compostos. Já indivíduos portadores (traço falciforme) têm uma cópia da HbS e uma copia do alelo normal (HbAS). Os portadores heterozigotos são clinicamente e hematologicamente normais, não apresentando nenhuma anormalidade física. E em relação à expectativa de vida, os indivíduos portadores heterozigotos são iguais aos indivíduos normais, assim como o tempo de vida das hemácias que não apresentam hemólise e a única alteração laboratorial encontrada é a presença da HbS (achados hematológicos - níveis de hemoglobina variam de 13 a 15 g/dL e VCM de 80 a 90 fL)(VIEIRA,2016).

O tipo de hemoglobina é determinado através da herança genética, assim como, a cor da pele, dos olhos, entre outras características fenotípicas humanas. A herança é passada de pais para filhos, recebendo um par de genes da globina β , responsável pela síntese de hemoglobina como mencionada anteriormente. A hemoglobina normal é chamada de A e os indivíduos normais são AA, pois recebem dois genes normais, um do pai e outro da mãe. Quando a pessoa recebe dos pais um gene A e outro S (anormal ou variante), torna-se portador do traço falciforme, sendo AS, um heterozigoto. Já em caso onde recebe de ambos os pais um gene da hemoglobina anormal ou variante, o indivíduo será um homozigoto (SS), portador da anemia falciforme. Assim, pais heterozigotos podem ter filhos normais (AA), com um

gene alterado (AS) ou homocigotos (SS). A probabilidade desse casal ter um filho com anemia falciforme (SS) é de 25% (BRASIL, 2015).

Nesses casos, em todas as outras síndromes falciformes, a concentração de HbS é acima de 50%, sendo a AF, além da forma mais prevalente entre as síndromes é a que apresenta a maior complicação clínica e hematológica (NAOUM, 2000; SILVA, 2006).

1.5 Diagnóstico das doenças falciformes

As alterações das hemoglobinas podem ocorrer durante a síntese estrutural com alterações na sequência dos aminoácidos que compõem as cadeias de globinas, e também nas moléculas e enzimas que participam da síntese do grupo heme. Essas alterações produzem hemoglobinas mutantes, característica esta, que inclui indivíduos com essas hemoglobinas anormais no grupo de doenças falciformes, termo genérico usado para determinar tipos diferentes das síndromes falcêmicas e que se caracterizam pelo predomínio da concentração de HbS em detrimento às outras hemoglobinas associadas. Um diagnóstico categórico baseado em técnicas eletroforéticas, hemograma e dosagens da Hb fetal (HbF), é indicado para detecção das DF (BRASIL, 2001).

As DF compõem um grupo de doenças com elevada taxa de morbimortalidade, portanto, sua detecção e tratamento devem ser feitos de maneira precisa e com urgência. Até o momento, a DF não tem cura, porém, quando diagnosticada precocemente e tratada corretamente, há uma significativa redução da morbidade e mortalidade envolvendo esta patologia (FERRAZ & MURRAO, 2007; MELO-REIS et al., 2006).

Em junho de 2001, com a criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), o diagnóstico da DF –pelo teste de triagem neonatal- passou a ser obrigatório em todos os estados brasileiros, juntamente com a triagem do hipotireoidismo congênito, da fenilcetonúria e da fibrose cística. Essa obrigatoriedade é devida à alta prevalência das doenças falciformes no país. No que concerne às fases do PNTN, cada estado brasileiro se encontra em distintas fases de implantação, são elas: Fase I, hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria; Fase II, hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria e hemoglobinopatias; Fase III, hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, hemoglobinopatias e fibrose cística; e Fase IV, hipotireoidismo congênito,

fenilcetonúria, hemoglobinopatias, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência da biotinidase (FERRAZ & MURRAO, 2007; BRASIL, 2002).

A importância do diagnóstico precoce é em devido à mortalidade da doença que tem seu risco aumentado após dois a três meses de vida (FERRAZ & MURRAO, 2007).

O diagnóstico é complexo e a análise deve considerar, além dos dados clínicos e genéticos, a idade da criança no momento da coleta, tempo de estocagem, condição do armazenamento da amostra, entre outras variáveis. O diagnóstico laboratorial da DF baseia-se na detecção da HbS e deve seguir as normas estabelecidas no PNTN, que, além de identificar a DF e outras hemoglobinopatias, detecta crianças heterozigotas (portadoras de traço para hemoglobinopatias) (FERRAZ & MURRAO, 2007).

O grupo de alterações genéticas relacionadas à DF que são detectadas através do exame é: (1) anemia falciforme (HbSS) – forma homozigótica da doença e (2) as associações da HbS com outras hemoglobina variantes, como a HbSD; HbSC; as interações com a talassemia (Hb S/ β^0 talassemia, Hb S/ β^+ talassemia, Hb S/ α talassemia); traço falciforme (HbSA) e anemia falciforme associada à persistência hereditária de hemoglobina fetal (HbS/PHHF) – forma heterozigótica da doença (BRASIL, 2002)

Um diagnóstico para detecção dessas diferentes formas da DF deve ser preciso e específico a fim de evitar resultados errôneos ou inconclusivos. No caso do traço falciforme o diagnóstico é estabelecido pela detecção da HbS em heterozigose com a HbA. É utilizado a técnica de eletroforese em acetato de celulose e pH alcalino, e em seguida feito o teste de falcização ou solubilidade com o objetivo de concluir se a fração observada na eletroforese é a HbS. Porém, existem casos em que o padrão eletroforético da anemia falciforme é similar ao de associações entre HbS/ β tal., HbS/ $\beta\delta$ tal. e HbS/ PHHF. Nesse caso, a quantificações de hemoglobina A2 e Fetal trará a precisão que o teste necessita (BRASIL, 2002; MURRAO & FERRAZ, 2007).

A presença de HbF pode alterar os sítios de contato entre as moléculas de HbS prejudicando a formação do polímero e conseqüente redução no processo de falcização. Esse fator protetor da HbF (representada por 80% da hemoglobina), faz com que os recém-nascidos (RNs) com DF sejam, geralmente, assintomáticos. Logo, testes de falcização e de solubilidade não são indicados nos primeiros meses de vida do RN. RNs com hemoglobinopatias, por exemplo, principalmente aqueles

que envolvem a cadeia beta da globina, nos testes de triagem só serão encontrados traços da hemoglobina variante, sendo o perfil hemoglobínico característico somente obtido após o sexto mês de vida (BRASIL, 2002; FIGUEIREDO, 2007).

Para a triagem populacional, os testes devem ter alta sensibilidade. No passado eram utilizados dois métodos eletroforéticos associados: a eletroforese em acetato de celulose e pH alcalino seguida da eletroforese em ágar citrato em pH ácido (Figura 4). Sendo esta primeira a técnica que diferencia as hemoglobinas A da F e das variantes mais frequentes (HbS e C), porém, incapaz de distinguir as HbA da C, O e E, bem como as hemoglobinas S da D ou da G, podendo ser confirmada pela eletroforese em ágar citrato em pH ácido. Essa associação de técnicas não é a melhor escolha para triagem neonatal de grande escala, por conta da baixa sensibilidade e especificidade diagnóstica. Hoje em dia, a maioria dos programas de triagem neonatal substituiu os métodos convencionais pela eletroforese por focalização isoelétrica (IEF) e/ou pela cromatografia líquida de alta resolução, sendo qualquer uma dessas técnicas podendo ser utilizadas de forma isolada, pois são métodos de alta precisão. Resultados falso-positivos são considerados aceitos se os casos positivos, suspeitos ou inconclusivos forem reavaliados por outro método visando aumentar a sensibilidade e a especificidade. Tal fato justifica a importância do laboratório de triagem trabalhar com os dois métodos, um para o de uso rotineiro e o outro para complementação, que deverão ser reportadas no laudo com os resultados (FERRAZ & MURRAO, 2007).

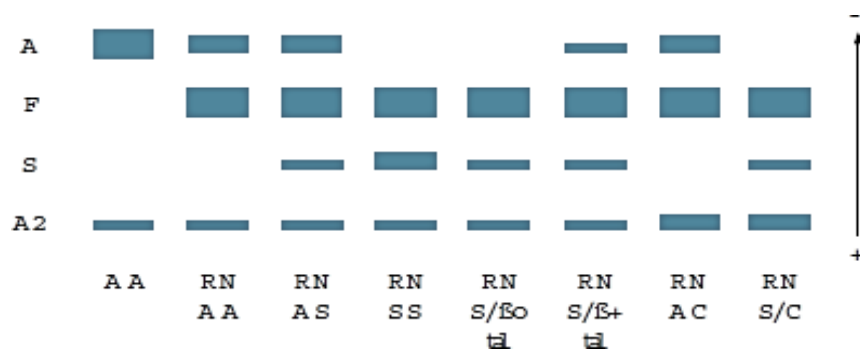


Figura 3. Representação esquemática do padrão eletroforético Em pH alcalino de neonatos.

Para o diagnóstico neonatal, é utilizado o sangue fresco do cordão umbilical ou amostras de sangue seco em papel-filtro, coletadas do calcanhar do RN, seguindo os critérios já estabelecidos para a triagem neonatal das demais doenças triadas na fase I do PNTN. Porém, nesta fase, deve-se atentar para os componentes hemoglobínicos do neonato, onde predominam as produções de cadeias α e γ , enquanto ao nascimento encontramos as hemoglobinas em uma criança, com hemoglobinas normais: HbF ($\alpha_2\gamma_2$) 90 a 100%; HbA ($\alpha_2\beta_2$) 0 a 10% e HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) 0 a 1%. A partir do nascimento e até aproximadamente seis meses de vida haverá a inversão na produção das cadeias γ e β , podendo ser observados, após este período, os valores definitivos do indivíduo adulto: Hb A ($\alpha_2\beta_2$) 96-98%; Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$) 2,5 a 3,4%; Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) 0-2%. Os métodos de triagem mencionados apresentam alta sensibilidade e especificidade, porém, alguns fatores, tais como prematuridade extrema, transfusão sanguínea feita antes da coleta de sangue, troca de amostras, erros de identificação ou na digitação de resultados e armazenamento inadequado devem ser cuidadosamente observados, pois podem causar alterações no diagnóstico (BRASIL, 2001; BRASIL, 2002; NAOUM, 2011).

