



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**GARDÊNIA MORAIS FRANÇA**

**TRIAGEM NEONATAL PARA HEMOGLOBINOPATIAS:  
RESULTADOS EM TRÊS ANOS DE UMA COORTE A PARTIR DO  
DIAGNÓSTICO PELO TESTE DO PEZINHO EM SERGIPE**

**ARACAJU**

**2015**

GARDÊNIA MORAIS FRANÇA

**TRIAGEM NEONATAL PARA HEMOGLOBINOPATIAS:  
RESULTADOS EM TRÊS ANOS DE UMA COORTE A PARTIR DO  
DIAGNÓSTICO PELO TESTE DO PEZINHO EM SERGIPE**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina como requisito parcial para obtenção de título de graduado em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.

Orientadora: PROF. DRA. ROSANA CIPOLOTTI

---

Gardênia Morais França  
Doutoranda

---

Prof. Dra. Rosana Cipolotti  
Orientadora

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Prof. Priscila Oliveira Percout  
Examinadora

“Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo está vendo e pensar uma coisa diferente”.

*Roger Von Oech*

## AGRADECIMENTOS

Neste momento em que entrego meu trabalho de conclusão de curso vem a minha cabeça o que passei para chegar até aqui. Posso dizer que tudo valeu a pena. Neste trabalho, que agrega os meus esforços finais neste curso de seis anos, estão depositados muito estudo, inspiração, trabalho e cooperação. Nas próximas páginas está a soma de meu esforço em tentar fazer algo de relevante ao final da nobre faculdade de medicina em que orgulhosamente me formo.

Agradeço primeiramente a Deus, meu grande confidente, por estar sempre ao meu lado mostrando-me o lado bom das coisas e nunca me deixando desistir.

Agradeço, e muito, a meu pai, a minha mãe e aos meus irmãos que me deram suporte para subir a montanha em que me encontro agora no final da escalada. O amor de vocês e crença que eu podia chegar aqui me impulsionaram e muitas vezes me mostraram a luz que eu precisava para enxergar. Obrigado por fazerem parte da minha vida.

A Alysson, meu namorado por estar sempre presente e ter me ajudado com este trabalho sempre que eu precisei. Obrigado pelos momentos juntos que me fizeram mais tranquilo durante o andar do curso. Te amo.

Muito obrigado aos amigos queridos que a medicina me deu: Manu, Michelle, Benito, André e Daisy. Vocês compartilharam muitas vezes comigo as dores e as alegrias no decorrer desses seis anos. Vocês tornaram meus dias mais fáceis e as noites de estudo mais agradáveis. Que bom compartilhar esse grande sonho com vocês! Seguimos agora como médicos!

Agradeço também a minha futura colega não só de profissão, mas também de especialidade, Joice, que me auxiliou na construção desse trabalho. Teria sido muito mais difícil sem você. Meu muito obrigado.

Agradeço também aos mestres queridos que transmitiram seus ensinamentos com tanto amor e afincos para que nos tornássemos bons médicos! Em especial gostaria de agradecer aos professores Karla Mansilla, Janicelma, José Augusto, Roque e Thiago Ferrão.

Por último e obviamente não menos importante eu agradeço a minha querida orientadora professora doutora Rosana Cipolotti. A admiração pela professora, pela médica, pela pesquisadora e pelo caráter me fez procurá-la para ser minha orientadora e agora no fim eu olho pra trás e vejo que tomei a decisão certa ao fazê-la. A educação e dedicação que mostrou comigo nunca serão esquecidas e me servem de exemplo para o futuro. A senhora me

deixou um legado de conhecimento que eu sempre me lembrarei com muito carinho. Um grande abraço e o meu muito obrigada.

## LISTA DE TABELAS

### REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1 - Composição das hemoglobinas humanas normais.....	11
Tabela 2 - Incidência de nascidos vivos diagnosticados com DF em 14 estados que realizam a Fase II/PNTN.....	14

### ARTIGO

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes portadores de hemoglobinopatias diagnosticados por triagem neonatal segundo variáveis demográficas e clínicas.....	60
Tabela 2 - Distribuição das variáveis laboratoriais (média, desvio padrão, mediana e intervalos) de pacientes portadores de hemoglobinopatias diagnosticados por triagem neonatal.....	61
Tabela 3 – Distribuição dos diagnósticos no primeiro evento clínico de pacientes com hemoglobinopatias diagnosticados pela triagem neonatal.....	62
Tabela 4 – Características da primeira intercorrência clínica de pacientes com hemoglobinopatias diagnosticados pela triagem neonatal.....	63
Tabela 5 – Comparação entre características referentes à primeira intercorrência (atendimento em pronto socorro e internação hospitalar) em relação a variáveis demográficas em pacientes portadores de hemoglobinopatias diagnosticados por triagem neonatal.....	64
Tabela 6 - Características referentes às intercorrências clínicas em relação a idade e dados laboratoriais em pacientes com hemoglobinopatias diagnosticados por triagem neonatal.....	65
Tabela 7 - Distribuição dos principais eventos clínicos em relação ao tipo de hemoglobinopatia em pacientes diagnosticados por triagem neonatal.....	66

## LISTA DE FIGURAS

### REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1 - Abundância relativa de várias cadeias de globina humana durante o desenvolvimento .....	12
Figura 2 - Padrão de herança da anemia falciforme e do traço falciforme.....	15
Figura 3 - Visão esquemática da fisiopatologia da anemia falciforme .....	16
Figura 4 - Dactilite em criança com anemia falciforme.....	20
Figura 5 - Eletroforese alcalina de hemoglobina em acetato de celulose, pH 8,6.....	27

## LISTA DE SIGLAS E ABREVEATURAS

OMS – Organização Mundial de Saúde

$\alpha$  – *alfa*

$\beta$  – *beta*

$\gamma$  – *gama*

$\delta$  – *delta*

$\varepsilon$  – *épsilon*

$\zeta$  – *zeta*

Hb – Hemoglobina

Hb F – Hemoglobina fetal

PNTN – Programa Nacional de Triagem Neonatal

MS – Ministério da Saúde

DF – Doença Falciforme

STA – Síndrome Torácica Aguda

CIVD – Coagulação Intravascular Disseminada

AF – Anemia Falciforme

## SUMÁRIO

I.Revisão de Literatura .....	10
1. Introdução.....	10
2. Hemoglobinopatias.....	10
3. Doença Falciforme.....	12
3.1 Epidemiologia.....	12
3.2 Genética e Fisiopatologia.....	14
3.3 Manifestações Clínicas.....	17
3.4 Diagnóstico.....	25
3.5 Manejo e conduta .....	27
3.6 Morbidade do paciente do doença falciforme.....	29
3.7 Prognóstico e expectativa de vida.....	30
4. Referências Bibliográficas .....	31
II. Normas para Publicação .....	41
III. Artigo Científico .....	46
Resumo .....	48
<i>Abstract</i> .....	49
Introdução .....	50
Material e Métodos .....	51
Resultados .....	52
Discussão .....	54
Conclusão .....	57
Referências Bibliográficas .....	58
IV. Anexo .....	68

## REVISÃO DE LITERATURA

### 1. INTRODUÇÃO

A anemia é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “um estado em que a concentração de hemoglobina (Hb) do sangue é anormalmente baixa em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem dessa carência”.

O indivíduo pode desenvolver anemia apenas por falta de produção de hemoglobina ou de eritrócitos, por excesso de destruição de hemácias ou por perda sanguínea. Portanto para esclarecer o termo anemia como um sinal e não propriamente como uma doença é necessário conhecer a anemia tanto sob o ponto de vista laboratorial quanto fisiopatológico (OLIVEIRA, 2004).

A anemia falciforme é uma anemia hemolítica hereditária (hemoglobinopatia qualitativa), que ocorre predominantemente na população negra (OLIVEIRA, 2004). Os indivíduos homocigotos apresentam anemia grave, enquanto os heterocigotos (que têm o traço falciforme) normalmente não apresentam sintomatologia (STEDMAN, 1996).

### 2. HEMOGLOBINOPATIAS

A hemoglobina humana tem três fases de desenvolvimento: embrionária, fetal e pós-nascimento, sendo assim uma proteína complexa tanto estruturalmente quanto fisiologicamente (NAOUM, 1997). Sua estrutura molecular é composta por um tetrâmero de polipeptídios de globina, contido por duas cadeias de globina do tipo  $\alpha$ -símile e duas cadeias de globina do tipo não- $\alpha$ . Os diferentes tipos de cadeia são designados por  $\alpha$  (*alfa*),  $\beta$  (*beta*),  $\gamma$  (*gama*),  $\delta$  (*delta*),  $\epsilon$  (*épsilon*) e  $\zeta$  (*zeta*). Cada cadeia envolve um único heme, que pode ligar-se a uma única molécula de oxigênio. Logo, cada molécula de hemoglobina pode transportar até quatro moléculas de oxigênio. As cadeias de globina  $\alpha$ -símile são as que contém os tipos  $\alpha$  e  $\zeta$ , enquanto as cadeias não- $\alpha$  são as que contém os tipos  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$  (MUELLER *et al*, 1998). Em cada fase do desenvolvimento humano há predomínio de um tipo de hemoglobina, mais adequada ao transporte de oxigênio em cada período do desenvolvimento (NAOUM, 1997) (Tabela 1).

**TABELA 1: Composição das hemoglobinas humanas normais (MUELLER, 1998)**

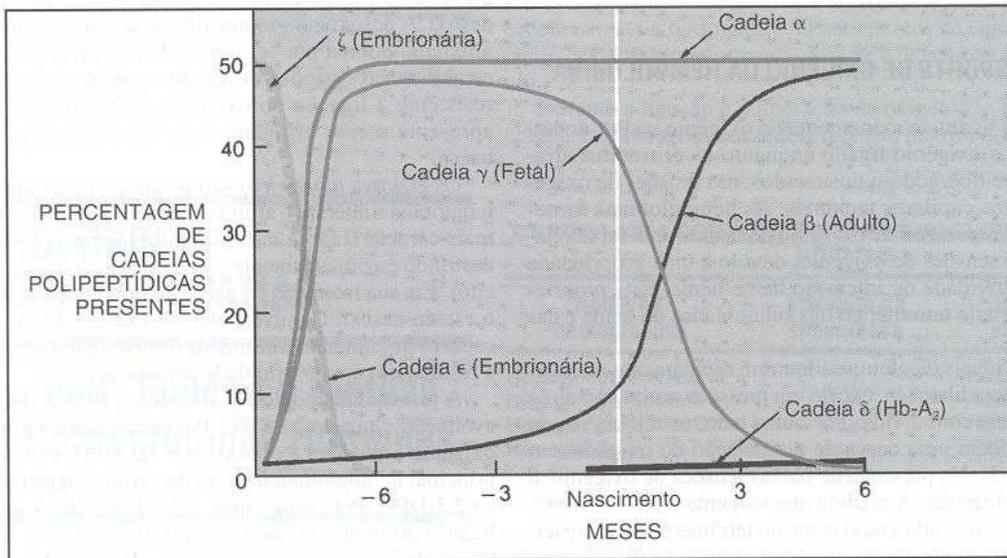
Nome da hemoglobina	Estrutura da subunidade	Tempo de expressão
Hemoglobina Portland	$\zeta_2 \gamma_2$	Vida embrionária
Hemoglobina Gower I	$\zeta_2 \epsilon_2$	Vida embrionária
Hemoglobina Gower II	$\alpha_2 \epsilon_2$	Vida embrionária
Hemoglobina Fetal	$\alpha_2 \gamma_2$	Vida fetal*
	$\alpha_2 A \gamma_2$	
Hemoglobina A <sub>2</sub>	$\alpha_2 \delta_2$	Idade adulta (hemoglobina adulta menor)
Hemoglobina A	$\alpha_2 \beta_2$	Idade adulta (principal hemoglobina adulta)

\*Produzida em pequenas quantidades numa subpopulação limitada de células (células F) em adultos.

No período embrionário há três tipos de hemoglobinas que não estão presentes nos outros períodos, são elas: Hb Gower-1 ( $\zeta_2 \epsilon_2$ ), Hb Gower-2 ( $\alpha_2 \epsilon_2$ ) e Hb Portland ( $\zeta_2 \gamma_2$ ). Estas tem função de proverem trocas rápidas de oxigênio e são predominantes até a oitava semana de gestação, quando se inicia o período fetal (MANIATIS *et al*, 1980).

No período fetal, as hemoglobinas embrionárias são substituídas pela hemoglobina fetal ( $\alpha_2 \gamma_2$ ). Esta representa 50 a 85% da concentração total da hemoglobina em fetos e recém-nascidos, declinando rapidamente após o parto, alcançando concentrações de 10 a 15% no quarto mês de vida e menos de 1% aos 3 ou 4 anos de idade, sendo ainda produzida em pequena quantidade em adultos (GAY *et al*, 1997). Esta tem uma afinidade maior pelo oxigênio, mantendo-se ligada a ele por um período de tempo maior, quando comparadas com as hemoglobinas embrionárias (STEINBERG *et al*, 2001). Já ao nascer, as cadeias  $\gamma$  da hemoglobina fetal (Hb F) vão sendo gradualmente substituídas pelas cadeias  $\beta$  e  $\delta$ , dando origem as hemoglobinas A ( $\alpha_2 \beta_2$ ) e A<sub>2</sub> ( $\alpha_2 \delta_2$ ), respectivamente (MANIATIS *et al*, 1980).

A Hb A (Figura 1) compõe 96 a 98% do total de hemoglobina presente nos eritrócitos em adultos normais, sendo esta a hemoglobina funcionalmente mais importante. A Hb A<sub>2</sub> corresponde a 2 a 4% do total de hemoglobina no adulto. (GAY *et al*, 1997).



