



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
COLEGIADO DE MEDICINA

ADRIANA CRISTINA CHAGAS BUENO
KAIKE VIEIRA PINHEIRO
THAIS SEIXAS COUTINHO

**PERFIL DAS HEMOGLOBINOPATIAS DIAGNOSTICADAS EM AMBULATÓRIO
NO INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAPÁ (HEMOAP)**

MACAPÁ
2017

**ADRIANA CRISTINA CHAGAS BUENO
KAIKE VIEIRA PINHEIRO
THAIS SEIXAS COUTINHO**

**PERFIL DAS HEMOGLOBINOPATIAS DIAGNOSTICADAS EM AMBULATÓRIO
NO INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAPÁ (HEMOAP)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Amapá como requisito para
obtenção do grau em Medicina, sob orientação da Prof^ª.
Doutora Amanda Alves Fecury.

**MACAPÁ
2017**

ADRIANA CRISTINA CHAGAS BUENO

KAIKE VIEIRA PINHEIRO

THAIS SEIXAS COUTINHO

**PERFIL DAS HEMOGLOBINOPATIAS DIAGNOSTICADAS EM AMBULATÓRIO
NO INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAPÁ (HEMOAP)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado de Medicina, da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), como requisito para obtenção do diploma de Bacharel em Medicina, sob orientação da Prof^a Dr^a Amanda Alves Fecury.

Data da defesa: 11 de Outubro de 2017.

Banca Examinadora

PROF^a DR^a AMANDA ALVES FECURY (orientadora)

Universidade Federal do Amapá - UNIFAP

PROF^a ESP MARIA DE NAZARÉ CAVALCANTE (avaliadora)

Universidade Federal do Amapá - UNIFAP

PROF^a DR^a ROSILENE CARDOSO (avaliadora)

Universidade Federal do Amapá - UNIFAP

PROF^a MSC MARIA HELENA MENDONÇA DE ARAÚJO (suplente)

Universidade Federal do Amapá - UNIFAP

RESUMO

As hemoglobinopatias são as doenças monogênicas recessivas mais comuns, sendo as doenças falciformes as mais importantes, devido à sua frequência e morbidade. Ácido fólico, Penicilina V, hidroxiureia e hemotransfusões são utilizados no tratamento. Este estudo teve por objetivo verificar as hemoglobinopatias mais diagnosticadas em ambulatório do Instituto de Hematologia e Hemoterapia do Amapá durante os anos de 1980 a 2017. Foram analisados 132 cadastros do HEMOAP correspondentes a hemoglobinopatias diagnosticadas através de eletroforese de proteínas, de 1980 a 2017. Tipo de hemoglobinopatia, sexo, idade atual e do diagnóstico, número de óbitos e de evasões e o tratamento proposto, foram os dados coletados. Dos 132 registros, o sexo masculino correspondeu a 53,04% e a anemia falciforme (78,07%) predominou. A idade atual foi de 6 meses a 55 anos e a média do diagnóstico foi de 9,6 anos. Do total de registros, 18 correspondiam aos óbitos e dos 114 vivos, 19 evadiram. O tratamento medicamentoso foi o principal (69,5%). Distinguem de outros estados brasileiros a predominância das hemoglobinopatias no sexo masculino e o diagnóstico tardio, provavelmente devido à maioria da população do Amapá ser masculina e a demora na implantação da segunda fase da triagem neonatal no estado, respectivamente. No entanto, corrobora com outras pesquisas a predominância da anemia falciforme, controle da doença com medicamentos e a média dos óbitos aos de 30 anos de idade. Por serem crônicas e sistêmicas as hemoglobinopatias constituem um problema de saúde pública e exigem diagnóstico precoce, tratamento adequado e acompanhamento contínuo para melhora da qualidade de vida e queda da morbimortalidade dos pacientes.

Palavras-chave: Hemoglobinopatias. Hemocentro. Amapá.