Em estudos feitos com neonatos, principalmente os com alterações de hemoglobina que envolvam a cadeia beta, como é o caso da anemia falciforme, só encontraram traços das hemoglobinas anormais e os traçados eletroforéticos característicos após o sexto mês de vida (BRASIL, 2002).

Portanto, é necessário uma reavaliação dos RN diagnósticos como prováveis doentes falciformes, após o sexto mês de vida, juntamente com o estudo genético da família que irá complementar a avaliação. Será feito um teste para pesquisar a

presença de drepanócitos (eritrócitos falcizados) para confirmar a presença da HbS, seguida pela repetição da eletroforese e, assim, confirmando o perfil hemoglobínico, o que se aproxima do perfil do adulto. Encontramos então nas interações com S/β talassemia e S/β+ talassemia, a quantificação das hemoglobinas A2, fetal e o estudo familiar o fundamental para o diagnóstico diferencial da anemia falciforme (FERRAZ & MURRAO, 2007).

O estudo familiar, além de complementação diagnóstica do RN avaliado, busca examinar e orientar os genitores dos RNs com resultado positivo para hemoglobinopatias. O aconselhamento genético é uma conduta médica que, se omitida pelo profissional, é considerada falha grave e automaticamente uma negligência profissional. Indivíduos que apresentam risco de gerar filhos com síndromes falciformes têm o direito de serem informados sobre a situação e assim avaliar o risco das reproduções futuras (MELO-REIS et al., 2006; BRASIL, 2002). Logo, o aconselhamento genético, tem um papel profilático e de controle das doenças falciformes.

1.6 Manifestações clínicas e tratamento

A Anemia falciforme (AF) é uma doença genética que se manifesta por um quadro de anemia crônica e outras complicações ao longo da vida. Os portadores da forma homozigótica das hemoglobinopatias apresentam as manifestações clínicas relevantes desde os primeiros anos de vida e muitos falecem na primeira infância devido a complicações diretamente relacionada à hemoglobinopatias (NAOUM, 1997). A forma homozigótica apresenta complicações que são consideradas as mais graves das doenças falciformes e estão ligadas diretamente à anormalidade molecular representada pela presença da HbS. A gravidade do quadro clínico observado é determinada pelo gene, responsável pela produção de hemoglobina, que determinará se será gerada hemoglobina normal ou anormal. Dentro do lúmen sanguíneo, as HbA, mesmo em altas concentrações, não formam estruturas organizadas dentro das hemácias, tanto em situações de oxigenação ou desoxigenação. Já as moléculas de HbS, quando desoxigenadas, se organizam em longos polímeros de filamentos duplos e associam-se em feixes com um duplo filamento central e ao redor seis filamentos duplos de polímeros.

As consequências desta polimerização causa uma organização errônea de conteúdo

intracelular e determina deformações nas células, a falcização dos eritrócitos e aumento da viscosidade sanguínea (NAOUM, 1997; SILVA & SHIMAUTI, 2006; ZAGO & PINTO, 2007;).

Essa falcização corrompe as trocas iônicas, afeta a permeabilidade celular que gera lesões na membrana, ocasionando assim, o encurtamento da mesma, além de ocasionar a vaso-oclusão devido à adesão dos eritrócitos falcêmicos ao endotélio vascular. O processo é passível de reversão com a oxigenação celular, porém, após repetição dos episódios, a célula torna-se incapaz de realizar o reparo de sua membrana e se torna irreversivelmente falcizada. As manifestações clínicas de maior relevância são a síndrome torácica aguda e as infecções bacterianas que, juntamente, com a crise dolorosa vaso-oclusiva aumenta o número de internações hospitalares, morbidade e mortalidade das doenças falciformes (LOUREIRO & ROZENFELD, 2005; SILVA & SHIMAUTI, 2006; ZAGO & PINTO, 2007).

Assim como toda e qualquer doença, o impedimento ou controle das complicações advém de um diagnóstico precoce. A profilaxia é fundamental para a evolução das complicações clínicas nos indivíduos falcêmicos. O diagnóstico neonatal e orientação pós-resultado, intervenção medicamentosa em situações de infecção, a atualização da situação vacinal do RN, reconhecimento dos sintomas e intervenção médica imediata, são algumas das formas profiláticas recomendadas para casos de nessa faixa etária (NAOUM, 1997; DI NUZZO & FONSECA, 2004).

A variabilidade clínica que ocorre ainda não foi bem elucidada, mas a gravidade da DF está associada com a intensidade e frequência dos episódios de falcização irreversível e esta tem relação com a quantidade de hemoglobina fetal (HbF) na célula. A presença da HbF tem importância na modulação do quadro das doenças falciformes, exercendo papel inibitório sob a falcização, reduzindo a gravidade das manifestações clínicas (NAOUM, 1997; ZAGO & PINTO, 2007).

Essa característica peculiar ocasionou o desenvolvimento de fármacos que reativassem a síntese de HbF pós-natal. A utilização da hidroxiuréia como tratamento terapêutico para doenças falciformes é a mais comumente conhecida, apesar de existirem vários tipos de tratamento para as principais complicações. Os efeitos da hidroxiuréia, que produz elevação nos níveis de HbF, consistem em: modificação das moléculas de adesão de eritrócitos, granulócitos e plaquetas, e a diminuição da produção de granulócitos, responsáveis pelas complicações infecciosas da doença (NAOUM, 1997; DI NUZZO & FONSECA, 2004; ZAGO & PINTO, 2007).

1.7 Doença Falciforme no Brasil

Apesar do desconhecimento da causa da mutação no gene da HbA para HbS, estudos antropológicos e análises biomoleculares, sugerem que o gene anormal, que sintetiza a HbS, pode ter sido originado entre 50 e 100 mil anos nas regiões da África subsaariana (sul da África), e também da Índia, da Arábia Saudita e de países mediterrâneos (NAOUM, 2000; BRASIL, 2015).

Os estudos de aspecto antropológico sobre a HbS sugerem que seu aparecimento seja devido ao sedentarismo humano. Já os estudos de aspecto epidemiológico sugerem que no período Neolítico, a malária, proveniente da região que hoje corresponde à Etiópia, foi importante fator para a mutação do gene responsável pela síntese de HbS. A relação da malária surgiu observando a propagação desta doença no continente africano, coincidentemente, por todo o caminho onde ocorreu a propagação da doença, houve crescimento de portadores de HbS. Por conta da transmissão da malária, o processo de migração, ascendeu, para outras regiões, estabelecendo civilizações nesses lugares e ocasionando a transmissão contínua da doença - configurando uma situação endêmica da malária - surgindo a teoria da mutação do gene Hb S pela *Plasmodium falciparum* (NAOUM, 2000; BRASIL, 2015; LAGUARDIA, 2006).

A HbS tem ampla e importante distribuição na África Equatorial, região de maior prevalência de malária. Cerca de 10 a 25% da população da região tem traço falciforme (JANUARIO, 2002).

Segundo o Ministério da Saúde (2015), a HbS tem alta frequência nas populações do continente africano, principalmente nas regiões equatoriais e subaarianas, chegando a 25% a população com hemoglobina mutante em algumas regiões.

No século XVI, o tráfico negreiro iniciou e consigo o aparecimento de hemoglobina mutante nas Américas e Brasil se tornou mais presente. O tráfico de escravos, que ocorreu de forma heterogênea, foi abolido oficialmente em 1850 e com a suspensão do trabalho escravo, as correntes migratórias se espalharam para diferentes regiões do país, dando partida à característica de miscigenação da população brasileira (NAOUM, 2000; LOPES et al, 2012).

1.8 Perfil epidemiológico da doença

Mundialmente, as hemoglobinopatias são consideradas o grupo mais comum de doenças genéticas (JANUARIO, 2002). Estima-se que 7% da população mundial seja portadora de algum tipo de hemoglobinopatia, como a anemia falciforme e as talassemias, e que, a cada ano, cerca de 300 mil a 400 mil crianças nasçam com algum tipo de anemia congênita (WEATHERALL & CLEGG, 2001).

No Brasil, o Ministério da Saúde considera a AF como a doença hereditária monogênica mais comum e de maior prevalência no país. Estudo epidemiológico realizado por Alves (1996) analisou os registros de óbito do Sistema de Informações de Mortalidade, do ano de 1979 a 1995, e constatou que dos 80% dos óbitos por AF, os pacientes não haviam alcançado a terceira década de vida e 88% daqueles que morreram devido a AF não tiveram os registros corretamente preenchidos sobre a causa da morte. Este e outros estudos reforçam a preocupação com relação às hemoglobinopatias, em especial, a anemia falciforme (JANUARIO, 2002; ALVES, 1996).

Segundo o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), em 2001, que uma a cada mil crianças nascidas vivas no país, tem a DF, estimando-se o nascimento de cerca de 3 mil crianças por ano com DF e de 180 mil com TF (BRASIL, 2015).

Além dos africanos, através do tráfico negreiro, houve a migração européia e asiática ao Brasil, trazendo uma grande variedade de portadores de alterações genéticas, contribuindo para a introdução de diferentes tipos de hemoglobinas variantes, talassemias, enzimopatias, entre várias outras. O Estado da Bahia foi a região alvo de maior fluxo de escravos africanos do Congo e Angola. Esta característica de miscigenação se torna um agravante para as formas clínicas das hemoglobinopatias, porque são as combinações genéticas que determinam a gravidade clínica da doença. Análises feitas em indígenas brasileiros não miscigenados, entre diversas tribos de diferentes regiões, revelaram ausência de hemoglobinas mutantes, reforçando a teoria da influência internacional nas hemoglobinopatias no Brasil (ALVES, 2012; BRASIL, 2015).