**FIGURA 1: Abundância relativa de várias cadeias de globina humana durante o desenvolvimento (GAY, 1997)**

Com a evolução da espécie humana vieram as mutações. As hemoglobinas humanas normais sofreram mutações tanto por troca de cadeia de aminoácidos promovendo síntese anormal de cadeias globínicas ( $\alpha$ ,  $\zeta$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ) e modificando a sua estrutura original, o que resultou nas hemoglobinas variantes (Hb S, Hb C, Hb D, Hb O e Hb E), quanto por desequilíbrio (redução) entre a síntese de globinas  $\alpha$  ou  $\beta$ , resultando nas talassemias.

De acordo com o fenótipo clínico, podemos dividir as variantes estruturais em três grupos. Grupo 1: aquelas que causam anemia hemolítica (Hb S e Hb C). Grupo 2: aquelas que têm alteração quanto ao transporte de oxigênio (Metamoglonina – Hb M). Grupo 3: Hemoglobinas variantes com fenótipos de talassemia (Hb E, por exemplo) (THOMPSON *et al*, 1991). As variantes de hemoglobinas predominantes na população brasileira são Hb S, Hb C e Hb D (BONINI-DOMINGOS, 1993). É válido ressaltar que dos quase 1500 tipos de hemoglobinas variantes existentes, apenas algumas delas estão associadas a patologias específicas como a Hb S, que produz deformações eritrocitárias levando a oclusões vasculares, e a Hb M, incapaz de fixar o oxigênio ao ferro, induzindo cianose.

### 3. DOENÇA FALCIFORME

#### 3.1 EPIDEMIOLOGIA

Apesar de ser a doença hereditária de maior prevalência no Brasil (Manual de normas técnicas e rotinas do teste de triagem neonatal – HCFMRP-USP, 2011; BANDEIRA *et al*, 1999; COMPRI *et al*, 1996) e no mundo (CEHMOB, 2005), não há na literatura nacional grande quantidade de estudos epidemiológicos sobre o tema.

Alguns estudos demonstraram prevalência de hemoglobina S de aproximadamente 4% a 5% dos recém-nascidos brasileiros (BANDEIRA *et al*, 1999; COMPRI *et al*, 1996). Já nos recém-nascidos afro-americanos, a prevalência é de 8% a 10% e de 20% a 30% na África Ocidental (EMBURY, 1997). Lobo *et al* (2014) estimou que a incidência de anemia falciforme no estado do Rio de Janeiro é de 1:1335 nascimentos e a incidência de traço falciforme é de cerca de 5% dos partos. Esta incidência é a terceira maior do Brasil atrás dos estados da Bahia e Minas Gerais.

Cançado *et al* (2007) estimaram que existem de 25 a 30 mil portadores de doença falciforme (DF) no Brasil e que surgem anualmente 3500 casos novos, que corresponde ao nascimento de uma criança com DF para cada 1000 nascidos vivos, além de 200 mil portadores de traço falciforme, condizentes com dados de 2009 do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Segundo o Manual de Educação em Saúde do MS (2009) sobre linha de cuidado em doença falciforme, tal doença encontra-se distribuída na população de forma heterogênea, com maior prevalência nos estados que possuem maior concentração de afrodescendentes com recorte social entre os mais pobres. A incidência de DF em alguns estados brasileiros, determinada pela detecção desta doença através de testes de triagem neonatal, está descrita na tabela 2.

Num estudo realizado no Hospital Universitário de Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), foi observado incidência de 4,5% de hemoglobina FAS nos recém-nascidos deste estado no ano de 2007 (FERREIRA, 2009). Segundo VIVAS (2006), no estado de Sergipe 5,6% dos doadores de sangue do Centro de Hemoterapia de Sergipe eram portadores assintomáticos de hemoglobinopatias, sendo 4,1% de Hb AS, 1,4% de Hb AC, 0,1% de Hb AD e 0,1% sugestivo de beta-talassemia.

Estudos americanos mostram que é em torno de 42 anos para homens e 48 anos para as mulheres, a expectativa de vida da população dos Estados Unidos com anemia falciforme (Hokama NK *et al*, 2002; Lane PA, 1996).

**TABELA 2: Incidência de nascidos vivos diagnosticados com DF em 14 estados que realizam a Fase II/PNTN (Fonte: PNTN/MS/Programas Estaduais de Triagem Neonatal/Serviços de referência em triagem neonatal credenciados.)**

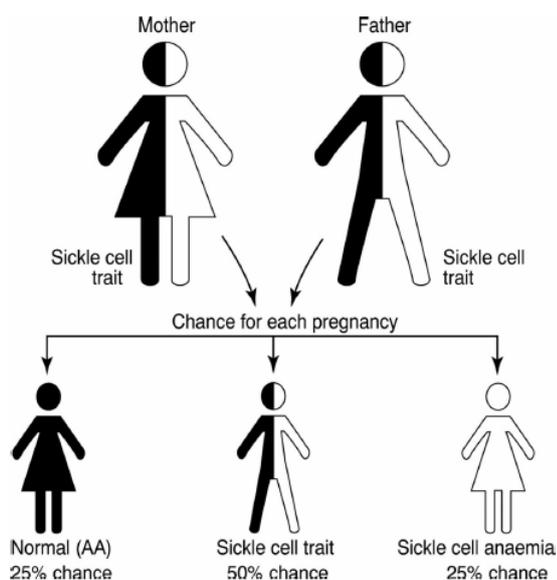
Estados	Incidência de Doença Falciforme
Bahia	1:650
Rio de Janeiro	1:1.200
Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais e Goiás	1:1.400
Espírito Santo	1:1.800
Rondônia	1:2.540
Acre	1:3.480
São Paulo	1:4.000
Mato Grosso do Sul	1:8.360
Rio Grande do Sul	1:11.000
Santa Catarina e Paraná	1:13.500

### 3.2. GENÉTICA E FISIOPATOLOGIA

A anemia falciforme é uma doença genética do sangue resultante da produção da hemoglobina defeituosa chamada de hemoglobina S (QUINN, 2013). Isso ocorre devido a uma mutação no gene que codifica a proteína beta globina ( $\beta_6$ ), na qual há substituição de nucleotídeos do sexto códon, ocorrendo a formação de ácido glutâmico ao invés de valina ( $\beta_6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$ ) (QUINN, 2013; COPE & DARBYSHIRE, 2013), o que resulta em hemoglobina S, que é mutante e representada por  $\alpha_2\beta_2$   $\beta_6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$ , no lugar de Hemoglobina A. Essa substituição é devida à alteração na segunda base do códon que codifica o ácido glutâmico, ou seja, GAG para GTG. (GAY *et al*, 1997; COTRAN *et al*, 1994).

Quando o indivíduo tem em seu genótipo homozigose (Hb SS), ele é portador de anemia falciforme, tendo recebido um gene mutante do pai e outro da mãe. Entretanto, se o

indivíduo apresenta em seu genótipo heterozigose (Hb AS), ele é portador do traço falciforme, que não significa doença (Manual de normas técnicas e rotinas do teste de triagem neonatal – HCFMRP-USP, 2011), pois estes indivíduos na maioria das vezes não tem sintomatologia (STEDMAN, 1996) (Figura 2). Esse gene mutante teve sua origem na África e perpetua em sua população até os dias atuais, pelo fato de a condição de portador propiciar a esta população resistência a um tipo de malária lá predominante (THOMPSON *et al*, 1993).

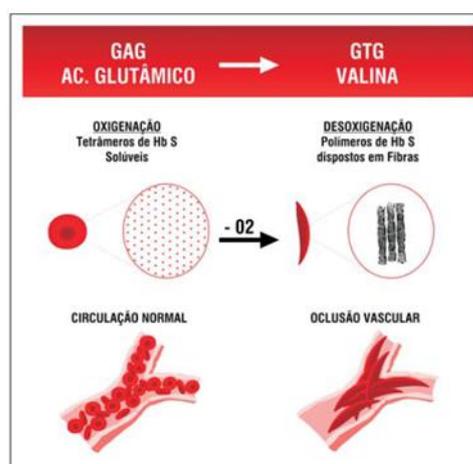


**FIGURA 2: Padrão de herança da anemia falciforme e do traço falciforme (PERIN *et al*, 2000)**

A “falcização” é o resultado da polimerização da hemoglobina S no interior dos eritrócitos, que resulta em polímeros rígidos que tendem a alterar a membrana das hemácias durante o processo de oxigenação e desoxigenação, deixando-a rígida (QUINN, 2013; COPE & DARBYSHIRE, 2013) e diminuindo drasticamente o tempo de vida dos glóbulos vermelhos, que tornam-se desidratados, relativamente inflexíveis e anormalmente adesivos (QUINN, 2013). Todo esse mecanismo resulta nas múltiplas complicações da anemia falciforme. Entretanto, para que esse mecanismo ocorra, é necessário que a hemoglobina S esteja em grandes concentrações dentro da hemácia e em meio a um fluxo sanguíneo lentificado, numa situação de desoxigenação. Caso uma dessas condições não esteja presente

e a hemoglobina se oxigenize em tempo hábil, a falcização se desfaz (CEHMOB, 2005; ZAGO *et al*, 2004; GALIZA *et al*, 2003; ZAGO *et al*, 2007).

As células em forma de foice tem sobrevida muito curta que varia de 16 a 20 dias, quando comparada com as hemácias normais que tem sobrevida em média de 120 dias (NAOUM, 2004). Por serem menos deformáveis, as hemácias em forma de foice, ao passarem pelos capilares, podem ficar aderidas nestes e com isso gerar uma resposta inflamatória, com ativação da cascata de coagulação e de neutrófilos, que contribuirão ainda mais para captura de hemácias em forma de foice (COPE & DARBYSHIRE, 2013). Esse processo pode resultar em hemólise ou em obstrução do fluxo sanguíneo, chamada de vaso-oclusão (Figura 3), que resulta em isquemia, infarto e isquemia-reperusão, que a depender do local poderá lesar múltiplos órgãos e tecidos (QUINN, 2013). Alguns autores associam maior gravidade clínica àqueles pacientes com anemia falciforme que apresentam contagem basal elevada de leucócitos e quantidade baixa de Hb F, devido a uma maior resposta inflamatória (PLATT, 2000).



**FIGURA 3: Bases fundamentais do curso clínico da anemia falciforme (LOBO *et al*, 2007)**

A isquemia por vaso-oclusão e o infarto da medula óssea estimulam nociceptores, o que resulta em episódio agudo doloroso, conhecido como “crise” de dor, uma das marcas mais comuns dessa doença, como também infartos ósseos, úlcera de perna, associada a suscetibilidade aumentada a infecções bacterianas (QUINN, 2013; COPE & DARBYSHIRE, 2013; EMBURY, 1997).

Outras condições clínicas também associadas a essa doença são anemia hemolítica crônica, seqüestro esplênico, acidente vascular cerebral, priapismo, necrose das articulações, crise aplástica, litíase biliar, síndrome torácica aguda e falência de múltiplos órgãos (COPE & DARBYSHIRE, 2013).

A melhor maneira de tratar cronicamente esses distúrbios complexos consiste em recorrer a abordagens abrangentes dirigidas às manifestações específicas da doença.

### 3.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dentre as complicações clínicas da anemia falciforme, as infecções fatais, a crise aplástica e o sequestro esplênico são responsáveis pela maioria das mortes (cerca de 25 a 30%) de crianças menores de 5 anos (INÍGUEZ *et al*, 2003).

O paciente típico é anêmico, porém assintomático, tendo um estado de saúde razoável e estável durante a maior parte do tempo. Este estado de relativo bem-estar é interrompido periodicamente por uma crise que pode ter um início súbito e, ocasionalmente, um desfecho fatal. O reconhecimento precoce e a subsequente avaliação clínica das crises são de extrema importância para a diminuição da morbimortalidade da anemia falciforme (BEUTLER, 1995).

Vários tipos de crise ocorrem e podem ser classificadas em: vaso-oclusivas (dolorosas), aplásticas, megaloblásticas, de sequestração e hemolíticas.

#### A. Crise de Sequestração Esplênica Aguda

Esta é uma das complicações potencialmente fatais da doença falciforme (COPE & DARBYSHIRE, 2013). A sequestração esplênica geralmente ocorre entre 1 e 4 anos de idade. Como a involução esplênica normalmente ocorrerá até os 5 anos de idade nos pacientes com doença falciforme, dificilmente a sequestração esplênica ocorrerá após essa idade (QUINN, 2013).

Em sua fisiopatologia, haverá oclusão dos sinusóides do baço pelas hemácias em forma de foice, durante a passagem destas, resultando em acúmulo de sangue dentro deste órgão. Se esse volume de sangue retido for significativo, haverá diminuição do volume de sangue circulante, que se não tratado imediatamente, poderá ser fatal (COPE & DARBYSHIRE, 2013).

Clinicamente a criança apresenta palidez e letargia, geralmente precedidos por uma infecção. O baço estará de tamanho aumentado e hiperssensível e, se hipovolemia, haverá sinais clínicos desta. Laboratorialmente haverá queda da hemoglobina e das plaquetas, com aumento de reticulócitos (COPE & DARBYSHIRE, 2013; BEUTLER, 1995).

A sequestração esplênica geralmente se desenvolve sem sinais de aviso e foi considerada uma das principais causas de morte nos estudos de Lobo *et al* (2014) e Quin *et al* (2010), depois da síndrome torácica aguda e da septicemia. Por isso, é importante que os pais e os profissionais de saúde saibam detectar esplenomegalia e sinais e sintomas de anemia aguda severa com o intuito de prevenir a morte (QUINN, 2013). É importante que seja ensinado aos pais como palpar o baço do filho com anemia falciforme e encorajá-los a fazer isso regularmente (COPE & DARBYSHIRE, 2013).