ABSTRACT

Hemoglobinopathies are the most common monogenic recessive diseases, with the sickle cell diseases being the most important due to their frequency and morbidity. Folic acid, Penicillin V, hydroxyurea and blood transfusions are used in the treatment. This study aims to verify the most diagnoses hemoglobinopathies Hematology and Hematology Amapá's Institute mais diagnosticas no Instituto de Hematologia e Homoterapia do Amapá over the years of 1980 to 2017. A total of 132 HEMOAP's patients data, corresponding to hemoglobinopathies diagnosed by electrophoresis from 1980 to 2017, were analyzed. Hemoglobinopathy, sex, current age and diagnosis, number of deaths and absconding, and the proposed treatment were verified. Of 132 registries, the majority were male (53.04%) and the predominant disease was sickle cell anemia (78.07%). Current age was 6 months to 55 years and the mean at diagnosis was 9.6 years. From total of records, 18 corresponded to deaths and of the 114 alive, 19 evaded. Drug treatment was the most used (69.5%). Different other Brazilian states the predominance of hemoglobinopathies in males and late diagnosis are probably due to the most of Amapá's population being male and the delay in neonatal screening test delay of implantation, respectively. However, HEMOAP's data corroborate with other researches by the predominance of sickle cell anemia, predominant drug treatment and the occurrence of deaths with an average of up to 30 years. Because they are chronic and systemic, hemoglobinopathies are a public health problem and require early diagnosis, adequate treatment and continuous follow-up aiming to improve life quality and decreasing of morbidity and mortality.

Keywords: Hemoglobinopathies. Hemocenter. Amapá.

LISTA DE SIGLAS

AVE: Acidente Vascular Encefálico

DF: Doença falciforme

GAG: Guanina- Alanina- Guanina

GTG: Guanina- Timina- Guanina

Hb: Hemoglobina

Hb A: Hemoglobina A

Hb AA: Hemoglobina AA

Hb AS: Traço S

Hb C/ β : Hemoglobinopatia C/ β

HbF: Hemoglobina Fetal

HbS: Hemoglobina S

HbSC: Hemoglobinopatia SC

HbSD^{-Punjab}: Hemoglobinopatia SD^{-Punjab}

HbSS: Anemia Falciforme

Hb S/ β^0 Tal: Hemoglobinopatia S/ β^0 Talassemia

Hb S/ β^+ Tal: Hemoglobinopatia Hb S/ β^+ Talassemia

Hb S/ α Tal: Hemoglobinopatia S/ α Talassemia

OMS: Organização Mundial de Saúde

S/ β Tal: S/ Beta Talassemia

TI: Talassemia Intermédia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estrutura quaternária da Hemoglobina	16
Figura 2 Representação esquemática do processo de indução a falcização das hemácias pela polimerização das cadeias na ausência do oxigênio.....	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Distribuição dos casos de hemoglobinopatias entre as faixas etárias no momento do diagnóstico.....	24
Tabela 2 Distribuição dos casos de hemoglobinopatias entre as faixas etárias até maio de 2017.	24
Tabela 3 Tipos de tratamento aplicados ao controle das doenças.	25
Tabela 4 Distribuição dos casos de óbitos entre as faixas etárias no momento do falecimento, estimado pelo registro da última consulta.	25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 JUSTIFICATIVA	11
3 OBJETIVOS	12
3.1 GERAL.....	12
3.2 ESPECÍFICOS.....	12
4 METODOLOGIA	13
5 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
5.1 HISTÓRICO	14
5.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	14
5.3 FISIOLOGIA/FISIOPATOLOGIA.....	15
5.3.1- A Hemoglobina	15
5.3.2- Hemoglobinopatias	17
5.3.2.1- Anemia falciforme.....	17
5.3.2.2-Talassemias	18
5.3.2.3- Hemoglobinopatia SC	19
5.3.3- Traço falciforme	19
5.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICA DA DOENÇA FALCIFORME	19
5.4.1-Tratamento geral das doenças falciformes	22
5.5- MANIFESTAÇÕES DE TALASSEMIA β	23
5.5.1 Tratamento talassemias β	23
6 RESULTADOS	24
7 DISCUSSÃO	26
8 CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS	29
ANEXO 1	32

1 INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias constituem as doenças monogénicas recessivas mais frequentes a nível mundial. Resultam de alterações nos genes que controlam a síntese direta das cadeias de globina da hemoglobina. Estima-se que existam cerca de 270 milhões de portadores de hemoglobinopatias e de 300-500 mil casos de nascimentos de crianças com anemia falciforme e formas severas de talassemia no mundo (LAVOURAS, 2015).