Segundo o Censo (2010), a população de 191 milhões de brasileiros apresentou mudanças na composição da cor ou raça declarada.

Cerca de 47,5% classificaram-se como brancos; 8% como negros, 43% como pardos, 1% como amarelos e 0,5% como indígenas.

No Brasil, a anemia falciforme é predominante entre negros e pardos. Cerca de 0,1% a 0,3% da população negra é afetada pela doença, e estima-se a existência de pelo menos dois milhões de portadores da HbS. Estima-se, ainda, que 5% a 6% da população brasileira carregam o gene para hemoglobina S, e 700 a 1000 novos casos de DF surgem durante um período de um ano (ALVES, 2012; TORRES et al., 2005; LYRA et al., 2005).

Naoum (2000) realizou um estudo em laboratório com 101 mil amostras de sangue de 65 cidades de todas as regiões do país, e concluiu que a prevalência do gene Hb S é maior na região norte (4,49%) e tem queda gradual em direção ao sul: nordeste (4,05%), centro-oeste (3,11%), sudeste (1,87%) e sul (1,87%). Quando é analisado somente o grupo de negros a prevalência se mantém homogênea entre as regiões, apenas variando de 4,03% e 5,54%. Analisando a prevalência dos 15 estados brasileiros, mostrou que na população geral, a Bahia tem a maior prevalência (5,48%), diferença que advém do fluxo maior de negros africanos na época de colonização.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Identificar a prevalência de DF no estado de Mato Grosso através do Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Hospital Universitário Júlio Müller (SRTN-HUJM) período de 2010 a 2016, apenas do Sistema Único de Saúde (SUS).

2.2 Específicos

- Verificar prevalência de anemia falciforme, traço falcêmico e outras hemoglobinopatias por escritório regional de saúde;
- Descrever o tempo do nascimento até a data da liberação do resultado de exame das hemoglobinopatias;
- Fornecer dados para que ações possam ser desenvolvidas em plano regional e nacional.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília: Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002.

BRASIL. DF: condutas básicas para tratamento. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada, 2012.

BRASIL. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: Manual de condutas Gerais. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2013.

BRASIL. DF orientação sobre o uso de Sulfato Ferroso em Crianças. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática, 2015.

BRASIL. DF: conhecer para cuidar. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, 2015.

ABENSUR, H. Anemia da doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. v. XXVI, n.3. 2004.

ALVES A.L. Estudo da mortalidade por Anemia falciforme. *Informe Epidemiológico do Sus*, v.5, n.4, p. 45-53, 1996.

ALVES, R.J.C. Aspectos Epidemiológicos da DF e sua Distribuição Espacial em Feira de Santana no ano de 2010 a 2011. 2012. 93 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais) – Programa de Pós-Graduação em Modelagem em Ciências da Terra e do Ambiente, Universidade Estadual de Feira de Santana. 2012.

BARBOSA, D.L.; ARRUDA, I.K.G.; DINIZ, A.S. Prevalência e caracterização da anemia em idosos do Programa de Saúde da Família. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São José do Rio Preto, v. 28, n. 4, p. 288-92, Dez. 2006.

BRUNETTA, M.D. et al. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto*, v. 3, n. 43, p.231-237, out. 2010.

CANÇADO, R.D; JESUS, J.A. A DF no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, 2007.

DI NUZZO, D. V. P; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, 2004.

FERRAZ, M.H.C; MURAO, M. Diagnóstico laboratorial da DF em neonatos e após o sexto mês de vida. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.29, n.3, p.218-222. 2007.

- FIGUEIRED, M.S. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Set 2007, vol.29, no.3, p.313-315.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Organização Funcional do Corpo Humano e Controle do “Meio Interno”. Tratado de Fisiologia Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro, Editora Elsevier, 2006. p. 419-422.
- HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.A.H. Fundamentos em hematologia. 6ºed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2013.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2012). Censo Demográfico 2010 – Características gerais da população, religião e pessoas com deficiência. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/94/cd_2010_religiao_deficiencia.pdf>. Acesso: 21/10/2017.
- JANUÁRIO, J.N. Incidência da DF em um milhão de nascidos vivos em Minas Gerais (1998 – 2001). 2002. 124 f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2002.
- LAGUARDIA, J. No fio da navalha: anemia falciforme, raça e as implicações no cuidado à saúde. Revista Estudos Feministas, v.14, n.1 Jan./Apr. 2006.
- LOPES, T.O. et al. Prevalência de casos de anemia falciforme, no ano de 2014, registrados na secretaria municipal de saúde de Paracatu-MG. Revista Científica de Medicina da Faculdade Atenas, v.9, n.1. 2015.
- LOUREIRO, M.M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por DF no Brasil. Revista de Saúde Pública, v.39, n. 6, p. 943-949, 2005.
- LYRA, I.M. et al. Caracterização clínica, hematológica e molecular de crianças portadoras da anemia falciforme em duas diferentes cidades do Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v.21, n.4, pp.1287-1290, 2005.
- MELO-REIS, P.R. et al. A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 28, n. 2, p. 149-52, 2006.
- MORAES, K.C.M.; GALIOTI, J.B. A DF: um estudo genético- populacional a partir de doadores de sangue em São José dos Campos. São Paulo, Brasil. v.32, n.4, São Paulo Jul. 2010
- NAOUM P.C. Hemoglobinopatias e Talassemias. São Paulo: Editora Savier. Livros Médicos; 1997. 171 p.
- NAOUM, P.C. Anemias – Classificação e diagnóstico diferencial. Disponível em:<http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/anemias/Anemias_CI>

[assifica%C3%A7%C3%A3o_Diagn%C3%B3stico_Diferencial.pdf](#) > Acesso em: 20 out. 2017.

NAOUM, P.C.; NAOUM, F.A. Doença das células falciformes. Editora Sarvier, São Paulo, 2004. 54 p.

NAOUM, P.C. Prevalência e controle da hemoglobina S. Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia, 22 (Suplemento2): p.342-148, 2000.

NAOUM, P.C.; DOMINGOS, C.R.B. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. São José do Rio Preto. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.29, n.3, p. 226-228, 2007.

NETO, G.C.G.; PITOMBEIRA, M.S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. Rio de Janeiro. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v.39, n.1, 2003. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442003000100011> >. Acesso em: 20 set. 2017.

RAMALHO, A.S.; GIRALDI, T.; MAGNA, L.A. Estudo genético-epidemiológico da hemoglobina S em uma população do Sudeste do Brasil. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, vol.30, n.2, Mar./Apr. 2008.

SILVA, L.B.; GONÇALVES, R.P. Características fenotípicas dos pacientes com anemia falciforme de acordo com os haplótipos do gene da β^S -globina em Fortaleza, Ceará. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.32, n.1, pp.40-44. Epub Mar. 2010

SILVA, R.B.P.; RAMALHO, A.S.; CASSORLA, R.M.S. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. Revista de Saúde Pública, v.27, n.1, São Paulo, Fev. 1993

SILVA, M.C.; SHIMAUTI, E.L.T. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. São José do Rio Preto. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.28, n.2, 2006.

SILVA, M.A.L. Estudo da identificação de haplótipos e a relação com as manifestações clínicas em pacientes com anemia falciforme. 2006. 105 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médica) – Programa de Pós-graduação em Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.

TORRES, L. S. et al. Phenotypic Diversity of Sickle Cell Disease in Patients with a Double Heterozygosity for Hb S and Hb D - Punjab. International Journal for Hemoglobin Research, v. 40, n. 5, p. 356 –358, 2016.

VIEIRA, A.G. Prevalência do traço falciforme em doadores de sangue do Distrito Federal. 2016. 15 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Curso de Bacharelado em Biomedicina, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília-UNICEUB, 2016.

WAGNER, S. C. et al. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. São José do Rio Preto. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 27, n.1, 2005.

WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Genebra. Bulletin of the World Health Organization, v.79 n.8. 2001.

WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. WHO/NDH/01.3. Geneve: WHO/NHD, 2001.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. Tratado de Hematologia. In: ZAGO, Marco Antonio; CALADO, Rodrigo Tocantis. (Org.). *Eritropoese e Eritropoetina. Produção e Destruição de Hemácia*. São Paulo: Editora Atheneu, 2014. p. 15-21.

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

WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. WHO/NDH/01.3. Geneve: WHO/NHD, 2001.

PREVALÊNCIA DE DOENÇA FALCIFORME NO ESTADO DE MATO GROSSO A PARTIR DE DADOS DE TRIAGEM NEONATAL

CASTRO, G.P.; COSTA, R.D.; GALERA, B.B.

Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Brasil.

Correspondência:

Bianca Borsatto Galera
Secretaria da Faculdade de Medicina
Bloco CCBS 3, 1º. andar
Av. Fernando Correa da Costa, 2367
Bairro Coxipó – 78060-900
Telefone: 55-65-3615-8856
Fax: 55-65-3615-88
E-mail: bbgalera@yahoo.com.br

Palavras chave: hemoglobinopatias, hemoglobina S, DF, anemia falciforme, traço falciforme.