Para o tratamento da crise aguda, a transfusão sanguínea é o recomendado. Ela serve para restaurar o volume sanguíneo e a massa eritrocitária. Alguns estudos mostram que um novo episódio de sequestração esplênica ocorrerá em aproximadamente 50% dos casos. Logo, se a criança teve um episódio grave de sequestração esplênica ou dois episódios, a esplenectomia está indicada logo após o evento agudo (COPE & DARBYSHIRE, 2013).

## B. Crise Aplásica e Megaloblástica

É uma das causas de diminuição aguda, porém temporária, dos níveis de hemoglobina, fazendo, portanto, diagnóstico diferencial com a sequestração esplênica (COPE & DARBYSHIRE, 2013). A crise aplástica na maioria das vezes é causada pela infecção por parvovírus B19, que infecta precursores da série vermelha na medula óssea, prejudicando a produção de novos glóbulos vermelhos. Geralmente, em indivíduos normais a infecção pelo parvovírus não causa anemia, pois a infecção é temporária e o tempo de meia vida de 120 dias das hemácias é suficiente até a medula retomar a produção de eritroblastos. Entretanto, em pacientes falcêmicos, em que o tempo de meia vida das hemácias é reduzido, leva a um quadro de anemia que pode ser grave (QUINN, 2013).

Os sinais e sintomas da crise aplástica são bastante semelhantes aos da sequestração esplênica. Nesse caso a criança também apresentará palidez e apatia, além de febre, dor abdominal e cefaléia, podendo ter também esplenomegalia. A principal diferença estará na contagem de reticulócitos que na crise aplástica estará baixa e a sorologia (IgM) para parvovírus B19 será positiva (COPE & DARBYSHIRE, 2013).

Na maioria dos casos o quadro se resolve espontaneamente. Entretanto, em alguns casos mais graves poderá ser necessária transfusão sanguínea, a depender do quadro clínico do paciente e da gravidade da anemia. Normalmente, a produção de eritrócitos é retomada após 2 a 3 semanas, não sendo necessária mais de uma transfusão (COPE & DARBYSHIRE, 2013; QUINN, 2013).

Assim como na sequestração esplênica, na crise aplástica os pais devem estar aptos a reconhecer a condição e devem ser encorajados a procurar atendimento médico se a criança adoecer. É importante também conferir se algum outro membro da família com doença falciforme também foi infectado pelo parvovírus B19 (COPE & DARBYSHIRE, 2013).

Outra causa de crise aplástica é a necrose de medula óssea. Esta vem acompanhada de febre, dor óssea, reticulopenia e resposta leucoeritoblástica (LANCET, 1983).

### C. Episódio Doloroso Agudo

É uma das manifestações mais características da anemia falciforme (CEHMOB, 2005; SERJEANT *et al*, 1994), e a complicação mais frequente após o período neonatal (EMBURY, 1997). Martins *et al* (2010) demonstrou em seus estudos ser a causa mais frequente de atendimento médico e de internação hospitalar.

A síndrome dolorosa em mãos e pés, também conhecida como dactilite (Figura 4), é a manifestação dolorosa mais precoce da doença falciforme e ocorre em torno de 30% das crianças com Hb SS por volta dos três primeiros anos de vida, raramente ocorrendo após os 5 anos de idade. Ela ocorre devido a vaso-oclusão e isquemia dos ossos metacarpofalangeanos. Isso resulta num processo inflamatório e conseqüentemente necrose da medula óssea das porções distais dos membros, produzindo dor e frequentemente inchaço simétrico das mãos, pés ou de ambos, resultando muitas vezes em internação (QUINN, 2013; ZAGO *et al* 2007; KIKUCHI, 2007, SERJEANT *et al*, 1994).



**FIGURA 4: Dactilite em criança com anemia falciforme (Fonte: <http://www.hemoglobinopatias.com.br/>)**

A dor aguda na DF é tipicamente multifocal e tem características nociceptivas, neuropáticas e emocionais (QUINN, 2013; BEUTLER, 1995). Os níveis elevados de hemoglobina S e os baixos níveis de Hb F estão associados a crises mais frequentes de dor. A frequência da dor é maior na terceira e quarta décadas, e depois da segunda década de vida (MAXWELL *et al*, 1999). As crises graves de dor frequentes constituem um fator de mau prognóstico e associam-se a aumento da taxa de mortalidade (LOBO *et al*, 2007; MAXWELL *et al*, 1999).

A maioria dos episódios dolorosos é imprevisível e acontece sem pródromos conhecidos e impactam na qualidade de vida do paciente. Algumas causas de manifestações dolorosas podem ser evitadas. São elas: infecção, desidratação, resfriamento súbito da pele, exposição a estresse físico e emocional (QUINN, 2013; PLATT *et al*, 1991). A gravidade da dor varia bastante, podendo ocorrer episódios de dor moderada e transitória com duração de 5 a 10 minutos até aqueles que duram horas a dias e necessitam de internação hospitalar (SERJEANT *et al*, 1994). A maioria das crianças com doença falciforme não necessitam de hospitalização para tratamento da dor (média de < 1 internação por ano). A dor leve a moderada é tratada em casa com o uso de analgésico oral e hidratação (QUINN, 2013).

A dor abdominal, que está relacionada ao infarto de pequenas veias mesentéricas e das vísceras abdominais, é a causa de 1/3 dos eventos dolorosos e pode muitas vezes ser confundida com apendicite (QUINN, 2013; SERJEANT *et al*, 1994). Febre baixa ocorre em 40% dos episódios de dor não complicada (QUINN, 2013), e pode ser manifestação secundária ao episódio doloroso, nem sempre traduzindo infecção presente (ZAGO *et al*, 2007; GALIZA *et al*, 2003). Com exceção da dactilite, os eventos dolorosos frequentemente

não estão associados a sinais físicos, como edema ou eritema, ou evidência de inflamação, como efusão articular ou leucocitose. Sinais objetivos ocorrem somente em 15% das vezes, por isso é importante acreditar no relato de dor do paciente apesar de uma anamnese ou exame físico inespecíficos (QUINN, 2013).

#### D. Infecções

As infecções são as complicações mais frequentes em pacientes falcêmicos (GÓMEZ-CHIARI *et al*, 2003) e constituem importante causa de morbimortalidade, sendo a principal causa de hospitalização (BUNN, 1997). Crianças com anemia falciforme têm risco 300 a 500 vezes maior do que a população em geral de ter doença invasiva pneumocócica (WILKINS, 2002; LOGGETTO *et al*, 1999) por causa do comprometimento da função esplênica (hipoesplenismo funcional), da diminuição da capacidade de fagocitose por defeito na ativação da via alternativa do complemento (QUINN, 2013; BUNN, 1997). A auto-esplenectomia ocorre geralmente até os 5 anos de idade (HOKAMA *et al*, 2002; LANE, 1996) e como consequência desta, haverá uma maior susceptibilidade a infecções por organismos encapsulados, notadamente o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e o pneumococo (WILKINS, 2002; LOGGETTO *et al*, 1999).

A infecção pelo pneumococo no paciente com doença falciforme pode se manifestar em forma de bacteremia, septicemia, meningite e infecções pulmonares (QUINN, 2013). A bacteremia geralmente vem acompanhada de leucocitose, desvio para a esquerda, crise aplásica, algumas vezes coagulação intravascular disseminada (CIVD) e tem taxa de mortalidade de 20 a 50% (EMBURY, 1997). A profilaxia das formas graves de infecções pneumocócicas deve ser feita com penicilina até os 5 anos de idade. Imunizações são importantes para crianças com anemia falciforme. Devido a essas medidas, a septicemia pneumocócica fatal é atualmente rara em crianças com anemia falciforme nos Estados Unidos e no Reino Unido (QUINN *et al*, 2010; TELFER *et al*, 2007), mas, ainda assim, a doença pneumocócica ainda não foi erradicada.

Otras afecções como pneumonias, infecções renais e osteomielites também ocorrem com frequência maior em crianças e adultos com doença falciforme e devem ser pesquisadas em caso de febre. Os episódios de febre devem, portanto, ser encarados como situações de risco, nas quais os procedimentos diagnósticos devem ser aprofundados e a terapia deve ser imediata (MANUAL DO MS, 2006).

Febre alta é uma emergência médica em pacientes com doença falciforme porque pode ser o primeiro sinal de bacteremia. Os pacientes e cuidadores precisam procurar imediatamente ajuda médica. Pacientes febris devem ser prontamente avaliados com especial atenção ao estado cardiopulmonar e identificação de possíveis locais de infecção. Após a obtenção de hemograma completo e hemocultura, antibiótico de largo espectro por via parenteral, (por exemplo, a ceftriaxona) deve ser administrado sem demora (WILIMS *et al*, 1993). Segundo o Manual de Condutas Básicas na Anemia Falciforme do MS, todos os pacientes com menos de 3 anos de idade e com temperatura superior a 38,3°C devem ser admitidos no hospital e todos os pacientes não hospitalizados deverão ser cuidadosamente seguidos diariamente.

#### E. Síndrome Torácica Aguda

A síndrome torácica aguda (STA) é uma forma comum de lesão pulmonar na doença falciforme. Quando grave, esta síndrome é análoga à Síndrome do desconforto respiratório agudo (VICHINSKY *et al*, 2000). Em um paciente com doença falciforme é geralmente definida pelo desenvolvimento de infiltrado pulmonar novo, compatível com consolidação alveolar, excluindo atelectasia, envolvendo pelo menos um segmento pulmonar completo. A anormalidade radiográfica é geralmente acompanhada por dor no peito, febre, taquipnéia, sibilos, tosse e hemoptise (QUINN, 2013; VICHINSKY *et al*, 2000).

A STA é a segunda causa mais comum de hospitalização entre os pacientes com doença falciforme (QUINN, 2013; PLATT *et al*, 1994) e a principal causa de internação em unidade de terapia intensiva e morte precoce nesta população de doentes (PLATT *et al*, 1994).

As principais causas da STA são infecção pulmonar, embolização gordurosa da medula óssea e sequestro pulmonar intravascular de hemácias falciformes, resultando em lesão pulmonar e infarto (SABAA *et al*, 2008; HOLTZCLAW *et al*, 2004). Outras causas são hipoventilação/atelectasia, broncoespasmo e inflamação de qualquer etiologia (QUINN, 2013). Dentre estas, a mais prevalente tanto em crianças como em adultos é a infecção pulmonar por um patógeno adquirido na comunidade, que incita uma resposta inflamatória excessiva, muitas vezes decorrente de uma infecção leve de via aérea superior (SABAA *et al*, 2008; HOLTZCLAW *et al*, 2004).

A segunda maior causa da STA é a embolia gordurosa. Ela está associada com uma grave crise vaso-oclusiva dolorosa envolvendo múltiplos ossos, especialmente a pelve e o fêmur, o que resulta em enfarte e edema da medula óssea. A medula óssea sofre necrose e o seu conteúdo, incluindo gordura, células, e mesmo espículas ósseas, são liberados na corrente sanguínea. Quando chegam ao pulmão, causam hipertensão pulmonar aguda, inflamação pulmonar grave e hipoxemia (GLADWIN & RODGERS, 2000).

Na maioria dos adultos com anemia falciforme, a STA se desenvolve de 24 a 72 horas após o início do quadro doloroso. Ela está associada com inflamação sistêmica marcada por um pico médio de temperatura de 38,9 ° C e leucocitose significativa. O tempo médio de internação para adultos com síndrome torácica aguda é de 10,5 dias. Ventilação mecânica é necessária em torno de 13% dos pacientes com a síndrome. A taxa de mortalidade nos pacientes em ventilação mecânica é em torno de 19%. Já a taxa de mortalidade de todos os pacientes com a STA é de aproximadamente 30% (VICHINSKY *et al*, 2000).

O manejo da STA é principalmente de suporte (QUINN, 2013), com o uso de oxigênio suplementar, broncodilatadores, fisioterapia, antibióticos, fluidos e suporte ventilatório, necessário apenas em alguns casos (COPE & DARBYSHIRE, 2013). A imediata transfusão de troca remove as hemácias falciformes, que foram o gatilho para lesão pulmonar aguda, permitindo rápida recuperação em pacientes jovens (VICHINSKY *et al*, 2000).

#### F. Complicações Renais

A nefropatia é também uma complicação comum na doença falciforme. Acomete 1/3 dos adolescentes e adultos jovens com esta doença. É também causa importante de mortalidade em adultos (FALK *et al*, 1994; POWARS *et al*, 1991). Segundo BEUTLER *et al* (1995), a idade média de início da doença renal crônica em pacientes falcêmicos é de 23 anos.

A medula renal é um ambiente caracterizado por hipóxia, baixo pH e hiperosmolaridade. Essas condições promovem a falcização e conseqüentemente a vaso-oclusão (QUINN, 2013; BEUTLER, 1995). Episódios recorrentes de vaso-oclusão resultam na destruição da *vasa recta* e de modo conseqüente, em hipostenúria (QUINN, 2013; SERJEANT, 2001; ATAGA & ORRINGER, 2000), anormalidade renal mais conhecida na doença falciforme e que aparece já na infância, muitas vezes antes de 1 ano de idade (QUINN, 2013; VAAMOND *et al*). Clinicamente a hipostenúria é demonstrada por poliúria, noctúria, enurese e susceptibilidade à desidratação (QUINN, 2013; JOHNSON, 1999). A taxa

de filtração glomerular é elevada nos primeiros anos de vida e depois vai decrescendo com o decorrer dos anos (ZIMMERMAN *et al*, 2004).