Dentre as hemoglobinopatias, pela frequência e morbidade, as doenças falciformes são as de maior importância (GUALANDRO et al., 2009). O termo “doença falciforme” (DF) compreende um conjunto de anemias hemolíticas hereditárias que têm, em geral, a apresentação da hemoglobina S no interior da hemácia (AMARAL et al., 2015).

As desordens genéticas caracterizadas pela presença da hemoglobina S são: em homozigose (Hb SS) – também chamada de anemia falciforme; em heterozigose com outras hemoglobinas variantes (HbSC, HbSD^{-Punjab}, HbC/ β , entre outros), ou, ainda, em interação com as talassemias (HbS/ β^0 Tal, HbS/ β^+ Tal, HbS/ α Tal, Talassemia Intermédia- TI) (FERRAZ, MURÃO, 2007).

Há ainda o traço falciforme que resulta da heterozigose para o gene da hemoglobina S, sendo que estes pacientes apresentam um gene normal e um afetado da cadeia β , o que resulta na produção de cerca de 60% de hemoglobina A e 40% de hemoglobina S. Essa condição não ocasiona a doença em si, mas uma anormalidade genética que pode levar a certo grau de falcização e hemólise quando o paciente for submetido a condições de baixa temperatura ou que ocasionem hipóxia tecidual (RODRIGUES et al., 2012).

Entre as doenças falciformes, destaca-se a anemia falciforme, doença hereditária monogênica mais comum do Brasil, ocorrendo com maior frequência entre afrodescendentes e distribuindo-se heterogeneamente no país (CANÇADO et al., 2009; CARVALHO et al., 2014). É mais encontrada nos Estados das regiões Norte e Nordeste, decrescendo gradativamente em direção ao Sul, apresentando as seguintes taxas: Região Norte (4,49%), Nordeste (4,05%), Centro-Oeste (3,11%), Sudeste (1,87%) e Sul (1,87%). No geral, a prevalência do traço falciforme na população brasileira foi de 2,1%, porém entre pessoas de cor branca é de 1,18% e 4,87% em pessoas negras (CANÇADO et al., 2009; CARVALHO et al., 2014; SILVA, GIOVELLI, 2011).

As células falciformes têm sobrevida muito curta, de 16 a 20 dias, quando comparadas aos 120 dias do eritrócito normal. Em presença de baixa tensão de oxigênio, ocorre a

polimerização da Hemoglobina S (HbS), que culmina na transformação do eritrócito bicôncavo para um em formato de foice. Após ser repetidamente submetida a afoiçamentos na microcirculação, a célula pode perder a capacidade de retornar à sua forma discoide bicôncava normal (FELIX et al., 2010).

A ocorrência de vaso-occlusões, principalmente em pequenos vasos, representa o evento fisiopatológico determinante na origem da maioria dos sinais e sintomas relacionados ao quadro clínico dos pacientes com doença falciforme, tal processo culmina com lesão de órgãos. Em geral, provoca problemas que resultam em isquemia, dor, necrose e disfunções, às vezes permanentes (CARVALHO et al., 2014; FELIX et al., 2010).

Nas zonas de alta frequência das hemoglobinopatias, deve ser preenchido um inquérito de origem familiar e iniciar o padrão de diagnóstico normal com hemograma completo e eletroforese de hemoglobina, técnica mais utilizada atualmente na detecção inicial, caracterização e quantificação de variantes das hemoglobinas, apesar da substituição em alguns hemocentros por outros métodos como a Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) (STEINBERG et al., 2009; RYAN et al., 2010).