RESUMO

A Doença Falciforme (DF) pertence ao grupo das doenças de caráter genético de maior importância epidemiológica no Mundo e no Brasil. Apresentando alta morbimortalidade e necessidade do diagnóstico e intervenção precoces. Os registros epidemiológicos com relação a patologia, suas manifestações clínicas, a necessidade urgente de diagnóstico e sua relação com a etnia e miscigenação, o torna problema de saúde pública. Apesar dos estudos existentes sobre a doença na população brasileira, o tema permanece escasso quando se trata de dados regionais atualizados de prevalência, principalmente no Estado de MT. O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência de DF no Estado de MT através de dados do Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Hospital Universitário Júlio Müller (SRTN-HUJM) no período de 2010 a 2016. Os dados crescentes do número de casos de traço falciforme no estado e entre os escritórios regionais de saúde em relação aos casos de anemia falciforme e outras hemoglobinopatias foram um dos principais aspectos identificados no trabalho. A idade em que as crianças analisadas recebem o resultado do exame é outro dado pertinente sobre a população estudada. Observou-se que crianças diagnosticadas com anemia falciforme demoraram mais para receber o resultado do que crianças com outras hemoglobinopatias. Com relação aos exames de triagem neonatal entre nascidos vivos, no período analisado, mostra que a cobertura foi em média de 73,3% no estado. No que concerne à faixa etária que as crianças realizam o exame de triagem neonatal, notou-se número maior de crianças que fazem o exame após sete dias de nascimento, sendo o preconizado pelo PNTN que ocorra entre 3 a 5 dias. O tempo médio da realização do teste até a liberação do resultado é outro dado que chama atenção por conta do que é preconizado pelo programa e a realidade do estado. Constatou-se atraso em todo o processo que envolve o momento da triagem neonatal até a chegada do resultado ao posto responsável pela coleta. Os resultados obtidos mostram que o número de casos de traços falcêmicos teve um alto e significativo crescimento, demonstrando que tanto no país como no estado de MT, a miscigenação é o fator responsável pela transmissão e perpetuação da HbS. Os estudos também mostraram que os casos de AF representam a terceira hemoglobinopatia de maior frequência no estado, com o percentual de 0,82%, configurando uma futura preocupação quanto ao aumento do número de casos e morbimortalidade em decorrência deste.

Palavras chave: hemoglobinopatias, hemoglobina S, DF, anemia falciforme, traço falciforme.

1. INTRODUÇÃO

Doença Falciforme (DF) é um termo genérico que define um grupo de anemias hemolíticas hereditárias nas quais as suas hemoglobinas são anormais, sendo que uma delas necessariamente é a hemoglobina S (HbS), que pode combinar-se com outras hemoglobinas anormais e ocasionar condições também sintomáticas, como hemoglobina C (hemoglobinopatia SC), hemoglobina D (hemoglobinopatia SD), talassemia (S/Talassemia α ou S/Talassemia β) (CANÇADO & JESUS, 2007; ALVES, 2012).

A HbS é a mais frequente hemoglobina variante conhecida no homem e é resultado de uma mutação pontual no gene da globina que codifica a hemoglobina. Trata-se de uma mutação cuja substituição de adenina (A) por timina (T) (GAG \rightarrow GTG) leva a substituição de ácido glutâmico por valina no sexto códon do gene da globina β (β 6Glu \rightarrow Val). Quando acontece a substituição do ácido glutâmico, que é negativamente carregado (pI=2,8), pela valina, aminoácido neutro (pI~6), se observa uma alteração de carga na molécula de hemoglobina, modificando a estrutura química da mesma, ocasionando a lentidão da mobilidade na hemoglobina S comparada a hemoglobina A. Por ser uma anormalidade na globina β , as características clínicas da condição homozigótica (SS) só serão notadas após o sexto mês de vida do indivíduo, que é quando a síntese das globinas será estabilizada (NAOUM, 1997; MORAES & GALIOTI, 2010; SILVA & GONÇALVES, 2010; SILVA, 2012; LOPES et al., 2015).

A HbS é uma das alterações hematológicas hereditárias de maior frequência, em que os eritrócitos apresentam falcização na sua forma, sob baixa tensão de O₂ podendo levar à quadros de acidose e desidratação (MURAO & FERRAZ, 2007).

As anemias hereditárias por defeito de hemoglobina podem ser separada em dois grupos: (1) hemoglobinopatias, que são caracterizados pela presença da hemoglobina anormal, como a Hemoglobina S (HbS); (2) as talassemias, que são caracterizadas pela produção deficiente de uma ou mais globinas das hemoglobinas normais (WAGNER et al., 2005).

A denominação de AF é apenas para a forma da doença em que ocorre a combinação dos genes em homozigose do alelo beta s (SS), sendo a principal hemoglobina encontrada em eritrócitos anormais (SILVA, 2006).

Indivíduos que possuem uma cópia da hemoglobina variante HbS e uma cópia de outra variante, como por exemplo, HbSD, são heterozigotos compostos. Já indivíduos portadores de traço falciforme têm uma cópia da HbS e uma cópia do alelo normal (HbAS). Os portadores heterozigotos são clinicamente e hematologicamente normais, não apresentando nenhuma anormalidade física. Em relação à expectativa de vida, os indivíduos portadores heterozigotos se assemelham aos indivíduos normais, assim como o tempo de vida das hemácias que não apresentam hemólise e a única alteração laboratorial encontrada é a presença da HbS (níveis de hemoglobina variam de 13 a 15 g/dL e VCM de 80 a 90 fL) (VIEIRA,2016).

Nesses casos, em todas as outras síndromes falciformes, a concentração de HbS é acima de 50%, sendo a AF, além da forma mais prevalente entre as síndromes é a que apresenta a maior gravidade de complicação clínica e hematológica, são elas: crises vaso-oclusivas, infecções, síndrome torácica aguda, esplenomegalia, priapismo, crise aplástica e acidente vascular cerebral (NAUOM, 2000; SILVA, 2006; BRUNETTA et al., 2010).

As DF pertencem ao grupo das doenças de caráter genético de maior importância epidemiológica no Mundo e no Brasil. As manifestações clínicas mais típicas da AF, forma homozigota da DF, são: a anemia hemolítica crônica, as crises dolorosas agudas osteoarticulares ou abdominais e lesões orgânicas crônicas. Essas manifestações clínicas variam de acordo com a combinação de fatores ambientais e hereditários (DINIZ et al., 2009).

Devido à alta mortalidade e morbidade, associadas às DF há necessidade de diagnóstico e intervenção precoces. A mortalidade em decorrência às DF, em principal pelas infecções bacterianas e por sequestro esplênico, acontece após os dois a três primeiros meses de vida. Já a mortalidade por AF se dá nos primeiros cinco anos de vida em 25% das crianças, no espectro da morbidade da AF depende das condições de moradia, de alimentação e cuidados e acesso à saúde (FERRAZ & MURAO, 2007; DINIZ et al., 2009).

É estimado que 7% da população mundial apresentem transtornos das hemoglobinas e em sua grande maioria, representados pelas talassemias e pela DF. Segundo o PNTN, no Brasil, 3.500 crianças nascem por ano com AF e 200 mil com traço falciforme (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010).

A mutação que configura as DF teve origem no continente africano e pode ser encontrada em várias populações do globo. A África é o continente de maior prevalência de HbS, assim como em negros residentes em países que participaram do tráfico negreiro, responsável pela difusão da doença pelo mundo (LOUREIRO & ROZENFELD, 2005; BRASIL, 2015).

No Brasil, por conta do trabalho escravo exportado diretamente da África, as DF se difundiram, atualmente fazendo parte de um grupo de doenças e agravos relevantes, presentes majoritariamente na população negra (pardos e negros) (BRASIL, 2015).

Segundo o Censo (2010), a população de 191 milhões de brasileiros apresentou mudanças na composição da cor ou raça declarada. Cerca de 47,5% classificaram-se como brancos; 8% como negros, 43% como pardos, 1% como amarelos e 0,5% como indígenas.

No Brasil, a AF é observada entre negros e pardos. Cerca de 0,1 a 0,3% da população negra é afetada pela doença, e estima-se a existência de pelo menos dois milhões de portadores da HbS. Estima-se ainda que 5 a 6% da população brasileira carregam o gene para hemoglobina S, e 700 a 1000 novos casos de DF surgem durante em um período de um ano (ALVES, 2012; TORRES et al., 2005; LYRA et al., 2005).

Naoum (2000) realizou um estudo em laboratório com 101 mil amostras sanguíneas de moradores de 65 cidades de todas as regiões do país, e concluiu que a prevalência do gene Hb S é maior na região norte (4,49%) e tem queda gradual em direção ao sul: nordeste (4,05%), centro-oeste (3,11%), sudeste (1,87%) e sul (1,87%). Quando se analisa somente o grupo de negros, a prevalência se mantém homogênea entre as regiões, apenas variando de 4,03 e 5,54%. Analisando a prevalência dos 15 estados brasileiros, mostrou que na população geral, a Bahia tem a maior prevalência (5,48%), essa diferença advém do fluxo maior de negros africanos na época de colonização.

É real a necessidade de um olhar mais atento quando se trata da DF. A sua prevalência, importantes manifestações clínicas, a necessidade diagnóstica precoce

e sua relação com a raça negra e miscigenação, a torna importante para o Brasil e sua população. Com todo o histórico de colonização e a miscigenação racial, bastante presente no país, faz essa doença, em particular, ser de interesse para a saúde pública. Porém, apesar dos dados existentes sobre a doença na população brasileira, que nos dá uma sólida base conclusiva, ainda é um tema com escassos dados regionais de prevalência, principalmente quando se trata do Estado de MT. Por conta disso, o objetivo do estudo é identificar a prevalência no Estado mato-grossense no período de 2010 a 2016, utilizando dados secundários do Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Hospital Universitário Júlio Müller (SRTN-HUJM).

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico com utilização de dados secundários do único Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) de Mato Grosso, localizado no HUJM/UFMT. Foi verificada a prevalência da DF e traço falcêmico na população de MT com base no banco de dados do SRTN no município de Cuiabá-MT, no período de 2010 a 2016.

O estudo utilizou todas as amostras de recém-nascidos, com diagnóstico de hemoglobinopatias, colhidas na rede SUS em MT e encaminhadas para o serviço de referência em triagem neonatal. Foram incluídos no trabalho todos os indivíduos que apresentaram o diagnóstico de hemoglobinopatias com anormalidade na Hb S e traço falciforme. Foram excluídos aqueles que possuíam outras hemoglobinopatias não-falciformes ou os que tiveram informações incompletas, que poderia limitar a discussão e conclusão do estudo.

As variáveis selecionadas foram: idade no momento do diagnóstico e município de origem do indivíduo. A variável idade (em dias) foi categorizada em três faixas: 0 a 28, 29 a 180 e > 180 dias.