Durante o processo de vaso-oclusão também pode ocorrer infarto papilar, hematúria, acidose tubular renal incompleta e depuração anormal do potássio (KONTESSIS *et al*, 1992). A hematúria na maioria dos casos é auto-limitada e o manejo clínico é conservador. Para os casos mais graves, recomenda-se repouso, hidratação parenteral para manutenção de fluxo urinário alto, alcalinização da urina e, quando necessária, transfusão sanguínea. Nos pacientes falcêmicos, a hematúria deve ser investigada por exames de imagem, como a ultrassonografia, para exclusão de causas potencialmente fatais (*The Management of Sickle Cell Disease*, 2004; DAVIS *et al*, 1995; BEUTLER, 1995).

A isquemia medular com fibrose promove hiperfiltração glomerular, o que pode eventualmente resultar em glomeruloesclerose focal e segmentar, insuficiência renal, e até mesmo falência renal (QUINN, 2013). A proteinúria é um marcador da doença glomerular e também um preditor de risco no desenvolvimento de doença renal crônica (QUINN, 2013; GUASCH *et al*, 1996), sendo cada vez mais prescritos inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina II para diminuir a proteinúria com a esperança de prevenir a progressão para insuficiência renal. Ensaios clínicos com resultados definitivos são escassos para essa indicação (QUINN, 2013; PHAM *et al*, 2000).

### G. Priapismo

O priapismo é uma ereção indesejada e dolorosa do pênis, que afeta principalmente adolescentes (QUIN, 2013; COPE & DARBYSHIRE, 2013; MANTADAKIS *et al*, 1999). Ela pode ocorrer em todos os genótipos de doença falciforme, mas é muito mais comum na hemoglobinopatia SS (QUIN, 2013; SHARPSTEEN *et al*, 1993).

O primeiro episódio pode ocorrer em pacientes ainda muito jovens por volta dos 3 anos de idade (QUIN, 2013), porém é mais comumente observado entre os 5 e 13 anos de idade, bem como entre 21 e 29 anos (MANTADAKIS *et al*, 1999). Sabe-se que 90% dos pacientes masculinos com anemia falciforme (Hb SS) terão pelo menos um episódio de priapismo até os 20 anos (QUIN, 2013).

O quadro pode ser agudo, recorrente ou crônico (EMBURY, 1997). Muitas vezes o quadro não é reportado pelo paciente por causa do constangimento e da dificuldade de associar o priapismo à doença falciforme (COPE & DARBYSHIRE, 2013). No início do

evento de priapismo, os pacientes devem ser orientados a urinar, beber água e tomar um banho quente para promover detumescência dos corpos cavernosos do pênis, amenizando assim, os sintomas (QUIN, 2013; COPE & DARBYSHIRE, 2013). O tratamento pode ser iniciado em casa com analgésicos, via oral, para aliviar a dor e com pseudoefedrina, que é uma medicação de liberação imediata, também por via oral, na tentativa de abortar o quadro de priapismo (QUIN, 2013).

Nos casos de priapismo prolongado (mais de 2 horas), os pacientes devem procurar atendimento médico urgente, pois se persistir o quadro, o paciente poderá ter seu tecido peniano danificado, resultando em impotência. Hidratação intravenosa e pseudoefedrina devem ser administradas se não forem tomadas recentemente pelo paciente. Entretanto, em alguns casos a aspiração e a irrigação dos corpos cavernosos, que podem ser realizadas à beira do leito, produz detumescência rápida sendo, portanto, o tratamento de escolha para o priapismo prolongado. Em alguns casos a descompressão cirúrgica é necessária (QUIN, 2013; COPE & DARBYSHIRE, 2013; ROGERS, 2005).

### **3.4. DIAGNÓSTICO**

O teste de triagem neonatal, no Brasil também conhecido como teste do pezinho, tem por objetivo o rastreio de crianças recém-nascidas portadoras de distúrbios metabólicos que necessitam de tratamento precoce no intuito de evitar sequelas. Este teste também é utilizado no rastreio de doenças que cursam com elevada morbimortalidade, como a anemia falciforme (entre outras hemoglobinopatias) e a fibrose cística (Manual de normas técnicas e rotinas do teste de triagem neonatal – HCFMRP-USP, 2011). Vale ressaltar que essas doenças raramente apresentam sinais clínicos ao nascimento, o que faz do diagnóstico precoce uma peça fundamental (CARVALHO *et al*, 2008). Quando diagnosticadas em sua fase pré-clínica, essas doenças podem ter sua evolução natural modificada através da introdução precoce do tratamento e de cuidados em saúde. Entretanto quando diagnosticadas na fase sintomática o prognóstico pode ser afetado a depender do tempo decorrido entre o início dos sintomas, diagnóstico e início do tratamento (SOUZA *et al*, 2012).

As hemoglobinopatias foram inclusas pelo Ministério da Saúde no Programa Nacional de Triagem Neonatal do Brasil em 2011. Esse fato mudou a história da doença em nosso país, representando importante passo no reconhecimento da relevância das hemoglobinopatias como problema de saúde pública. (CANÇADO *et al*, 2007)

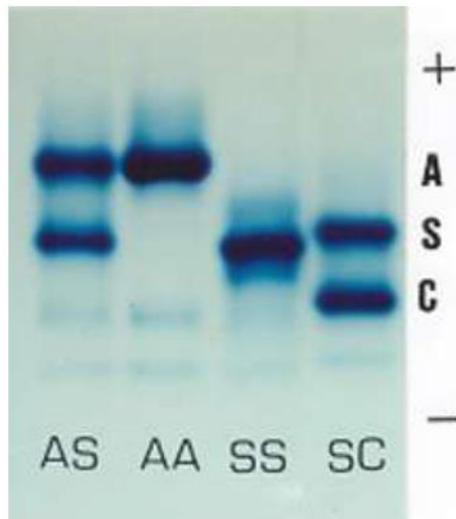
Mais de duas décadas após a disponibilização gratuita e universal do Teste do Pezinho fase 1 para os recém-nascidos de Sergipe, em 11 de outubro de 2011 foi implantada neste estado a fase 2, com a inclusão da triagem para hemoglobinopatias. O exame é realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, onde também é realizada a orientação aos familiares dos heterozigotos e o acompanhamento dos homozigotos e duplo-heterozigotos.

No Brasil, o Programa de Triagem Neonatal utiliza a eletroforese de hemoglobina (Figura 5) para o diagnóstico laboratorial da doença falciforme. Este é realizado pela detecção da Hb S e da sua associação com outras frações (Conduas básicas do MS, 2006) e permite a identificação presuntiva do fenótipo da hemoglobina baseando-se nos diferentes graus de migração das moléculas de hemoglobina carregadas em um campo magnético (BEUTLER, 1995).

Essa técnica pode ser utilizada de forma isolada para a triagem inicial, pois constitui método de elevada precisão, devendo todo resultado positivo ser repetido em outra amostra para confirmação (FERRAZ *et al*, 2007).

Neonatos diagnosticados como possíveis portadores de doenças falciformes deverão ser reavaliados laboratorialmente após o sexto mês, pois os testes de triagem, realizados ainda na primeira semana de vida (Conduas básicas do MS, 2006), só encontram traços de Hb variante, que não reflete o perfil hemoglobínico da criança após os 6 meses (ANVISA, 2002).

O sangue é colhido no calcanhar em papel filtro ou coletado diretamente do cordão umbilical, ainda na primeira semana de vida da criança (Conduas básicas do MS, 2006; ANVISA, 2002). Confirmado o diagnóstico, a pesquisa de outros casos na família deverá ser realizada (ANVISA, 2002).



**FIGURA 5: Eletroforese alcalina de hemoglobina em acetato de celulose, pH 8,6 (NAOUM, 1999)**

### **3.5 MANEJO E CONDOTA DOS PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME**

Devido às várias manifestações e levando em consideração que muitas das complicações são graves, muitas vezes com risco de vida, torna-se necessário uma equipe multidisciplinar para cuidar de crianças portadoras de anemia falciforme e evitar que essas complicações tenham impacto significativo sobre o psicológico e qualidade de vida. O manejo da anemia falciforme pode ser realizado na atenção primária. A equipe deve envolver não somente profissionais da área de saúde, mas também os familiares. É uma doença que se manifesta desde a infância e que apesar de ser fundamentalmente do sangue, afeta diversos órgãos, o que mostra a necessidade de acompanhamento não só do hematologista, como também do pediatra (COPE & DARBYSHIRE, 2013; FERRAZ, 2012). É necessário que a família compreenda a importância da intervenção precoce com analgésicos, ácido fólico, antibiótico profilático, nutrição e hidratação adequadas, como também tenham acesso aos serviços de complexidade secundária e terciária, se necessário (OMS, 2006).

Segundo o Manual de Condutas Básicas na Doença Falciforme do Ministério da Saúde (2006), a criança com anemia falciforme deve ter acompanhamento ambulatorial mensal até o 6º mês de vida, a cada dois meses até o 1º ano, a cada 3 meses entre o 1º e o 5º ano de vida e a cada 4 meses após os 5 anos de idade. Esse acompanhamento pode ser feito com um profissional da atenção primária e no caso de complicações mais graves, encaminhamento ao

especialista para manejo adequado (FERRAZ, 2012; LANE et al, 2001). Entretanto se houver a necessidade de ir ao pronto socorro ou até mesmo internações, é também imprescindível que o especialista avalie a criança para diagnosticar o que provocou o adoecimento e promover as mudanças necessárias no plano terapêutico (FERRAZ, 2012; *Mid-Atlantic Sickle Cell Disease*, 2002).

Em relação aos cuidados globais ao paciente com doença falciforme, o Ministério da Saúde (2009) recomenda aconselhamento genético anual, avaliação dentária semestral, avaliação nutricional anual, exame oftalmológico direto anual em maiores de 10 anos, imunização para BCG, tríplice bacteriana e viral, sabin (de acordo com o calendário nacional), contra *Haemophilus influenzae* (três doses com intervalos mínimos de dois meses com reforço aos 15 meses), *Streptococcus pneumoniae* (três doses com intervalos mínimos de dois meses) e *Hepatite B* (três doses, sendo as duas primeiras com intervalo mínimo de um mês e a terceira seis meses após a primeira dose). Deve ser feito também o uso profilático de Penicilina Benzatina ou V oral dos 4 meses até 5 anos de idade. Dentre os exames é recomendado eletroforese de hemoglobina e quantificação de hemoglobina fetal no diagnóstico, hemoglobina a cada consulta, hemograma com reticulócitos a cada 4 meses, ferritina, função hepática e renal anual, ultrassonografia abdominal anual em maiores de 6 anos, eletrocardiograma, ecocardiograma bianual e avaliação pulmonar bianual em maiores de 5 anos.

WINFRED *et al* (2011), em seu estudo BABY HUG, que estudou os efeitos da hidroxycarbamina em 193 pacientes com doença falciforme e beta talassemia, com idades entre 9-18 meses, demonstrou que as concentrações de hemoglobina, hemoglobina fetal e o VCM se mantiveram relativamente estáveis, com valores mais baixos de glóbulos brancos, neutrófilos e reticulócitos no grupo em uso de hidroxycarbamida, desde o início do estudo, com diferença estatística quando comparado ao grupo placebo. Demonstrou que o crescimento não foi afetado pelo uso desta droga e que dentre as taxas de eventos agudos referentes às complicações mais comuns da anemia falciforme os dois grupos diferiram substancialmente. A dor foi quase duas vezes mais frequente e dactilite cinco vezes mais comum no grupo placebo. A síndrome torácica aguda foi três vezes maior no grupo do placebo do que no grupo de hidroxycarbamida. As hospitalizações e transfusões foram marginalmente mais comuns no grupo em uso de placebo; mais hospitalizações ocorreram por outras razões além da dor (geralmente febre). A sepse ou bacteremia ocorreu em dois pacientes no grupo hidroxycarbamida e cinco no grupo placebo. Os episódios de sequestro

esplênico foram iguais nos dois grupos. Gastroenterite ocorreu com menor frequência naqueles que receberam hidroxycarbamida. Levando-se em consideração todos esses benefícios demonstrados em seu estudo WINFRED *et al* (2011) acreditam que deve ser considerado para todas as crianças muito jovens com anemia falciforme o uso de hidroxycarbamina.

### **3.6. MORBIDADE DO PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME**

A OMS na 59<sup>a</sup> Assembléia Mundial da Saúde (2006) preocupou-se com o sofrimento dos pacientes e famílias afetadas pela doença e com a ausência de reconhecimento oficial da anemia falciforme como uma prioridade na saúde pública e resolveu impulsionar os estados-membros a projetar, implementar e reforçar de forma sistemática, equitativa e eficaz, programas nacionais, abrangentes e integrados para a prevenção e gestão da anemia falciforme, incluindo a vigilância, a divulgação de informação, sensibilização, aconselhamento e triagem neonatal, visando reduzir a incidência, a morbidade e a mortalidade associada a esta doença genética, como também trabalhar para garantir que se tenha atendimento de emergência adequada, apropriada e acessível a pessoas que vivem com anemia falciforme.

No Brasil, o MS criou medidas que visam tentar melhorar a qualidade de vida dessa população. São elas: Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio da portaria número 822/01 em 2001 e a portaria número 1.391, de agosto de 2005, que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com DF e outras hemoglobinopatias, visando à organização da rede de assistência aos portadores.

A DF é uma doença inflamatória crônica permeada de episódios agudos (SERJEANT *et al*, 1994). Crianças portadoras de anemia falciforme têm alto risco de morte antes dos cinco anos de idade (OMS, 2006). As manifestações clínicas alteram a qualidade de vida do doente, acarretando dificuldades em seu cotidiano (trabalho, estudo e lazer), além de repercussões psicológicas como a baixa autoestima (LOBO *et al*, 2003).