O tratamento para as hemoglobinopatias tem em comum o uso de ácido fólico, que age na hematopoese através da síntese de RNA, e as hemotransfusões que podem ou não ser realizadas dependendo da necessidade de cada paciente, visando proporcionar o transporte adequado de oxigênio para as células. Além dos dois tratamentos acima citados, para crianças até 5 anos de idade, também é feito o uso da Penicilina V oral objetivando prevenção de infecção por microrganismos encapsulados (BRASIL, 2012; BRASIL, 2016; FOLANTINE, 2016).

Nas talassemias há um maior acúmulo de ferro devido alteração na absorção intestinal, o que faz necessário o uso de quelantes de ferro. Enquanto que nos portadores de doença falciforme é prescrito hidroxiuréia para gerar diminuição do número de neutrófilos e das moléculas de adesão dos eritrócitos e aumentar os níveis de hemoglobina fetal, reduzindo processos inflamatórios, crises vaso-oclusivas, número e tempo de hospitalizações e menor necessidade de tratamento hemotransfusional (BRASIL, 2012; BRASIL, 2016; CANÇADO et al., 2009).

Por ser crônica e sistêmica, as hemoglobinopatias exigem acompanhamento e cuidados ao longo de toda a vida do paciente. Desta forma, constituem-se problema de saúde pública e torna-se importante a execução de pesquisas que melhor caracterizem o perfil desses pacientes (AMARAL et al., 2015; FERREIRA, 2012; MARTINS et al., 2010).

2 JUSTIFICATIVA

As hemoglobinopatias, especialmente as doenças falciformes, fazem parte das enfermidades hereditárias mais encontradas no mundo. Em nosso país há grande prevalência dessas patologias, devido ao fluxo migratório da África, de onde originou-se a mutação genética que causa esse grupo de moléstias (BRASIL, 2012).

As talassemias, outro tipo de hemoglobinopatia, têm seu defeito genético oriundo de populações que habitam a região do Mediterrâneo. Como o Brasil também recebeu imigrantes dessa área, possui quantidade significativa dessa patologia em nosso meio (BRASIL, 2016).

Esse grupo de doenças, no geral, apresentam grande morbimortalidade e precisa de acompanhamento e tratamento contínuos durante a vida do doente, seguimento esse ofertado pelo Sistema Único de Saúde e que gera grande demanda de investimentos da saúde pública. (BRASIL, 2012; BRASIL, 2016). Adquire por isso fundamental importância a educação e sensibilização das populações para este problema, tendo em vista que são doenças genéticas que acarretam riscos e consequências para a descendência (TEIXEIRA, 2014)

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Identificar as hemoglobinopatias mais diagnosticadas em ambulatório do Instituto de Hematologia e Hemoterapia do Amapá, durante os anos de 1980 a 2017.

3.2 ESPECÍFICOS

- Quantificar as hemoglobinopatias mais predominantes no estado do Amapá, diagnosticadas durante o período de 1980 a 2017.
- Descrever as variáveis como sexo, número de evasões, número de óbitos, idade no diagnóstico e no óbito dos pacientes portadores de hemoglobinopatias.
- Relatar o tratamento instituído para as doenças descritas.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, descritivo e com abordagem quantitativa, para o qual foi realizada a análise no banco de dados do Instituto de Hematologia e Hemoterapia do Amapá (HEMOAP).

Por ser um Hemocentro, o HEMOAP localiza-se na capital do Estado do Amapá e realiza coleta, preparação e administração de sangue e derivados e com isso presta assistência e apoio hemoterápico e/ou hematológico à rede de serviços de saúde do estado.

Foram verificados 14.008 cadastros referentes aos anos de 1980 a 2017. Destes, 132 foram utilizados por corresponder a pacientes com hemoglobinopatias.

Foram incluídos na pesquisa todos os dados de pacientes residentes no Estado do Amapá portadores de hemoglobinopatias, que realizaram atendimento e tratamento por meio do HEMOAP; sendo excluídos os dados de pacientes não portadores de hemoglobinopatias e que não apresentavam informações de dados completamente preenchidas.