Para realização das análises foi utilizado o Microsoft Excel (2016). Em um primeiro instante, realizou-se um filtro no banco de dados a fim de remover dados *missing* (informações faltantes). Para estimar o percentual, considerou-se o total de indivíduos para cada tipo de doenças e os percentuais que estes representavam em comparação ao número total (9.491)

O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da UFMT sob o número 112017A em

25/08/2017. A pesquisa não ofereceu nenhum risco aos participantes, pois foi realizada através da análise de bancos de dados já existentes no SRTN do HUJM.

3. RESULTADOS

A Tabela 1 mostra a distribuição da população do estudo de acordo com o tipo de hemoglobinopatia no período determinado para o estudo, entre 2010 a 2016. O total de exames realizados de triagem neonatal foi de 270.519. Sendo deste total, 9.491 crianças com o diagnóstico de algum tipo de hemoglobinopatia. Foi possível observar que em um período de 6 anos, o grupo de “traços falciformes” (73,44%) e Traço de Hemoglobinopatia C (22,63%) são os grupos que apresentaram a maior percentagem de distribuição entre os outros grupos analisados. Seguido pelo grupo de “Alfa Talassemia (Bart’s)” com 246 (2,59%) casos entre 2010 a 2016. De todas as crianças do estado que realizaram a triagem neonatal, apenas 78 (0,82%) apresentava diagnóstico de AF, a hemoglobinopatia de maior morbidade e mortalidade entre as doenças falciformes.

Tabela 1. Distribuição de frequências (para a proporção) para tipos de Hemoglobinopatias e traços no Estado de Mato Grosso, no período de 2010 a 2016.

Doenças	n	%
Traço Falciforme	6.970	73,44%
Anemia Falciforme	78	0,82%
Traço de Hemoglobinopatia C	2.148	22,63%
Hemoglobinopatia D	17	0,18%
Alfa Talassemia (Bart’s)	246	2,59%
Hemoglobinopatia associadas à Talassemia	32	0,34%
Total	9.491	100%

A tabela 2, apresentada na sequência, mostra a distribuição de frequência no período entre 2010 a 2016, de hemoglobinopatias por Escritórios Regionais de Saúde (ERS). Através da distribuição de frequência podemos analisar como a situação da patologia em questão se configura no Estado, no período estudado.

Analisando a tabela podemos destacaram-se três ERS com maior número de casos de hemoglobinopatias, são elas: Cuiabá com 3.130 casos (32,98%), Rondonópolis com 1.563 (16,47%) e Sinop com 1.027 (10,82%) casos. Com relação aos tipos de hemoglobinopatias, o grupo de Traço Falciforme, Traço de Hemoglobinopatia C e Alfa Talassemia (Bart's) foram os grupos onde observaram o maior percentual de casos, entre todos os ERS. Verificou-se que os casos de traço falciforme têm a maior distribuição concentrada no ERS de Cuiabá, com 2.299 casos (32,98%) em comparação os outros 15 ERS. O ERS de São Felix do Araguaia apresentou menor distribuição de casos com traço falciforme entre os ERS, com apenas 38 casos (0,55%) de 2010 a 2016.

Com relação ao número de casos com diagnóstico de AF, o ERS de Cuiabá permanece na liderança de maior distribuição de casos com 23 (29,49%) crianças diagnosticadas com a doença. Dentre os 15 ERS analisados, quatro não apresentaram caso de AF, são eles: Água Boa, Juína, Peixoto de Azevedo e São Félix do Araguaia. Com relação ao traço de hemoglobinopatia C, o ERS onde tiveram os maiores casos foi Cuiabá (32,96%), Rondonópolis (16,67%) e Sinop (8,80%). Já os ERS de Colíder e São Felix do Araguaia tiveram os menores números de casos de traço de hemoglobinopatia C, com 1,44% e 0,89% casos, consecutivamente.

A despeito da Hemoglobinopatia D, o ERS de Cuiabá, de 2010 a 2016, apresentou 9 (52,94%) casos da doença enquanto os ERS de Água Boa, Alta Floresta, Barra do Garças, Colíder, Juara, Juína, Peixoto de Azevedo, Porto Alegre do Norte e São Felix do Araguaia não apresentaram casos nos anos analisados. A Talassemia, outro grupo de hemoglobinopatias com importantes complicações clínicas, é o terceiro grupo com maior número de casos no Estado. O ERS de Cuiabá e Rondonópolis tiveram o maior número de casos com a doença com 81 (32,93%) e 38 (15,45%) casos, consecutivamente. O ERS de São Félix do Araguaia, de 2010 a 2016, teve apenas um caso, representando 0,41%, de Alfa Talassemia (Bart's), configurando o menor em distribuição da doença em comparação aos outros escritórios.

Tabela 2. Distribuição de frequências para tipos de hemoglobinopatias e traços compatíveis por escritório regional de saúde no estado de Mato Grosso, no período de 2010 a 2016.

Doenças	Traço Falciforme	Anemia Falciforme	Traço de Hemoglobinopatia C	Traço de Hemoglobinopatia D	Talassemia (Bart's)	H. associadas à Talassemia	Total
Água Boa	183 (2,62%)	0 (0,00%)	64 (2,98%)	0 (0,00%)	28 (11,38%)	1(3,13%)	276
Alta Floresta	157 (2,25%)	1 (1,28%)	69 (3,21%)	0 (0,00%)	3 (1,22%)	0 (0,00%)	230
Barra do Garças	213 (3,06%)	5 (6,41%)	62 (2,89%)	0 (0,00%)	2 (0,81%)	0 (0,00%)	282
Cáceres	298 (4,27%)	4 (5,13%)	129 (6,00%)	1 (5,88%)	6 (2,44%)	3 (9,37%)	441
Colíder	120 (1,72%)	2 (2,56%)	31 (1,44%)	0 (0,00%)	2 (0,81%)	0 (0,00%)	155
Cuiabá	2299 (32,98%)	23 (29,49%)	708 (32,96%)	9 (52,94%)	81 (32,93%)	10 (31,25%)	3.130
Diamantino	276 (3,96%)	5 (6,41%)	52 (2,42%)	2 (11,77%)	5 (2,03%)	4 (12,50%)	344
Juara	81 (1,16%)	3 (3,85%)	38 (1,77%)	0 (0,00%)	2 (0,81%)	0 (0,00%)	124
Juína	233 (3,34%)	0 (0,00%)	95 (4,42%)	0 (0,00%)	8 (3,25%)	3 (9,37%)	339
Peixoto de Azevedo	240 (3,44%)	0 (0,00%)	34 (1,581%)	0 (0,00%)	10 (4,06%)	4 (12,50%)	288
Pontes e Lacerda	216 (3,10%)	4 (5,13%)	85 (3,96%)	1 (5,88%)	4 (1,63%)	0 (0,00%)	310
Porto Alegre do Norte	202 (2,90%)	2 (2,56%)	62 (2,89%)	0 (0,00%)	7 (2,85%)	0 (0,00%)	273
Rondonópolis	1143 (16,40%)	19 (24,36%)	358 (16,67%)	1 (5,88%)	38 (15,45%)	4 (12,50%)	1.563
São Felix do Araguaia	38 (0,55%)	0 (0,00%)	19 (0,89%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)	0 (0,00%)	58
Sinop	808 (11,60%)	5 (6,41%)	189 (8,80%)	2 (11,77%)	21 (8,54%)	2 (6,25%)	1.027
Tangará da Serra	463 (6,65%)	5 (6,41%)	153 (7,12%)	1 (5,88%)	28 (11,38%)	1 (3,13%)	651
Total	6.970	78	2.148	17	246	32	9.491

Nos gráficos apresentados a seguir, foi feita uma análise entre o tempo de nascimento até a data do resultado do exame de triagem neonatal para diferentes hemoglobinopatias. No caso de diagnóstico com AF, em que o diagnóstico e tratamento precoce e urgencial se faz necessário, a idade em que as crianças receberam o resultado é alta de acordo com o que preconizado para esses casos. Em 2010, 50% das crianças tinham, aproximadamente, até 90 dias quando receberam o resultado de AF. Seis anos depois, em 2016, a situação melhorou, com 50% das crianças recebendo o diagnóstico na idade até 40 dias criança, uma queda superior de 50% no tempo no momento do recebimento do resultado, conforme Figura 1.

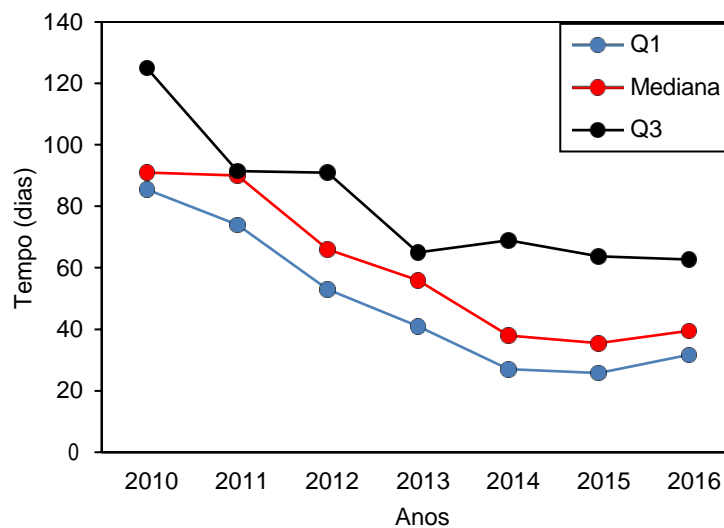


Figura 1. Gráfico de linha para os indivíduos com AF (HbSS) considerando o primeiro quartil (Q1), mediana e terceiro quartil (Q3) dos tempos desde o nascimento até a data do resultado do exame.

Com relação ao TF, não teve nenhum caso, entre 2010 a 2016, em que a criança recebeu o resultado com idade superior a 39 dias. 75% das crianças em 2010 que foram diagnosticadas com a condição receberam o resultado com 39 dias, já em 2016, 75% das crianças receberam o diagnóstico até 35 dias, como se pode observar na Figura 2.