Em meio a tudo isso, existem evidências de que o rastreamento neonatal e seu diagnóstico precoce possibilita a educação em saúde para os pais, propiciando a introdução da profilaxia e terapêutica necessárias que resultam na queda de forma importante da morbidade e da mortalidade nos primeiros cinco anos de vida, além de aumentar a qualidade de vida desses pacientes (FERRAZ, 2012)

### 3.7 PROGNÓSTICO E EXPECTATIVA DE VIDA

Segundo Shafer *et al* (1996), o rastreamento neonatal e o diagnóstico precoce são essenciais para a preparação de programas de prevenção das complicações da Anemia Falciforme (AF) e do tratamento. A aplicação de medidas como uso profilático de penicilina a partir do 2-4 meses de vida e os cuidados médicos abrangentes durante os primeiros anos de vida reduziram a taxa de mortalidade para menos de 3% (GASTON *et al*, 1986). A maior mortalidade desta doença ocorre no primeiro ano de vida, entretanto há raridade do início dos sintomas até o 4º mês de vida, devido à persistência de níveis elevados de Hb F até este período, sendo, portanto os meses subsequentes um período de grande risco (BEUTLER, 1995).

Martins *et al* (2010) sugeriu em seus estudos que o doente falciforme no Brasil falece precocemente, pois em sua amostra estudada apenas 8,7% dos pacientes eram maiores de 40 anos. Entretanto, a maior prevalência (31%) de menores de 10 anos encontradas nesse mesmo estudo, pode ser reflexo do diagnóstico neonatal precoce e das subsequentes medidas de prevenção de saúde proporcionadas a essas crianças, com reflexos positivos sobre a morbimortalidade e o aumento da expectativa de vida (VICHINSKY, 1988).

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.

ATAGA, K.I.; ORRINGER, E.P. *Renal abnormalities in sickle cell disease*. American Journal Hematology, 63, p. 205-211, 2000.

BANDEIRA, F.M.G.C.; LEAL, M.C.; SOUZA, R.R; FURTADO, V.C.; GOMES, Y.M.; MARQUES, N.M. *Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical*. Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, 75(3), p167-71, 1999.

BEUTLER, E. *The sickle cell diseases and related disorders*. In: BEUTLER, E.; LICHTMAN, M.A.; COLLER, B.S. (Ed) 5a ed. McGraw-Hill, 1995.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 822 de 6 de junho de 2001. Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN, Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2001; p.33, col.2, 7 jun.

BONINI-DOMINGOS, C.R. *Hemoglobinopatias no Brasil: variabilidade genética e metodologia laboratorial*. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista p.231, 1993.

BUNN, H.F. *Pathogenesis and treatment of sickle cell disease*. New England Journal of Medicine, 337(11), p.762, 1997.

CANÇADO, R.D.; JESUS, J.A. *A doença falciforme no Brasil*. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 29(3), p. 203-206, 2007.

CARVALHO, M.D.B.; PELLOSO, S.M.; HIGARASHI, I.H.; LUZ, G.S. *Neonatal screening program coverage in Maringá (PR), 2001 to 2006*. Acta Paulista de Enfermagem, São Paulo, 21(1), p. 89-93, 2008.

CEHMOB – Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias. *Protocolo de atendimento aos eventos agudos da doença falciforme*. Belo Horizonte: CEHMOB; 2005.

COMPRI, M.B.; POLIMENO, N.C.; STELLA, M.B.; RAMALHO, A.S. *Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira*. Revista de Saúde Pública, São Paulo, 30(2), p.187-95, 1996.

COPE, A.; DARBYSHIRE, P.J. *Sickle cell disease, update on management*. Pediatrics and child health, 23(11), p. 480 – 485, Elsevier 2013.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V. Red cells and bleeding disorders. In:\_\_\_\_\_ . *Robbins pathologie basis of disease*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1994.

DAVIS, C.J.; MOSTOF, F.K.; SESTERHENN, I.A. *Renal medullary carcinoma: a seventh sickle cell nephropathy*. The American Journal of Surgical Pathology, 19, p.1-11, 1995.

EMBURY, S.H. *Anemia falciforme e hemoglobinopatias associadas*. In: BENNETT, J.C.; PLUM, F.(Ed). *Cecil tratado de medicina interna*. 20ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997.

FALK, R.J.; JENNETE, J.C. *Sickle cell nephropathy*. Advances in Nephrology, 23, p. 133-147, 1994.

FERRAZ, M.H.C.; MURAO, M. *Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida*. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 29(3), p.218-222, 1997.

FERRAZ, S.T. *Acompanhamento clínico de crianças portadoras de anemia falciforme em serviços de atenção primária em saúde*. Revista Médica de Minas Gerais, 22(3), p.315-320, 2012.

FERREIRA, L.M.P.; CIPOLOTTI, R.; COUTINHO, H.M. *Frequência de portadores de hemoglobinopatias em puérperas e seus recém-nascidos*. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, **31**(5), p. 391-392, 2009.

GALIZA, N.G.C.; PITOMBEIRA, M.S. *Aspectos moleculares da anemia falciforme*. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, 39(1), p. 51-6, 2003.

GASTON, M.H.; VERTER, J.I.; WOODS, G. *Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial*. New England Journal of Medicine, 314, p.1593-1599, 1986.

GAY, J.C.; PHILLIPS, J.A.I.; KAZAZIAN JR, H.H. *Hemoglobinopathies and thalassemias*. In: RIMOIN, D.C.; CONNOR, J.M.; PYERITZ, R.E. (Ed). Principles and practice of medical genetics. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1997.

GLADWIN, M.T.; RODGERS, G.P. *Pathogenesis and treatment of acute chest syndrome of sickle-cell anaemia*. Lancet, 355, p. 1476-8, 2000.

GÓMEZ-CHIARI, M.; PUIGBERT, J.T.; ARAMBURU, J.O. *Drepanocitosis: experiência de um centro*. An Pediatr, 58, p. 95-99, 2003.

GUASCH, A.; CUA, M.; MITCH, W.E. *Early detection and the course of glomerular injury in patients with sickle cell anemia*. Kidney International, 49, p.786-789, 1996.

HOKAMA, N.K.; HOKAMA, P.O.M.; MACHADO, P.E.A.; MATSUBARA, L.S. *Interferência da malária na fisiologia e na fisiopatologia do eritrócito (Parte 2 - Fisiopatologia da malária, da anemia falciforme e suas inter-relações)*. J Bras Med, 83, p. 40-48, 2002.

HOLTZCLAW, J.D.; JACK, D.; AGUAYO, S.M.; ECKMAN, J.R.; ROMAN, J.; HSU, L.L. *Enhanced pulmonary and systemic response to endotoxin in transgenic sickle mice*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 169, p.687-695, 2004.

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. *Manual de normas técnicas e rotinas do teste de triagem neonatal*. Ribeirão Preto, 2011.

INÍGUEZ, E.D.; LÓPEZ, M.A.C.; JULIAN, M.E.C.; GARCÍA, P.G. *Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto*. *An Pediatr*, 58, p.146-155, 2003.

JOHNSON, C. *Renal complications of the sickle cell disease*. Education Program Book, American Society of Hematology, p 44-50,1999.

KIKUCHI, B.A. *Assistência de Enfermagem na doença falciforme nos serviços de atenção básica*. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 29(3), p.331-338, 2007.

KONTESSIS, P.; MAYOULOPOULOU-SYMYOULIDIS, D.; SYMYOULIDIS, A. *Renal involvement in sickle cell-beta thalassemia*, *Nephron*, 61, p.10, 1992.

LANCET .Bone-marrow aplasia and parvovirus. *The Lancet*, 332(8340), p.21-22, 1983.

LANE, P.A.; BUCHANAN, G.R.; HUTTER, J.J.; AUSTIN, R.F.; BRITTON, H.A.; ROGERS; Z.R.; ECKMAN, J.R.; DEBAUN, M.R.; WANG, W.C.; MATHEW, P.; IDEN, S.; RECHT, M.; COHEN, J.D.; FRUGE, E.; EMBRY, L.; HSU, L.; MUELLER, B.U.; GOLDSBY, R.; QUINN, C.T.; MANN, M. *Sickle cell disease in children and adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and care paths and protocols for management of acute and chronic complications*. Sedona, Arizona (USA): Sickle Cell Disease Care Consortium; 2001.

LANE, P.A. *Sickle cell disease*. *Pediatric Clinical North American*, 73, p. 639-664, 1996.

LOBO, C.L.C.; BALLAS, S.K.; DOMINGOS, A.C.B.; MOURA, P.G.; NASCIMENTO, E.M.; CARDOSO, G.P.; CARVALHO, S.M.F. *Newborn screening program for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brasil*. *Pediatric Blood Cancer*, 61, p. 34-39, 2014.

LOBO, C.L.C; BUENO, L.M.; MOURA, P.; OGEDA, L.L.; CASTILHO, S.; CARVALHO, S.M.F. *Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil*. Rev Panam Salud Publica, 13(2/3), p.154-159, 2003.

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

LOGGETTO, S.R.; PELLEGRINI-BRAGA, J.A.; COSTA-CARVALHO, B.T.; SOLÉ, D. *Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme*. Revista Brasileira de Alergologia e Imunopatologia, 22, p.77-82, 1999.

MANIATIS, T.; FRITSCH, E.F.; LAUER, J; LAWN, R.M. *The molecular genetics of human hemoglobins*. Annual Review of Genetics, vol.14, p.145-78, 1980.

MANTADAKIS, E.; DON CAVENDER, J.R.N.; ROGERS, Z.R. *Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 21(6), p. 518-522, 1999.

MARTINS, P.R.J.; SOUZA, H.M.; SILVEIRA, T.B. *Morbimortalidade em doença falciforme*. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 32(5), p.378-383, 2010.

MAXWELL, K.; STREETLY, A.; BEVAN, D. *Experiences of hospital care and treatment seeking for pain from sickle cell disease: qualitative study*. BMJ, 318, p.1585-1590, 1999.

Mid-Atlantic Sickle Cell Disease Consortium Practice Guidelines Workgroup and Mid Atlantic Regional Human Genetics Network. *Sickle cell disease in children and adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and protocols for management of acute and chronic complications*. USA; 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. *Manual de condutas básicas na doença falciforme*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. *Manual de educação em saúde. Linha de cuidado em doença falciforme*. Volume 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

MUELLER, R.F.; YOUNG, I.D. Haemoglobin and the haemoglobinopathies In: \_\_\_\_\_. *Emery's elements of medical genetics*. 10a ed. Edingurgh, Churchill Livingstone, 1998.

NAOUM, P. C. *Eletroforese, técnicas e diagnósticos*. 2.ed. São Paulo: Editora Santos, 1999

NAOUM, P.C. *Hemoglobinopatias e talassemias*. Sarvier, p.171, São Paulo, 1997.

NAOUM, P.C.; NAOUM, F.A. *Doença das células falciformes*. 1ª ed. Savier, São Paulo, 2004.

OLIVEIRA, R. A. G; POLI NETO, A. *Anemias e Leucemias v.7* São Paulo: Ed.Roca, 2004.

PERIN, C; CERVO FILHO, E; BECKER, F. L; BALDISSEROTTO, F. M; RAMOS, G. Z; ANTONELLO, J. S; ALEXANDRE, C. O. P; CASTRO, E. C. *Anemia falciforme. Artigo para Disciplina de Genética e Evolução*. Porto Alegre-RS: Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, 2000.

PHAM, P.T.; PHAM, P.C.; WILKINSON, A.H.; LEW, S.Q. *Renal abnormalities in sickle cell disease*. *Kidney International*, 57, p.1-8, 2000.

PLATT, O.S. *Sickle cell anemia as an inflammatory disease*. *Journal of Clinical Investigation*, 106(3), p.337-338, 2000.

PLATT, O.S.; BRAMBILLA, D.J.; ROSSE, W.F. *Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death*. *New England Journal of Medicine*, 330, p. 1639-1644, 1994.

PLATT, O.S.; THORINGTON, B.D.; BRAMBILLA, D.J.; MILNER, P.F.; VINCHINSKY, E.; KINNEY, T.R. *Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors*. *New England Journal of Medicine*, 325:(1), p.11-16, 1991.

POWARS, D.R.; ELLIOT-MILLS, D.D.; CHAN, L.; NILAND, J.; HITI, A.L.; OPAS, L.M. *Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality*. *Annals of Internal Medicine*, 115, p.614-20, 19

QUINN, C.T.; ROGERS, Z.R.; MCCAIVIT, T.L. *Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease*. *Blood*, 115(17), p.3447–3452, 2010.

QUINN, C.T. *Sickle Cell Disease in Childhood From Newborn Screening Through Transition to Adult Medical Care*. *Pediatric Clinics North America*, vol.60, p.1363–1381, Elsevier, 2013.

RODRIGUES, D.O.W.; FERREIRA, M.C.B.; PEREIRA, P.M.; BUSTAMANTE, M.T.T.; CAMPOS, S.E.M.; OLIVEIRA, M.O. *Diagnóstico histórico da triagem neonatal para doença falciforme*. *Revista de Atenção Primária a Saúde, Juiz de Fora*, vol. 13, p. 34-45, 2010.

ROGERS, Z.R. *Priapism in sickle cell disease*. *Hematology Oncology Clinical North American*, 19, p. 917–928, 2005.

SABAA, N.; DE FRANCESCHI, L.; BONNIN, P. *Endothelin receptor antagonism prevents hypoxia-induced mortality and morbidity in a mouse model of sickle-cell disease*. *The Journal of Clinical Investigation*, 118, p.1924-1933, 2008.