A coleta no banco de dados abrangeu informações referentes à faixa etária e o sexo do paciente, ao tipo de hemoglobinopatia, o tratamento clínico proposto, a necessidade ou não de tratamento mensal por hemotransfusão, o ano do diagnóstico, quantidade de óbitos e de evasões do acompanhamento. O ano do diagnóstico baseou-se na primeira eletroforese (exceto a pós-transfusional), a quantidade de óbitos foi obtida através dos registros da associação dos portadores de hemoglobinopatias do Estado do Amapá e as evasões foram estipuladas quando não ocorria comparecimento às consultas por cinco anos consecutivos.

Após a coleta das informações, estas foram tabuladas e analisadas no Programa Excel do pacote Office 2010 da Microsoft Corporation para confecção das tabelas. Este trabalho foi inscrito na Plataforma Brasil e enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos através do Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá (IEPA) para apreciação e obtenção de isenção, visto que o presente estudo utilizou dados secundários do banco de dados governamentais (número do parecer 1.414.137/2015) (ANEXO I).

5 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

5.1 HISTÓRICO

No início do século XX, mais precisamente em 1904 James B. Herrick foi o primeiro a perceber hemácias em forma de foice numa amostra sanguínea em Chicago (VERRASTRO et al., 2005). Já em 1925, Thomas Cooley e Pearl Lee descrevem a síndrome clínica da talassemia (anemia grave, icterícia e hepatoesplenomegalia) em crianças (TEIXEIRA, 2014). As primeiras teorias fisiopatológicas formuladas acerca das hemoglobinopatias falciformes surgem nos anos 30 (TEIXEIRA, 2014) e em 1949 observou-se que a hemoglobina de pacientes com anemia falciforme possuía mobilidade no campo elétrico, surgindo a eletroforese de hemoglobina como método diagnóstico (VERRASTRO et al., 2005). Nos anos seguintes, evidenciou-se vários tipos de hemoglobinas com distribuição ou arranjos de aminoácidos das cadeias de globina diferentes das hemoglobinas normais (VERRASTRO et al., 2005). Técnicas de biologia molecular (Estudo do RNAm, técnicas de DNA complementar e PCR) foram desenvolvidas e auxiliaram no diagnóstico diferencial dos diversos tipos de hemoglobinopatias (TEIXEIRA, 2014).

5.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

As hemoglobinopatias constituem hoje as doenças monogênicas mais comuns no mundo e estima-se que possam afetar até 7% da população mundial. A sua distribuição é extremamente heterogênea, havendo grandes diferenças entre países e até entre regiões próximas geograficamente. São mais comuns nos países tropicais, mas devido aos fenômenos migratórios ao longo dos séculos, existem hoje em todo o mundo. (TEIXEIRA, 2014).

Dentre as hemoglobinopatias, as doenças falciformes são as de maior importância hematológica, clínica, genética, antropológica e epidemiológica, devido a sua morbidade e alto índice de mortalidade (AMARAL et al., 2015; GUALANDRO, et al., 2009). Segundo a OMS há 20 milhões de pessoas com doenças falciformes no mundo, sendo mais comuns na África, onde em algumas regiões cerca de metade da população é portadora do gene HbS (GUALANDRO, et al., 2009).

No Brasil o gene HbS é mais comum na Região Norte(4,49%) e Nordeste(4,05%), reduzindo gradativamente até a região sul, Centro-Oeste(3,11%); Sudeste(1,87%) e Sul(1,87%).Na população brasileira a prevalência do traço falciforme é de 2,1%, sendo que entre brancos esse percentual cai para 1,18% e entre negros sobe para 4,87% (SILVA & GIOVELLI, 2011).