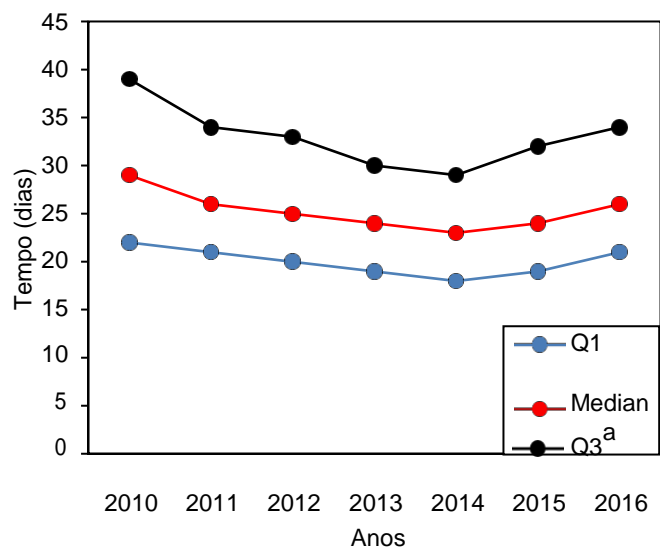


Figura 2. Gráfico de linha para os indivíduos com Traço Falciforme considerando o primeiro quartil (Q1), mediana e terceiro quartil (Q3) dos tempos desde o nascimento até a data do resultado do exame.

Nas Figuras 3 e 4, está demonstrando que nos casos de Traço de Hemoglobinopatia C, a idade das crianças quando receberam o resultado foi alta em comparação a idade das crianças com Traço de hemoglobinopatia do tipo D. No ano de 2016, 50% das crianças com Traço de hemoglobinopatia C que receberam o resultado, estava com a idade de, aproximadamente, de 27 dias de idade. Já, 50% das crianças com Traço de hemoglobinopatia tipo D tinham até 18 dias de idade, no ano de 2016. No caso do Traço de hemoglobinopatia D, de 2012 a 2015, houve uma considerável queda no tempo que essas crianças receberam o resultado do exame. Sendo em 2015, o ano onde não houve nenhum caso da doença, e, em 2016 já apresentou um caso no qual a criança recebeu o resultado de exame com 19 dias.

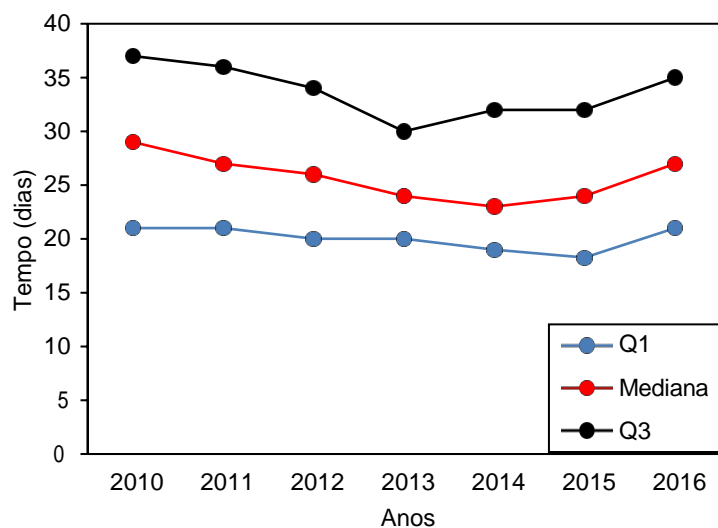


Figura 3. Gráfico de linha para os indivíduos com Hemoglobinopatia C considerando o primeiro quartil (Q1), mediana e terceiro quartil (Q3) dos tempos desde o nascimento até a data do resultado do exame.

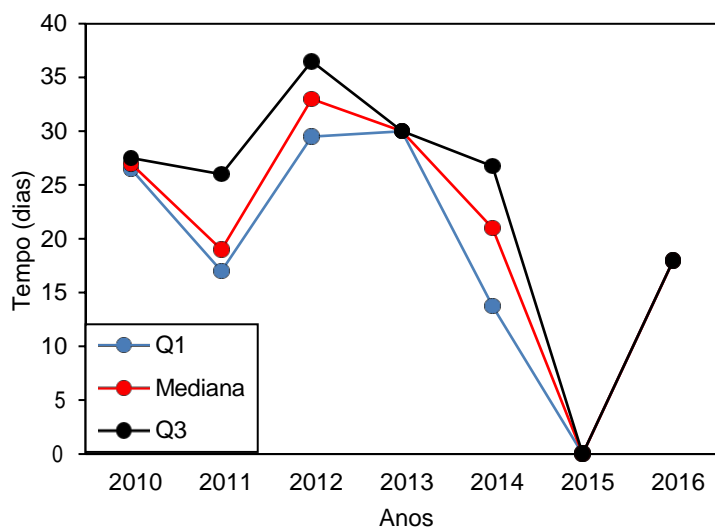


Figura 4. Gráfico de linha para os indivíduos com Hemoglobinopatia D considerando o primeiro quartil (Q1), mediana e terceiro quartil (Q3) dos tempos desde o nascimento até a data do resultado do exame.

Na figura 5 e 6 pode-se notar que não tiveram casos de Alfa Talassemia (Bart's) no ano de 2010. No ano de 2011 as crianças receberam os resultados na idade máxima de, aproximadamente, 34 dias. E no último ano analisado 75% das crianças

receberam o diagnóstico com 28 dias. Com relação às Hemoglobinopatias associadas à Talassemia, 75% receberam o diagnóstico com 161 dias em 2010 e em 2016, houve diminuição no tempo de espera para o diagnóstico, onde 75% receberam o resultado com, aproximadamente, 45 dias. De 2010 a 2016, houve uma evidente e significativa variação de tempo em que essas crianças receberam o resultado do exame, sendo 2016, o ano onde 75% delas receberam com, aproximadamente, 40 dias.

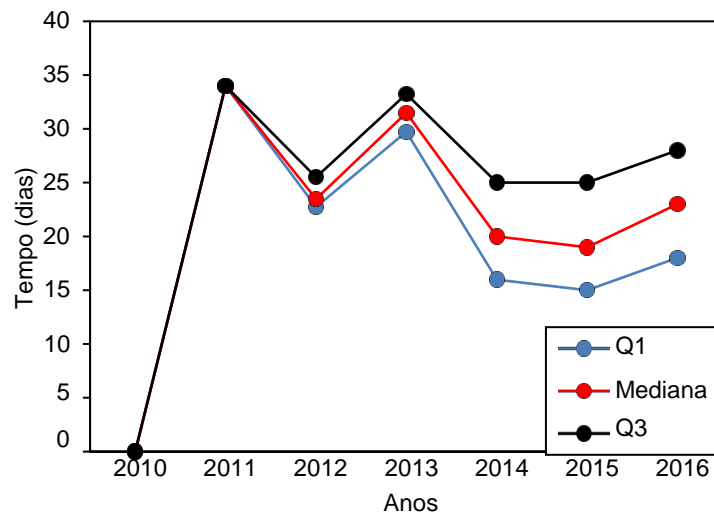


Figura 5. Gráfico de linha para os indivíduos com *Alfa Talassemia (Bart's)* considerando o primeiro quartil (Q1), mediana e terceiro quartil (Q3) dos tempos desde o nascimento até a data do resultado do exame.

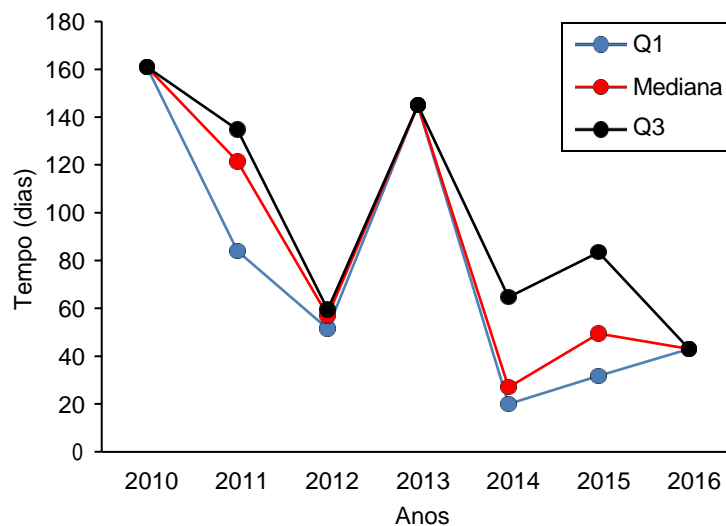


Figura 6. Gráfico de linha para os indivíduos com Hemoglobinopatias associadas à Talassemia considerando o primeiro quartil (Q1), mediana e terceiro quartil (Q3) dos tempos desde o nascimento até a data do resultado do exame.

Na Tabela 3, estão apresentados números dos exames realizados no ano de 2010 a 2016, em todos os anos, há um número maior de crianças que realizam a triagem neonatal no período após 7 dias de idade, que é a segunda faixa etária onde existe maior número de crianças que realizam o exame, logo após, vem a faixa etária de “> 30 dias”.

Tabela 3. Idade da criança na data da coleta com relação aos exames realizados no estado de Mato Grosso, no período de 2010 a 2016.

ANO	0-7 dias	8-30 dias	<30 dias	TOTAL
2010	13.689	20.919	1.743	36.351
2011	14.750	21.613	1.805	38.168
2012	13.902	21.456	1.828	37.186
2013	11.285	24.809	1.662	37.756
2014	12.598	26.784	1.454	40.836
2015	12.362	27.354	1.379	41.485
2016	11.941	25.770	1.236	38.739
TOTAL	90.527	168.705	11.107	270.519

Com relação ao tempo médio decorrido entre a coleta da amostra pelo posto responsável pela triagem neonatal até a chegada ao laboratório de análise, observou-se atraso em média cerca de 7 dias. Em relação ao tempo que leva da chegada da amostra até a liberação do resultado para o posto responsável, leva em média de 10 a 11 dias. Já em relação à data de emissão dos resultados e retorno dos reconvocados, tem levado em média cerca de 93 a 94 dias, conforme a Tabela 4.