SERJEANT, G.R.; CEULAER, C.D.; LETHBRIDGE, R. *The painful crisis of homozygous sickle cell disease: clinical features*. *British Journal of Haematology*, 87(3), p.586-91, 1994.

SERJEANT, G.R. *Sickle Cell Disease*. Oxford, Oxford Medical Publications, 3rd edition, p 301-325, 2001.

SHAFER, F.E.; LOREY, F.; CUNNINGHAM, G.C. *Newborn screening for sickle cell disease: 4 years of experience from California newborn screening program*. *Journal of Pediatrics Hematology Oncology*, 18(1), p. 36-41, 1996.

SHARPSTEEN JR, J.R.; POWARS, D.; JOHNSON, C. *Multisystem damage associated with tricorporal priapism in sickle cell disease*. American Journal of Medicine, 94, p.289, 1993.

SILLA, L.M.R. *Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil*. Journal of Pediatrics, 75 (3), p.145, 1999.

SOUZA, C.F.M; SCHWARTZ, I.V.; GIUGLIANI, R. *Triagem neonatal de distúrbios metabólicos*. Ciência & Saúde Coletiva, 7(1), p.129-137, 2002.

STEDMAN Dicionário médico (Ed) 25a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996

STEINBERG, M.H.; FORGET, B.G.; HIGGS, D.R.; NAGEL, R.L. *Disorders of Hemoglobin*. Genetics, pathophysiology and clinical management. Cambridge: Cambridge University, p. 1268, 2011.

TELFER, P.; COEN, P.; CHAKRAVORTY, S. *Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London*. Haematologica, 92(7), p. 905–912, 2007.

The Management of Sickle Cell Disease. NIH Publication, 4<sup>th</sup> edition, p.123, 2004.

THOMPSON, M.W.; MCINNES, R.R.; WILLARD, H.F. Genética Médica, 1991.

THOMPSON, M.W.; MCINNES, R.R.; WILLARD, H.F. Thompson & Thompson Genética Médica. 5a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993.

VAAMOND, C.A.; OSTER, J.R.; STRAUSS, J. *The kidney in sickle cell disease*. In: The Kidney in Systemic Disease (ed. W. N. Suki and G. Eknoyan), p. 159-195. 2nd edition, John Wiley and Sons, NY.

VICHINSKY, E.P.; NEUMAYR, L.D.; EARLES, A.N. *Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease*. New England Journal of Medicine, 342, p.1855-1865, 2000. [Erratum, N Engl J Med 2000;343:824.]

VICHINSKY, E.P.; HURST, D.; EARLES, A.; KLEMAN, K.; LUBIN, B. *Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality*. Pediatrics, 81(6), p.749-755, 1988.

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

WANG, W.C.; WARE, R.E.; MILLER, S.T.; IYER, R.V.; CASELLA, J.F.; MINNITI, C.P.; RANA, S.; THORNBURG, C.D.; ROGERS, Z.R.; KALPATTHI, R.V.; BARREDO, J.C.; BROWN, R.C.; SARNAIK, S.A.; HOWARD, T.H.; WYNN, L.W.; KUTLAR, A.; ARMSTRONG, F.D.; FILES, B.A.; GOLDSMITH, J.C.; WACLAWIW, M.A.; HUANG, X.; THOMPSON, B.W. *Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial*. Lancet, 377, p. 1663-1672, 2011.

WILIMAS, J.A.; FLYNN, P.M.; HARRIS, S. *A randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease*. New England Journal of Medicine, 329(7), p.472-476, 1993.

WILKINS, B.S. *The spleen*. British Journal of Haematology, 117, p.265-274, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Sickle-cell anaemia*. In: Fifty-Ninth World Health Assembly Geneva: WHO; 2006.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.B.; PASQUINI, R. *Hematologia: fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu; 2004, p. 285-295.

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, 29(3), p. 207-214, 2007.

ZIMMERMAN, A.S.; MORTIER, N.A.; SCHULTZ, W.H.; PICKENS, C.V.; HOWARD, T.A.; WARE, R.E. *Increased glomerular filtration rate as an early marker of sickle*

*nephropathy in young children with sickle cell anemia (abst.)*. Pediatric Blood & Cancer. 2004;42(6):495 Suppl: Am Soc Pediatr Hematol/Oncol, 17th, Annual Meeting Abstracts.

## **I. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO**

Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

### **Information for authors**

#### **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**

Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy

The **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, ISSN 1516 8484, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Associazione Italo-Brasileira di Ematologia and Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so.

The responsibility for opinions expressed in articles is solely of the authors.

Manuscripts should not be submitted simultaneously to more than one journal. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Reproduction, in full or partial, translated into other languages requires prior permission of the editors.

The journal publishes the following sessions: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors. All manuscripts must be submitted in English.

## **PREPARATION OF THE MANUSCRIPT**

### **General information**

For any manuscript to be evaluated, it must be accompanied by the following documentation:

- **Conflict of interest:** Situations that may improperly influence the development or the conclusions of the work such as participation in drug- or equipment-producing companies cited or used in the work, as well as competitors of these companies should be mentioned. Financial assistance, payments received for consultancies, relationships related to employment, etc. are also considered sources of conflict.
- Approval of the study by a Research Ethics Committee recognized by the National Research Ethics Committee (CONEP);
- Articles that deal with clinical research involving human beings must include a statement in the Methods Section that all study participants signed an informed consent form. Authors should also confirm that the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration as revised in 2008;
- For works involving animal experimentation, the authors should confirm in the Methods Section that the study followed the rules contained in the Ethical Code for Animal Experimentation of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [WHO Chronicle 1985; 39 (2): 51-6] and the principles of the Brazilian College of Animal experimentation - COBEA ([www.cobea.org.br](http://www.cobea.org.br)). Authors must complete the Declaration - Statement of Human and Animal Rights. All randomized controlled trials and clinical trials submitted for publication must be registered in a clinical trials database. This is a guideline of the International Clinical Trial Registry Platform (ICTPR) of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The instructions for the registry are available at <http://www.icmje.org/clintrialup.htm> and registration can be attained in the Clinical Trials Database of the National Library of Medicine available at <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

### **Technical requirements**

1. **Article identification:** a) A concise however informative title; b) Complete names of authors without abbreviations and their institutions; c) Department and official name of the institution(s) to which the work should be attributed; d) Name, full address including telephone and e-mail of corresponding author; e) financial support (if any).
2. **Abstract and keywords:** Abstract in English of not more than 250 words. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For

the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. Specify up to five keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine available at: <http://www.sgponline.com.br/rbhh/sgp/naveg/mesh.asp>. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary.

3. **Manuscript content:** **a) Original Article:** Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references; **b) Special Article:** With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance; **C) Review Articles:** narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references; **d) Update in the Specialty:** on a theme, method, treatment, etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles; **e) Case Report:** should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references; **f) Letters to the Editor:** a maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations; **g) Images in Clinical Hematology:** Maximum 100 words, two images, three authors and three references; **h) Scientific comments:** will only be accepted by invitation of the editors.

4. **Acknowledgements:** Should be addressed to collaborators who deserve recognition, but whose participation does not justify their inclusion as an author such as technical assistants, as well as financial support received.

5. **References:** References should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following

the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al.

### **Examples of references: Printed documents**

- **Journals:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.
- **Books:** Chalmers J. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd Editorial Offices; 1997. 249 p.
- **Book chapters:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Céligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. *Non-Hodgkin's Lymphomas*. Paris: Éditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
- **Annals:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak N. Prevalência de testes sorológicos relacionados à hepatites B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: 19º Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 26º Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. *Anais*. p.103.
- **Theses:** Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p.

### **Electronic documents**

- **Articles in Periodicals:** Almeida ID, Coitinho AS, Juckowsky CA, Schmalfluss T, Balsan AM, Röhsig LM. Controle de esterilidade de produtos de células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet] 2010 [cited 2010 Jun 10]; 32(1):23-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop03010.pdf>
- **Books:** Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations*. 3rd ed. [Internet]. Boston: Butterworths; 1990. [cited 2010 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm>

- **Illustrations and photos:** Must have a resolution of at least 1000 dpi. Color figures should be in CMYK and will be published in color only if essential and must be in TIFF, JPEG or CDR format. Do not send the figures within the text.
- **Tables:** should be numbered consecutively using Arabic numerals and cited in the text in numerical order. If the table requires special symbols, it should be sent as a high resolution image (1000 dpi) in TIFF or JPG format.

## **SUBMISSION**

The submission of the manuscript must be via the website of the Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, (Journal of Hematology and Hemotherapy) [www.rbhh.org](http://www.rbhh.org). A copyright transfer form (available on the website) must be completed and signed by all authors and sent to the editorial office e-mail [brazilbloodjournal@yahoo.com.br](mailto:brazilbloodjournal@yahoo.com.br).

When a manuscript is accepted for publication, the author(s) will be requested to complete a conflict of interest form which must be sent to the editorial office. It is the responsibility of authors to obtain written permission to reproduce any previously published data included in the manuscript.

The editors can publish papers that do not exactly follow the instructions after careful evaluation always taking into account the interests of the readership.

### **Correspondence address:**

Fernando Ferreira Costa  
Editor in Chief  
Rua Carlos Chagas, 480  
Campinas, SP, Brazil  
CEP: 13083-970

## **II. ARTIGO CIENTÍFICO:**

**TRIAGEM NEONATAL PARA HEMOGLOBINOPATIAS: RESULTADOS EM TRÊS ANOS DE UMA COORTE A PARTIR DO DIAGNÓSTICO PELO TESTE DO PEZINHO EM SERGIPE**

**NEONATAL SCREENING TEST FOR HEMOGLOBINOPATHIES: RESULTS OF A COHORT WITH THREE YEARS FROM THE DIAGNOSIS IN SERGIPE-BRAZIL**

**Autores:**

**Gardênia Morais França**

Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

**Joiciane Bárbara da Silva**

Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

**Rosana Cipolotti**

Professora Associada do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

Não há conflito de interesses neste artigo.

**Instituição:**

Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Endereço: Rua Claudio Batista S/Nº Sanatório - CEP: 49.060-100

**Correspondência:**

Gardênia Morais França: Rua Rosalina, nº 80, Edifício Pacífico, Apto. 1402, Bairro Farolândia, CEP 49030-150 - Aracaju-SE, Brasil. Telefone: (79) 99293877.  
gal\_morais@hotmail.com

## **RESUMO**

**OBJETIVO:** avaliar apresentação clínica, sintomatologia e perfil de morbidade de indivíduos diagnosticados precocemente para doença falciforme pela triagem neonatal.

**MÉTODOS:** estudo de coorte envolvendo os recém-nascidos em Sergipe de outubro de 2011 a outubro de 2014 que apresentaram teste do pezinho alterado para hemoglobinopatia. O laboratório convocou os responsáveis a comparecer ao Ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Os casos de formas homozigóticas ou duplo-heterozigóticas eram encaminhados para realização do exame confirmatório, a eletroforese de hemoglobina, e para seguimento no serviço.

**RESULTADOS:** foram estudadas 56 crianças com diagnóstico de doença falciforme pelo programa de triagem neonatal. A idade das crianças variou de 2 a 36 meses, sendo a média de 18 meses ( $DP \pm 9,6$ ); 60,7% eram portadores de Hemoglobina SS. Quanto as variáveis clínicas, foi observado que 96,15% da amostra fazia uso de ácido fólico e 88,46% fazia uso de penicilina profilática. Dois óbitos foram registrados, ambos causados por crise de sequestro esplênico. O evento mais frequente foi infecção de via aérea com 28,57% dos casos. Complicações típicas da doença falciforme como a crise hemolítica, episódio doloroso e síndrome mão pé, corresponderam a 8,93%, 7,14% e 3,57% dos casos, respectivamente.

**CONCLUSÃO:** foram identificados pacientes com sintomas frequentes e de instalação precoce. O esclarecimento dos cuidadores anteriormente ao surgimento dos primeiros sintomas, além da utilização de antibioticoterapia profilática, podem ter contribuído para redução da ocorrência de complicações agudas associadas a mortalidade precoce.

**PALAVRAS-CHAVES:** Doença Falciforme; Morbimortalidade; Triagem Neonatal

**ABSTRACT:**

**OBJECTIVE:** To evaluate clinical presentation, symptoms and morbidity profile of individuals diagnosed early for sickle cell disease by newborn screening.

**METHODS:** A cohort study of newborns in Sergipe State in October 2011 to October 2014 that showed that newborn screening for hemoglobinopathies changed. The laboratory called on leaders to attend the Clinic of Hematology University Hospital Pediatric the Federal University of Sergipe. The cases of homozygous or heterozygous double - forms were sent for confirmatory tests, hemoglobin electrophoresis, and for the tracking service.

**RESULTS:** Were studied 56 children with sickle cell disease by neonatal screening program. The children's ages ranged from 2 to 36 months, with an average of 18 months ( $SD \pm 9.6$ ); 60.7 % patients had hemoglobin SS. The clinical variables, it was observed that 96.15 % of the sample made use of folic acid and 88.46 % made use of prophylactic penicillin. Two deaths were recorded, both caused by splenic sequestration crisis. The most common event was airway infection with 28.57 % of cases. Typical complications of sickle cell disease such as hemolytic crisis, painful episode and hand foot syndrome, accounted for 8.93 %, 7.14 % and 3.57 % of cases, respectively.

**CONCLUSION:** Patients were identified with common symptoms and early onset. Clarification of caregivers prior to the appearance of the first symptoms, besides the use of prophylactic antibiotics, may have contributed to reducing the occurrence of acute complications associated with early mortality.