Tabela 4. O tempo médio decorrido entre as etapas da coleta da amostra até o resultado do exame no estado de Mato Grosso, no período entre 2010 a 2016.

ANO	Coleta/ Chegada (dias/média)	Chegada/ Liberação (dias/média)	Emissão/ Reconvocados (dias/média)	TOTAL
2010	8,0	11,0	78,0	36.351
2011	8,5	8,5	104,9	38.168
2012	7,0	9,0	97,0	37.186
2013	5,2	8,2	86,2	37.756
2014	5,25	8,59	73,5	40.836
2015	5,09	9,09	58,09	41.485
2016	5,08	10,75	65,16	38.739
Média total/ano	7,3	10,8	93,8	270.519

Como o exame de triagem neonatal pode ser feito em ambos os serviços, público e particular, não podemos afirmar que o número de exames realizados em todos os anos ficou abaixo do esperado. Na tabela 5 está descrito somente o número de triados pelo SRTN-HUJM no ano de 2010 a 2016. Além disso, a média de cobertura do programa do teste do pezinho em MT, no período analisado, ficou em 73,3%.

Tabela 5. Número e cobertura de exames de triagem neonatal com relação aos nascidos-vivos, no período de 2010 a 2015.

ANO	Triagem Neonatal	Nascido-Vivos	Cobertura %
2010	36.351	48.929	74,29%
2011	38.168	51.218	74,52%
2012	37.186	51.256	72,54%
2013	37.754	53.039	71,18%
2014	40.836	56.499	72,27%
2015	41.485	56.673	73,20%
2016	38.739	53.531	72,36%

Na Figura 6 observa-se que o ano que teve alto número de casos de AF foi em 2015, com 22 casos. Já no ano seguinte, houve uma queda brusca no gráfico do número de casos, que foram de 11 pacientes diagnosticados naquele ano. No gráfico ainda pode-se notar que partir do ano de 2011 a 2015 houve crescimento no número de casos de anemia falciforme, com a variação de 3 a 22 no número de casos.

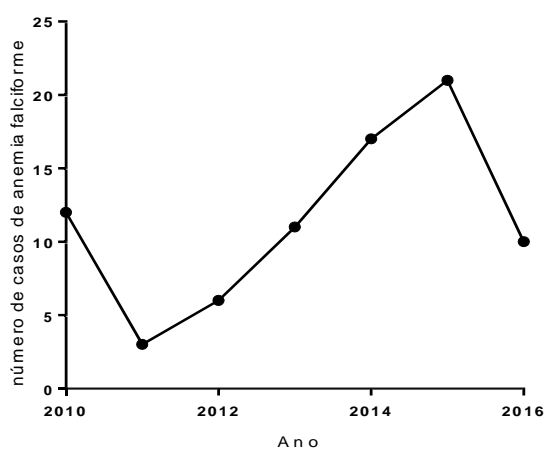


Figura 7. Número de casos registrados de crianças com AF (HbSS) no período de 2010 a 2016.

Já com relação ao número de casos de TF, na Figura 7, houve uma linha quase constante entre o ano de 2010 até 2012. No ano de 2013 teve uma queda no número de casos de crianças diagnosticadas com TF e teve crescimento brusco no ano seguinte e uma constância crescente no número de casos de 2014 até 2016.

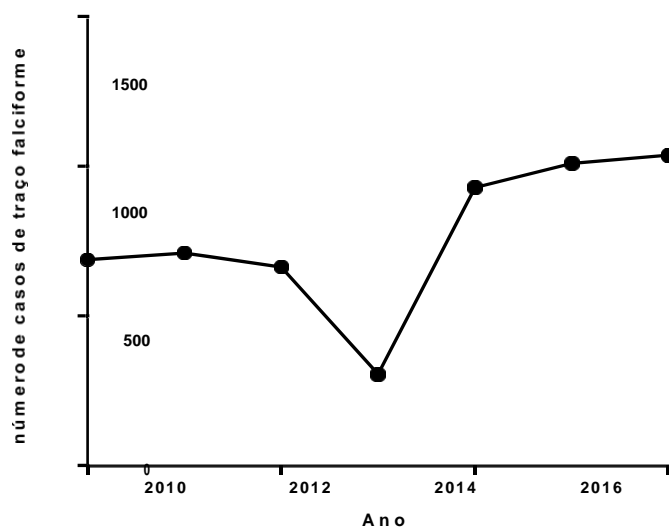


Figura 8. Número de casos registrados de crianças com traço falcêmico (HbAS) no período de 2010 a 2016

4. DISCUSSÃO

A casuística apresentada neste estudo mostrou que dos 270.519 exames de triagem neonatal realizados em MT, entre o ano de 2010 a 2016, 9.491 crianças foram diagnosticadas com algum tipo de hemoglobinopatia. 73,44% desse total foram casos de traços falcêmicos mostrando que segue a epidemiologia nacional, onde o número de portadores de traços são maiores do que o número de casos de AF, sendo este grupo, no estudo, o que teve a percentagem de 0,82%. Já o traço de hemoglobinopatia C, tanto na forma heterozigota (HbSC) quanto na forma homozigota (HbCC), apresentou o valor de 22,63%. A hemoglobinopatia C é considerada benigna em relação ao grupo de DF, seus eritrócitos não apresenta falcização e a expectativa de vida é normal, a complicação clínica mais frequente é a esplenomegalia, carecendo de acompanhamento e controle da situação. As interações mais frequentes é principalmente com a HbS (HbSC), e, mais raramente, com a talassemia beta (C Beta⁺ ou C Beta⁰) (ÂNGULO & PICADO, 2009). Já a hemoglobinopatia D com apenas 0,18%. Com relação as Talassemias, observou que teve poucos casos

destes no Estado durante os anos estudados. Casos de Alfa Talassemia (Bart's) com 2,59% de casos e outras hemoglobinopatias associadas a Talassemia com 0,34%.

Naoum (2000) analisou a prevalência da hemoglobina variante S no Brasil. O estudo mostrou que a região norte apresentou maior porcentagem de hemoglobina S na população com 4,49%, e o nordeste com 4,05%. Já a região centro-oeste, ocupou o terceiro entre as regiões com maior distribuição da hemoglobina S entre a população, com 3,11%, seguido por sudeste com 1,87% e sul com 1,87%. No território de MT existem 141 municípios, apesar de o estudo ser epidemiológico com foco em dados do Estado, seria epidemiologicamente insignificante, se fosse apresentado dados de cada município. É por isso que foram agrupadas as 141 cidades em 16 escritórios regionais de saúde já existentes.

Analisando o número de casos com traço falciforme por escritórios regionais, no ano de 2010 a 2016, os escritórios que apresentaram maior porcentagem de casos foram: Cuiabá (32,98%), Rondonópolis (16,40%), Sinop (11,60%). Já os ERS de São Félix do Araguaia (0,55%), Juara (1,16%) e Colíder (1,72%), foram o de menor distribuição em comparação aos outros escritórios para casos de traços falcêmicos.

Em casos de anemia falciforme, os escritórios regionais que se destacam por estar acima do percentual em comparação a população geral do estado (0,82%), são: Cuiabá (29,49%), Rondonópolis (24,36%). Sendo Água Boa, Juína, Peixoto de Azevedo e São Félix do Araguaia, os escritórios que não tiveram nenhum caso de anemia falciforme (0,00%). Entre os casos de hemoglobinopatia C, destaque-se o escritório regional de Cuiabá (32,96%), muito acima do encontrado na distribuição geral (22,63%), e o de menor distribuição no número de casos o ERS de São Félix do Araguaia (0,89%). Já no caso da hemoglobinopatia D destaca-se, com o maior percentual de casos, Cuiabá (52,94%), Diamantino (11,77%) e Sinop (11,77%). Já os ERS de Água Boa, Alta Floresta, Barra do Garças, Colíder, Juara, Juína, Peixoto de Azevedo, Porto Alegre do Norte e São Félix do Araguaia foram os escritórios onde não houveram nenhum caso no período estudado. Com relação às Talassemias os escritórios com maior percentual de casos foram, Água Boa (10,15%), Tangará da Serra (4,30%) e Peixoto de Azevedo (3,47%), e que também apresentou uma distribuição muito acima da geral encontrada no Estado para a doença (2,59%).

O momento ideal para coleta do exame para triagem neonatal é entre o terceiro e o sétimo dia de vida do recém-nascido, e, preferencialmente, não deve ser colhido

o exame antes das primeiras 48 horas de amamentação e superior a 30 dias de nascido (BANDEIRA, 2006). Como no caso da AF, onde a taxa de mortalidade é alta principalmente nos primeiros 5 anos, com maior risco no segundo semestre de vida, é de suma importância o diagnóstico e intervenção precoce. No estudo pôde-se verificar que nos casos onde o diagnóstico positivo para AF, 75% das crianças receberam o resultado na idade até 68 dias, no ano de 2016. Isso demonstrou uma queda significativa em comparação ao ano de 2010, onde se notou, na mesma porcentagem, o maior tempo de espera para o resultado retornar ao paciente, tendo a idade máxima de 118 dias depois de nascido. Nos casos em que esse caráter urgente não se faz necessário, foi observado que o tempo de recebimento do resultado é menor. Em casos de TF e outras hemoglobinopatias tem recebido o resultado na idade inferior à das crianças com diagnóstico de AF.

Sobre a idade das crianças quando realizam o exame de triagem neonatal, pode-se verificar que, do ano de 2010 a 2016, foi alto o número de crianças de 8 a 30 dias que fazem o teste do pezinho, diferente do preconizado pelo PNTN. Este achado pode influenciar tanto no resultado do exame quanto no tempo de retorno do resultado para o posto responsável pela coleta, sabendo, que esse fator é dependente de outros determinantes situacionais, que pode ser desde dificuldade de acesso ao serviço de saúde responsável à responsabilidade dos pais com relação à criança. Os resultados de tempo/médio decorrido entre as etapas de coleta do exame até o laudo, a média de todas as etapas do processo é superior do preconizado pelo programa. O posto responsável pela coleta do exame não pode reter a amostra colhida mais do que dois dias, não podendo passar cinco dias úteis, e no caso da chegada da amostra ao laboratório até a liberação do resultado, é preconizado que de 2 a 3 dias (BRASIL, 2002). No estudo, o tempo médio em todos os anos analisados foi acima do proposto pelo programa. O mesmo pode ser observado no tempo médio entre a chegada da amostra e liberação do resultado.