**KEYWORDS:** SICKLE CELL DISEASE; MORBIDITY AND MORTALITY; NEWBORN SCREENING

## INTRODUÇÃO

Os testes de triagem neonatal são utilizados no rastreamento de doenças que cursam com elevada morbimortalidade mas que raramente apresentam sinais clínicos ao nascimento, o que confere papel fundamental ao diagnóstico precoce [1]. Quando diagnosticadas em fase pré-clínica essas doenças podem ter sua evolução natural modificada através da introdução precoce do tratamento e de cuidados em saúde [2]. Hemoglobinopatias são o grupo de doenças hereditárias mais frequente no Brasil [3,4], para as quais virtualmente inexistem possibilidades concretas de cura. A incorporação das hemoglobinopatias ao Teste de Triagem Neonatal (“Teste do Pezinho” fase 2) permite a identificação precoce dos portadores das formas homocigóticas ou duplo-heterocigóticas, possibilitando a instituição de medidas para redução de danos.

No Brasil, existem cerca de 25 a 30 mil portadores de doença falciforme [5] e segundo dados do Programa de Triagem Neonatal (2009) surgem anualmente 3500 casos novos, que correspondem ao nascimento de uma criança com doença falciforme para cada 1000 nascidos vivos, além de 200 mil portadores de traço falciforme. Estes dados permitem tratar a doença falciforme como problema de saúde pública no Brasil [6].

Mais de duas décadas após a disponibilização gratuita e universal do Teste do Pezinho fase 1 para os recém-nascidos de Sergipe, em 11 de outubro de 2011 foi implantada neste estado a fase 2, com a inclusão da triagem para hemoglobinopatias. O exame é realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, onde também é realizada a orientação aos familiares dos heterocigotos e o acompanhamento dos homocigotos e duplo-heterocigotos.

Os objetivos deste estudo foram avaliar apresentação clínica, sintomatologia e perfil de morbidade de uma coorte de indivíduos diagnosticados precocemente com doença falciforme pela triagem neonatal.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo consiste numa coorte retrospectiva envolvendo todos os recém-nascidos no estado de Sergipe a partir de 11 de outubro de 2011 que apresentaram teste do pezinho alterado para hemoglobinopatia. Os dados foram coletados através da revisão de prontuário médico até 11 de outubro de 2014. O laboratório convocou os responsáveis a comparecer ao Ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Casos de heterozigotos foram abordados através de orientação sistematizada aos familiares. Os casos de formas homozigóticas ou duplo-heterozigóticas foram encaminhados para realização do exame confirmatório, a eletroforese de hemoglobina, e para seguimento no serviço. Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (Nº CAAE: 28224914.0.0000.5546) e aprovado pelo mesmo em 14/05/2014. Os dados foram obtidos com consentimento expresso através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos pais e/ou responsáveis.

Foram avaliadas as queixas referidas na anamnese; os achados ao exame clínico; os exames complementares (teste do pezinho, eletroforese de hemoglobina, hemograma e bioquímica); variáveis demográficas como sexo, idade (meses) e procedência (capital ou interior do estado de Sergipe); variáveis clínicas como tipo de hemoglobinopatia (FS, FSC, FSD ou FSA<sub>2</sub>), uso de ácido fólico e/ou penicilina oral profilática, ocorrência de qualquer evento clínico, uso de opióide para crises dolorosas, necessidade de atendimento em pronto socorro, de internamento (e duração média) e de transfusão de hemácias.

Os dados foram analisados através do Programa Epi info versão 7.1.3.0, sendo utilizadas as médias e desvios-padrão para variáveis quantitativas e distribuição de frequência para variáveis proporcionais. As comparações entre médias foram feitas pelo teste ANOVA e entre as proporções pelo Qui-quadrado. Foram consideradas significativas as diferenças superiores a 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Foram estudadas 56 crianças com diagnóstico de doença falciforme pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal entre 11 de outubro de 2011 e 11 de outubro de 2014. Quanto ao perfil epidemiológico, observou-se que a idade das crianças variou de 2 a 36 meses, sendo a média de 18 meses ( $DP \pm 9,6$ ) e mediana de 9 meses; a proporção entre os sexos foi igualitária; 60,7% eram portadores de Hemoglobina SS e 57,14% residiam no interior do estado. Quanto as variáveis clínicas, foi observado que 96,15% da amostra fazia uso de ácido fólico e 88,46% fazia uso de penicilina profilática. Apenas 1 (1,78%) paciente necessitou fazer uso de opióide alguma vez na vida; 42 pacientes (75%) apresentaram algum evento clínico e destes, 38,1% necessitaram buscar atendimento em pronto socorro; 27,7% necessitaram de internação e 21,82% necessitaram de transfusão de hemácias alguma vez na vida (Tabela 1). Com base na coleta de dados desse estudo e em dados do SINASC/DATASUS, foi estimado que a incidência de doença falciforme no estado de Sergipe é de 1:1850 nascidos vivos.

Quanto ao perfil laboratorial, obtido ambulatorialmente, foi observado que a média do valor da hemoglobina (em g/dl) foi de  $8,87 \pm 1,86$  com mediana de 9,1 e intervalos variando de 5,4 a 14,2. A saturação de oxigênio (%) média foi de  $94,69 \pm 4,74$ . (Tabela 2)

O intervalo de ocorrência do primeiro evento variou de 2 a 24 meses com a média de idade de 8,8 meses; 38,1% necessitaram de atendimento em pronto socorro, 26,83% do total necessitaram de internamento. A duração média de internação foi de  $2,57 \pm 0,95$  dias; 19,51% necessitaram de transfusão de hemácias. O evento mais frequente foi infecção de via aérea com 28,57% de todos os casos. Complicações típicas da doença falciforme como a crise hemolítica, episódio doloroso e síndrome mão pé, corresponderam a 8,93%, 7,14% e 3,57% dos casos, respectivamente. 25% dos pacientes até o fim do estudo não apresentaram qualquer evento clínico. (Tabelas 3 e 4)

Não houve significância estatística na comparação entre características referentes à primeira intercorrência (atendimento em pronto socorro e internação hospitalar) em relação a variáveis demográficas como sexo e procedência. (Tabela 5)

Houve evidência de relação entre o valor da hemoglobina que teve o valor médio de  $7,45 (\pm 1,57)$  g/dl e a necessidade de internação ( $p = 0,01$ ) no primeiro evento clínico

e entre a hemoglobina com valor médio de 7,11( $\pm$ 1,56) g/dl e necessidade de transfusão de hemácias ( $p = 0,005$ ) também no primeiro evento clínico. Não houve relação estatística entre a idade e a necessidade de internação ou transfusão no primeiro evento clínico. Houve significância estatística entre o valor da saturação de oxigênio e a necessidade de transfusão no primeiro evento clínico ( $p= 0,05$ ). (Tabela 6)

A tabela 7 mostra a distribuição das frequências dos eventos clínicos de acordo com o tipo de hemoglobina (SS ou outras que compreendem os tipos SC, SD, A<sub>2</sub>). Durante o período de acompanhamento, dois óbitos foram registrados, ambos causados por crise de sequestro esplênico, o primeiro em uma criança com anemia falciforme com 30 meses de idade e o outro em um paciente portador de hemoglobinopatia FSA<sub>2</sub> com 13 meses de idade. Uma criança com hemoglobinopatia SC apresentou um episódio de síndrome torácica aguda aos 15 meses.

Dentre os eventos clínicos foram avaliados a infecção de via aérea, que compreendia infecções de via aérea superior e inferior; ocorrência apenas de febre; crise hemolítica; episódios dolorosos, que poderiam ser de qualquer tipo e que não atendiam os critérios para síndrome mão pé; diarreia aguda; constipação; infecção cutânea, que compreendia impetigo e celulite; infecção do trato urinário; sequestro esplênico; síndrome torácica aguda; doença exantemática; necessidade de esplenectomia e/ou herniorrafia. A infecção de via aérea foi o evento mais frequente, acometendo 46,42% do total de crianças. A presença de episódios dolorosos foi o segundo evento mais frequente correspondendo a 22,07% do total de casos, sendo 11 casos em crianças com anemia falciforme (FS) e 6 em crianças com outras hemoglobinopatias. A síndrome mão pé ocorreu em 7 crianças, todas com anemia falciforme, correspondendo a 9,74% do total de casos.

## DISCUSSÃO

A Doença Falciforme é uma doença inflamatória crônica permeada de episódios agudos [7]. Crianças portadoras de anemia falciforme têm alto risco de morte antes dos cinco anos de idade [8]. As manifestações clínicas alteram a qualidade de vida do doente, acarretando dificuldades em seu cotidiano (trabalho, estudo e lazer), além de repercussões psicológicas como a baixa autoestima [9].

Em meio a tudo isso, existem evidências de que o rastreamento neonatal e seu diagnóstico precoce possibilita a educação em saúde para os pais, propiciando a introdução da profilaxia e terapêutica necessárias que resultam na queda de forma importante da morbidade e da mortalidade nos primeiros cinco anos de vida, além de aumentar a qualidade de vida desses pacientes [10].

Por tratar-se de coorte retrospectiva, a coleta de dados esteve sujeita ao registro em prontuário das variáveis analisadas. Isto explica o fato de para algumas variáveis não termos exposto dados compatíveis com o número total de sujeitos da pesquisa (n=56).

A aplicação de medidas como uso profilático de penicilina a partir do 2-4 meses de vida e os cuidados médicos abrangentes durante os primeiros anos de vida reduziram a taxa de mortalidade para menos de 3% [11]. Neste trabalho 96% das crianças faziam uso profilático de ácido fólico e 88,4% de penicilina oral a partir do terceiro mês de idade.

A maior mortalidade desta doença ocorre no primeiro ano de vida, entretanto há raridade do início dos sintomas até o 4º mês, devido à persistência de níveis elevados de Hemoglobina F até este período, sendo, portanto os meses subsequentes um período de grande risco [12]. No presente estudo a média idade do primeiro evento clínico foi de 8,8 meses o que condiz com o exposto por Beutler em 1995 [12].

As infecções são as complicações mais frequentes em pacientes falcêmicos [13] e constituem importante causa de morbimortalidade, sendo a principal causa de hospitalização [14]. A infecção de via aérea (28,5%) foi o evento clínico mais frequente na primeira intercorrência dos pacientes desse estudo, o que condiz com o estudo de Silva-Filho (2012), que destaca as infecções como o evento mais prevalente na faixa etária de 0 a 3 anos (88,5%).

Num estudo brasileiro [16], foi observado que a mediana de tempo de permanência hospitalar nos pacientes falcêmicos foi de 5,0 dias na Bahia, de 5,0 dias no Rio de Janeiro e de 4,0 dias em São Paulo, o que contrasta com os valores encontrados neste estudo que foi de 2,5 dias.

A sequestração esplênica é uma das complicações potencialmente fatais da doença falciforme [17]. Geralmente ocorre entre 1 e 4 anos de idade, frequentemente desenvolve sem sinais de aviso e foi considerada umas das principais causas de morte em estudos anteriores [19, 20], depois da síndrome torácica aguda e da septicemia. No presente estudo houve dois óbitos, ambos por sequestração esplênica; um caso de síndrome torácica aguda com evolução favorável e nenhum caso de septicemia

Apesar da impossibilidade até o presente momento de estimar a redução de morbimortalidade desse estudo, acredita-se ser possível reduzi-la através da intervenção precoce. Por isso, é importante que os pais e os profissionais de saúde saibam detectar esplenomegalia e sinais e sintomas de anemia aguda severa com o intuito de prevenir a morte [21]. É indispensável que seja ensinado aos pais como palpar o baço do filho com anemia falciforme e encorajá-los a fazer isso regularmente [17]. Na revisão de literatura foram encontrados várias artigos destacando a necessidade do diagnóstico precoce [10, 22, 16, 18, 23], entre eles um estudo já de 1988 [23], comparou a sobrevivência de pacientes diagnosticados no período neonatal e aqueles diagnosticados após 3 meses de idade e acompanhados por 9,4 anos, cuja taxa de mortalidade foi de apenas 1,8% no primeiro grupo e de 8% no segundo, evidenciando a importância da triagem neonatal.

Estudo anterior [22] sugeriu que o doente falciforme no Brasil falece precocemente, pois em sua amostra estudada apenas 8,7% dos pacientes eram maiores de 40 anos. Entretanto, a maior prevalência (31%) de menores de 10 anos encontradas nesse mesmo estudo, pode ser reflexo do diagnóstico neonatal precoce e das subsequentes medidas de prevenção de saúde proporcionadas a essas crianças, com reflexos positivos sobre a morbimortalidade e o aumento da expectativa de vida [23].

Apesar de a estrutura molecular da hemoglobina ser conhecida há mais de 50 anos, as hemoglobinopatias ainda contam com opções terapêuticas limitadas, baseando-se na prevenção de eventos clínicos e no tratamento de suas complicações. Assim, o reconhecimento precoce do diagnóstico e das potenciais manifestações

clínicas é, atualmente, uma das poucas formas de abordagem desse grupo heterogêneo de anemias congênitas.

## **CONCLUSÃO**

Foram identificados, através de teste de triagem neonatal para hemoglobinopatias, pacientes com sintomas frequentes e de instalação precoce.