Como dito anteriormente, o PNTN tem como um dos objetivos, ampliar a cobertura de triagem neonatal para 100% dos nascidos-vivos. No caso de MT, dos 317.614 nascidos-vivos de 2010 a 2015, 231.780 exames foram realizados, e, em média, houve uma cobertura de 73,3%, apresentando uma queda da cobertura quando comparado ao ano de 2010, com 74,29%, configurando uma diminuição na cobertura do programa.

Entre os exames realizados onde o diagnóstico foi de AF, observou um

comportamento oscilatório do número de casos diagnosticados com anemia falciforme, sendo o ano de 2015, o ano com o maior número de casos (21 casos). Com relação aos casos de traço falciforme, houve um crescimento no número dos registros de 2010 a 2016, sendo este último ano o que apresentou o maior número de novos casos de traço falciforme (1037 casos). Tal achado é esperado já que desde o início da colonização o processo de miscigenação se manteve em crescimento gradual (PAIVA e SILVA, RAMALHO & CASSORIA, 1993).

A questão do aconselhamento genético é outro ponto atenuante ao que concernem as doenças falciformes. Por se tratar de uma doença genética, o fator hereditário é diretamente ligado à patologia, e o aconselhamento genético entra como parte do diagnóstico assim como de prevenção e de conhecimento acerca da possibilidade de perpetuação da hemoglobina variante. Também conhecido como consultoria genética, tem o intuito de orientar os pacientes portadores do traço falciforme sobre as decisões em relação à reprodução e a compreensão sobre outros aspectos que envolvem a doença. Esse tipo de serviços tem sido pouco realizado no Brasil, sendo ofertado, com mais frequência, em hospitais universitários e/ou hospitais públicos e centros de referências para doação de sangue (RAMALHO & MAGNA, 2007; GUIMARÃES & COELHO, 2012).

Apesar dos dados gerados serem de grande significância epidemiológica para MT, ainda é necessário alguns dados epidemiológicos, tais como: quanto à etnia, diagnóstico confirmatório após o sexto mês naqueles casos de diagnóstico positivo para AF no primeiro teste, condição genética dos genitores, condições socioeconômicas e condição nutricional.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo permitiu as seguintes conclusões:

- Os resultados indicam que de 2010 até 2016, o número de casos de traço falciforme se destacou entre o grupo de DF analisados pela triagem neonatal.
- A Talassemia é a terceira doença entre as DF, de maior percentual no estado de Mato Grosso no ano analisado.
- Com relação aos escritórios regionais de saúde e número de casos de anemia falciforme no estado, Juara e Barra do Garças foram os que tiveram mais casos durante o ano de 2010 a 2016.

- Já Peixoto de Azevedo e Diamantino sobressaiam entre os escritórios regionais com maior número de casos de traço falcêmico no período analisado.

- A idade da criança com diagnóstico de AF no momento do recebimento do resultado é outro dado relevante ao estudo. Há uma realidade inversa do esperado para esses casos. Crianças com o diagnóstico de AF recebendo o resultado mais tardiamente do que crianças com outras hemoglobinopatias (comparando data do nascimento até a data do resultado).

- Está ocorrendo um aumento no número de crianças que realizam a triagem neonatal na faixa etária de 8 a 30 dias, esse aumento deve ter relação direta com vários determinantes, algumas como: O segundo exame de triagem neonatal que deve ser feito em crianças pré-termas até seus 30 dias de vida, dificuldade no acesso ao posto responsável pela coleta e desconhecimento da faixa etária preconizada pelo programa.

- O tempo médio dos processos da triagem neonatal, desde a coleta da amostra até a liberação do resultado, está todos acima dos valores preconizados pelo PNTN. Como o programa se difundiu no país de forma não homogênea, e mesmo o Ministério da Saúde estabelecendo condutas e metas a serem cumpridas, a saúde regional depende muito da forma como está organizada as redes assistências em saúde e a população alvo. No caso do estado, no período analisado, houve uma espera extensa entre o momento em que foi colhido a amostra e o momento que o resultado do exame chega às mãos dos pais da criança triada.

- De 2010 até 2016 o percentual de cobertura da triagem neonatal entre os nascidos vivos, foi de 72,8%. Abaixo do preconizado pelo programa que deve ser de 100% de cobertura.

- Em 2015, foi o ano onde se observou mais casos de anemia falciforme no estado. Já o ano que apresentou maior número de casos com traço falciforme foi em 2016, e em análise por ano, ocorreu um aumento considerável de 2010 a 2016. Demonstrando a necessidade de uma política voltada ao aconselhamento genético e controle da perpetuação do gene mutante para gerações futuras.

6. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

BRASIL. DF orientação sobre o uso de Sulfato Ferroso em Crianças. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática, 2015.

ALVES, R.J.C. Aspectos Epidemiológicos da DF e sua Distribuição Espacial em Feira de Santana no ano de 2010 a 2011. 2012. 93 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais) – Programa de Pós-Graduação em Modelagem em Ciências da Terra e do Ambiente, Universidade Estadual de Feira de Santana. Feira de Santana, 2012.

CANÇADO, R.D; JESUS, J.A. A DF no Brasil. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São Paulo, 2007.

DINIZ, D. et al. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. Caderno de Saúde Pública. v.25, n.1, pp.188-194, 2009.

FELIX, A. A.; SOUZA, H.M.; RIBEIRO, S.B.F. Aspectos epidemiológicos e sociais da DF. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.32, n.3, pp.203-208, 2010.

FERRAZ, M.H.C; MURAO, M. Diagnóstico laboratorial da DF em neonatos e após o sexto mês de vida. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.29, n.3, p.218-222. 2007.

GUIMARÃES, C.T.L.; COELHO, C.O. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. Ciênc. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, 2012.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2012). Censo Demográfico 2010 – Características gerais da população, religião e pessoas com deficiência.

LOPES, T.O. et al. Prevalência de casos de anemia falciforme, no ano de 2014, registrados na secretaria municipal de saúde de Paracatu-MG. Revista de Medicina da Faculdade de Atenas, v.9, n. 1, 2015.

LOUREIRO, M.M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por DF no Brasil. Revista de Saúde Pública, v.39, n. 6, p. 943-949, 2005.

LYRA, I.M. et al. Caracterização clínica, hematológica e molecular de crianças portadoras da anemia falciforme em duas diferentes cidades do Brasil. Caderno de Saúde Pública, v.21, n.4, pp.1287-1290, 2005.

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

NAOUM P.C. Hemoglobinopatias e Talassemias. São Paulo: Editora Savier. Livros Médicos; 1997. 171 p.

NAOUM, P.C. Prevalência e controle da hemoglobina S. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.22, n. 2, p.342-148, 2000.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A. Aconselhamento genético do paciente com DF. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Santos, SP, v. 29, n. 3, p. 229-232, 2007.

SILVA, L.B.; GONÇALVES, R.P. Características fenotípicas dos pacientes com anemia falciforme de acordo com os haplótipos do gene da β^S -globina em Fortaleza, Ceará. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.32, n.1, p.40-44. 2010.




SILVA, M.A.L. Estudo da identificação de haplótipos e a relação com as manifestações clínicas em pacientes com anemia falciforme. 2006. 105 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médica) – Programa de Pós-graduação em Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.

TORRES, L. S. et al. Phenotypic Diversity of Sickle Cell Disease in Patients with a Double Heterozygosity for Hb S and Hb D - Punjab. International Journal for Hemoglobin Research, v. 40, n. 5, p. 356 –358, 2016.

VIEIRA, A.G. Prevalência do traço falciforme em doadores de sangue do Distrito Federal. 2016. 15 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Curso de Bacharelado em Biomedicina, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília-UNICEUB, 2016.

WAGNER, S. C. et al. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. São José do Rio Preto. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 27, n.1, 2005.

ANEXOS

		
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA SETOR DE GESTÃO DE PESQUISA E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA		
PARECER SGPIT/GEP/HUJM-UFMT/EBSERH:	112017A	
NÚMERO DO CAAE DO CEP-HUJM:		
Ilmo(a) Sr(a) Pesquisador:	GABRIELLE PINHEIRO DE CASTRO	
Contato:		
Fone:	65 999643139	
Email:	gabicastro@hotmail.com	
Título do Projeto:	"PREVALÊNCIA DE DOENÇA FALCIFORME NO ESTADO DE MATO GROSSO A PARTIR DE DADOS DA TRIAGEM NEONATAL"	
TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR		
<p>O presente projeto foi analisado pelo SGPIT e considerado APROVADO PARA SUA EXECUÇÃO NO HUJM. A FOLHA DE ROSTO DA PLATAFORMA BRASIL REFERENTE AO PROJETO EM TELA FOI DEVIDAMENTE ASSINADA PELO GERENTE DE ENSINO E PESQUISA DO HUJM.</p>		
É DE RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:		
<p>Referir em toda produção científica oriunda deste projeto de pesquisa, incluindo artigos científicos, resumos em anais de eventos, etc..., que o trabalho foi realizado no HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER – UFMT com autorização da GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA (GEP/HUJM-UFMT/EBSERH)</p>		
DE ACORDO do Pesquisador:	Data: _____	
DATA		
25/08/2017	Assinatura do Chefe de Centro de Inovação Tecnológica SGPIT/GEP	
ATENÇÃO * Documento emitido em duas vias, UMA DEVE FICAR de posse do pesquisador E A OUTRA retornar à GEP para ser arquivada com a chefia do SGPIT/GEP/HUJM-UFMT/EBSERH.		