O esclarecimento dos cuidadores anteriormente ao surgimento dos primeiros sintomas, além da utilização regular de antibioticoterapia profilática, podem ter contribuído para redução da ocorrência de complicações agudas associadas a mortalidade precoce.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carvalho MDB, Pelloso SM, Higarashi IH, Luz GS. Neonatal screening program coverage in Maringá (PR), 2001 to 2006. *Acta Paulista de Enfermagem*, São Paulo, 2008;21(1): 89-93.
2. Souza CFM, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2002;7(1):129-137.
3. Bandeira FMGC, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM, Marques NM. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. *J Pediatr (Rio de Janeiro)*, 1999;75(3):167-71.
4. Compri MB, Polimeno NC, Stella MB, Ramalho A.S. Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. *Rev Saúde Pública*, 1996;30(2):187-95.
5. Cançado RD, Jesus JA. Doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):203-6.
6. Simões BP, Pieroni F, Barros GMN, Machado CL, Cançado RD, Salvino MA et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: Comitê de hemoglobinopatias. In: *Journal of hematology and hemotherapy*, 2010;32(7):46-53.
7. Serjeant GR, Ceulaer CD, Lethbridge R. The painful crisis of homozygous sickle cell disease: clinical features. *British Journal of Haematology*, 1994;87(3):586-91.
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Sickle-cell anaemia. In: *Fifty-Ninth World Health Assembly Geneva: WHO; 2006*
9. Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Panam Salud Publica*, 2003;13(2/3):154-159.
10. Ferraz ST. Acompanhamento clínico de crianças portadoras de anemia falciforme em serviços de atenção primária em saúde. *Rev Med de Minas Gerais*, 2012;22(3):315-20.
11. Gaston MH, Verter JJ, Woods G. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. *New England Journal of Medicine*, 1986; 314:1593-9.
12. Beutler E. The sickle cell diseases and related disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS. (Ed) 5a ed. McGraw-Hill, 1995.

13. Gómez-chiari M, Puigbert JT, Aramburu JO. Drepanocitosis: experiência de um centro. *An Pediatr*, 2003, 58:95-9.
14. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 1997;337(11):762.
15. Silva Filho IL, Ribeiro GS, Moura PG, Vechi ML, Cavalcante AC, Andrada-Serpa MJ. Manifestações clínicas agudas na primeira e segunda infâncias e características moleculares da doença falciforme em um grupo de crianças do Rio de Janeiro. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2012;34(3):196-201.
16. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Revista de saúde publica*, 2005;39(6):943- 9.
17. Cope A, Darbyshire PJ. Sickle cell disease, update on management. *Pediatrics and child health*, Elsevier 2013; 23(11):480 – 5.
18. Silva RBP, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. *Rev. Saúde Pública*, 1993; **27**: 54-8.
19. Lobo CLC, Ballas SK, Domingos ACB, Moura PG, Nascimento EM, Cardoso GP *et al.* Newborn screening program for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brasil. *Pediatric Blood Cancer*, 2014; 61:34-9.
20. Quinn, C.T.; Rogers, Z.R.; Mccavit, T.L. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*, 2010; 115(17):3447–52.
21. Quinn, C.T. Sickle Cell Disease in Childhood From Newborn Screening Through Transition to Adult Medical Care. *Pediatric Clinics North America*, Elsevier 2013; 60:1363–81.
22. Martins, P.R.J.; Souza, H.M.; Silveira, T.B. Morbimortalidade em doença falciforme. *Rev Bras de Hematol e Hemoter*, 2010; 32(5):378-83.
23. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics* 1988;81(6):749

**Tabela 1** – Distribuição dos pacientes portadores de hemoglobinopatias diagnosticados por triagem neonatal segundo variáveis demográficas e clínicas.

		n = 56 (%)
<b>Procedência</b>		
Capital		21 (37,5)
Interior		32 (57,14)
Não informado		3 (5,35)
<b>Hemoglobinopatias</b>		
FS		34 (60,71)
FSC		16 (28,57)
FSD		5 (8,92)
FSA2		1 (1,78)
<b>Ácido Fólico</b>		
Sim		50 (89,28)
Não		2 (3,57)
Não informado		4 (7,14)
<b>Penicilina profilática</b>		
Sim		46 (82,14)
Não		6 (10,71)
Não informado		4 (7,14)
<b>Opióide</b>		
Sim		1 (1,78)
Não		51 (91,07)
Não informado		4 (7,14)
<b>Evento</b>		
Sim		42 (75)
Não		14 (25)
<b>Atendimento em Pronto Socorro</b>		
Sim		16 (38,1)
Não		40 (61,9)
<b>Internação</b>		
Sim		15 (26,78)
Não		40 (71,42)
Não informado		1 (1,78)
<b>Transfusão de hemácias</b>		
Sim		12 (21,42)
Não		43 (76,78)
Não informado		1 (1,78)
<b>Óbitos</b>		
		2 (3,57)

**Tabela 2** - Distribuição das variáveis laboratoriais (média, desvio padrão, mediana e intervalos) de pacientes portadores de hemoglobinopatias diagnosticados por triagem neonatal.

	Média (Desvio Padrão)	Mediana (Intervalos)
Hemoglobina (g/dL)	8,87 ( $\pm 1,86$ )	9,1 (5,4 – 14,2)
Glóbulos brancos (mm <sup>3</sup> /dL)	11762 ( $\pm 7246$ )	9550 (2920 - 40970)
Plaquetas (mm <sup>3</sup> /dL)	394729 ( $\pm 123860$ )	384000 (113000 - 727000)
Desidrogenase láctica (UI/l)	867 ( $\pm 534,48$ )	761,5 (269 - 1963)
Bilirrubina indireta (mg/dL)	1,52 ( $\pm 1,45$ )	0,95 (0,1 – 4,2)
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,53 ( $\pm 0,22$ )	0,6 (0,14 – 0,93)
Hemoglobina Fetal (%)	52,26 ( $\pm 28,25$ )	62,8 (3,2 - 83)
Saturação de O <sub>2</sub> (%)	94,69 ( $\pm 4,74$ )	96 (79 - 99)

**Tabela 3** – Distribuição dos diagnósticos no primeiro evento clínico de pacientes com hemoglobinopatias diagnosticados pela triagem neonatal.

	n= 56(%)
Infecção de via aérea	16 (28,57)
Febre	9 (16,07)
Crise hemolítica	5 (8,93)
Episódio doloroso	4 (7,14)
Síndrome mão pé	2 (3,57)
Diarreia aguda	2 (3,57)
Constipação	2 (3,57)
Infecção cutânea	1 (1,79)
Infecção do trato urinário	1 (1,79)
<b>Sem eventos clínicos</b>	<b>14 (25)</b>

**Tabela 4** – Características da primeira intercorrência clínica de pacientes com hemoglobinopatias diagnosticados pela triagem neonatal.

---

	n=42 (%)
<b>Média de idade (meses)</b>	8,8 ± 4,7
<b>Necessidade de atendimento em Pronto Socorro</b>	
Sim	16 (38,10)
Não	26 (61,9)
<b>Necessidade de Internação</b>	
Sim	11 (26,83)
Não	30 (73,17)
<b>Duração média de internação (dias)</b>	2,57 ± 0,95
<b>Necessidade de transfusão de hemácias</b>	
Sim	8 (19,51)
Não	33 (80,49)

---

**Tabela 5** – Comparação entre características referentes à primeira intercorrência (atendimento em pronto socorro e internação hospitalar) em relação a variáveis demográficas em pacientes portadores de hemoglobinopatias diagnosticados por triagem neonatal.

	Necessidade de atendimento em Pronto Socorro		P	Necessidade de internação		P
	Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)	
<b>Sexo</b>						
Masculino	8(42,11)	11(57,89)	0,86	6 (40)	21 (52,50)	0,60
Feminino	8(34,78)	15(65,22)		9 (60)	19 (47,50)	
<b>Procedência</b>						
Interior	7(43,75)	16(61,54)	0,42	7(46,67)	24(64,86)	0,36
Aracaju	9(56,25)	10 (38,46)		8(53,33)	13(35,14)	

**Tabela 6** – Características referentes às intercorrências clínicas em relação a idade e dados laboratoriais em pacientes com hemoglobinopatias diagnosticados por triagem neonatal.

	Idade do 1º evento clínico (meses)		Hemoglobina (g/dl)		Glóbulos Brancos (mm <sup>3</sup> /dL)		Plaquetas (mm <sup>3</sup> /dL)		Desidrogenase láctica (UI/l)		Saturação de O <sub>2</sub> (%)	
	Média (desvio padrão)	p	Média (desvio padrão)	p	Média (desvio padrão)	p	Média (desvio padrão)	p	Média (desvio padrão)	p	Média (desvio padrão)	p
<b>Internação no 1º evento clínico</b>	8,27 (±2,76)	0,6	7,45(±1,57)	<b>0,01</b>	15126(±8003 )	0,20	372000(±77265 )	0,82	1139(±724)	0,4	92,4(±5,5)	0,14
Sim	9 (±5,44)	7	9,04(±1,7)				381500(±12324 )		792(±475)		95,3(±3,69)	
Não					11420(±7640 )		8)					
<b>Internação alguma vez na vida</b>	9,46 (±4,21)	0,5	9,03(±2,15)	0,69	10432(±3127 )	0,41	344533(±88647 )	0,06	944(±897)	0,78	95,8(±3,76)	0,32
Sim	8,51 (± 5,06)	6	8,8(±1,77)				416875(±13387 )		833(±394)		94,1(±5,11)	
Não					12344(±8424 )		2)					
<b>Transfusão no 1º evento clínico</b>	8,25 (±2,81)	0,7	7,11(±1,56)	<b>0,005</b>	15471(±8994 )	0,21	378250(±86326 )	0,98	1139(±724)	0,4	91,2(±5,61)	<b>0,05</b>
Sim	8,93 (±5,24)	2	9,02(±1,65)				379200(±11924 )		792(±475)		95,3(±3,63)	
Não					11575(±7409 )		4)					
<b>Transfusão alguma vez na vida</b>	10,22 (±4,17)	0,3	9,07(±2,31)	0,69	9790(±1990)	0,33	360909(±88795)	0,32	944(±897)	0,78	95,1(±4,56)	0,74
Sim	8,42 (±4,93)	2	8,81(±1,76)		12310(±8066 )		403833(±13359 )		833(±394)		94,4(±4,89)	
Não							5)					

**Tabela 7** - Distribuição dos principais eventos clínicos em relação ao tipo de hemoglobinopatia em pacientes diagnosticados por triagem neonatal.

Evento	Nº de pacientes n (%)	p
<b>Infecção de via aérea</b>		
Hb SS	18/34 (52,94)	0,34
Outras*	8/22 (36,36)	
<b>Febre</b>		
Hb SS	10/34 (29,41)	0,75
Outras*	5/22 (22,73)	
<b>Crise hemolítica</b>		
Hb SS	4/34 (11,76)	1,0
Outras*	3/22 (13,64)	
<b>Episódios dolorosos</b>		
Hb SS	11/34 (32,35)	0,91
Outras*	6/22 (27,27)	
<b>Síndrome mão pé</b>		
Hb SS	7/34 (20,59)	0,034
Outras*	0/22	
<b>Diarreia aguda</b>		
Hb SS	2/34 (5,88)	0,37
Outras*	3/22 (13,64)	
<b>Constipação</b>		
Hb SS	3/34 (8,82)	0,27
Outras*	0/22	
<b>Infecção cutânea</b>		
Hb SS	4/34 (11,76)	1,0
Outras*	2/22 (9,09)	
<b>Infecção do trato urinário</b>		
Hb SS	2/34 (5,88)	0,51
Outras*	0/22	
<b>Sequestro esplênico</b>		
Hb SS	1/34 (2,94)	1,0
Outras*	1/22 (4,55)	
<b>Síndrome torácica aguda</b>		
Hb SS	0/34	0,39
Outras*	1/22 (4,55)	
<b>Herniorrafia</b>		
Hb SS	0/34	0,39
Outras*	1/22 (4,55)	
<b>Esplenectomia</b>		
Hb SS	1/34 (2,94)	1,0
Outras*	0/22	
<b>Doença exantemática</b>		
Hb SS	1/34 (2,94)	1,0
Outras*	1/22 (4,55)	

**Sem eventos clínicos**

Hb SS	6/34 (17,65)	0,2
Outras*	8/22 (36,36)	

---

\*Grupo composto pelas hemoglobinopatias FSC, FSD e FA<sub>2</sub>

## I.V. ANEXO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA PARA RESPONSÁVEIS POR PACIENTES MENORES DE 18 ANOS.

Seu filho(a) está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento. Em caso de dúvida, estamos à disposição para quaisquer esclarecimentos ou procure o Comitê de Ética (3218-1805).

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: **“O papel da triagem neonatal para hemoglobinopatias: uma coorte a partir do diagnóstico pelo teste do pezinho”.**

Pesquisador responsável: Dr. Rosana Cipoloti. Telefone: (079) 9981-1238

Pesquisadora participante: Gardênia Morais França Telefone: (079) 9929-3877

A pesquisa pretende estudar o crescimento e o perfil de morbidade dos pacientes com diagnóstico precoce de anemia falciforme através do teste do pezinho. Aceitando participar do estudo, sua participação será através de autorização para coleta de dados em prontuário do ambulatório de hematologia pediátrica do HU. Os procedimentos desse estudo não causam nenhum risco nem interferem em seu tratamento. Sua participação é importante para ajudar a entender melhor o papel do acompanhamento clínico precoce da anemia falciforme em relação a morbidade e aspectos da sua saúde, como a prevenção de sintomatologia e início precoce no tratamento. Você não receberá dinheiro para participar da pesquisa. As informações a respeito dessa pesquisa serão publicadas em eventos científicos e literatura especializada, mas sua identidade será mantida em segredo.

Assinatura do pesquisador \_\_\_\_\_

#### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO

Eu, \_\_\_\_\_, R.G \_\_\_\_\_, residente na \_\_\_\_\_, concordo em participar do presente estudo como voluntário (a). Fui devidamente esclarecido (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da minha participação. Foi-me garantido que posso retirar minha participação a qualquer momento, sem que isto me cause qualquer problema. (Conforme resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996)

Aracaju, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_\_ Assinatura ou impressão digital do participante ou responsável