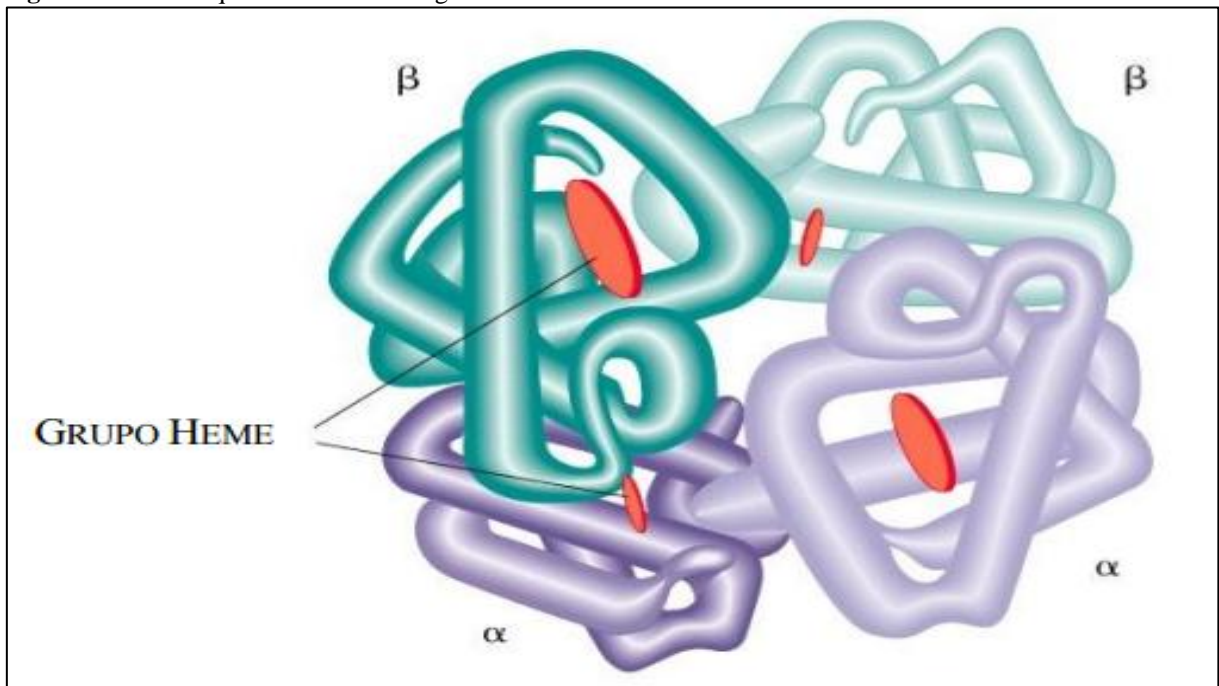
As talassemias também possuem distribuição universal. Em relação às alfa-talasseмии, são mais predominantes nas populações do sudeste asiático e costa oeste da África, enquanto as beta-talasseмии predominam nas regiões do Mediterrâneo, principalmente na Itália e Grécia. Sendo que 3% da população mundial é portadora do gene beta-talassêmico. No Brasil a talassemia predomina entre os descendentes de italianos, gregos e africanos (GUALANDRO et al., 2009).

5.3 FISILOGIA/FISIOPATOLOGIA

5.3.1- A Hemoglobina

A hemoglobina é a proteína transportadora do oxigênio na corrente sanguínea, facilitando o seu acesso às células do organismo. Exerce ainda funções no transporte do dióxido de carbono e na regulação do equilíbrio ácido-base (TEIXEIRA, 2014). É composta por quatro globinas, associadas a grupos heme, complexo formado por um átomo de ferro em uma estrutura porfírica. A porção proteica da hemoglobina consiste em dois pares de cadeias polipeptídicas (ZAMARO et al., 2002).

Nos adultos normais, há duas cadeias alfa e duas cadeias beta, formando a hemoglobina A, e duas cadeias alfa e duas delta para a hemoglobina A2. Durante o desenvolvimento fetal predomina a síntese de cadeias gama no lugar das cadeias beta, que, associadas às cadeias alfa, originam a hemoglobina fetal (HbF) (ZAMARO et al., 2002) e devido a não desativação do gene da cadeia gama essa hemoglobina permanece elevada até o sexto mês de vida (CASTELO, 2013). A estrutura da hemoglobina pode ser obtida através da visualização da Figura 1.

Figura 1 Estrutura quaternária da Hemoglobina

Fonte: TEIXEIRA, 2014

Quando livre na circulação, a hemoglobina é metabolizada e excretada pelo rim em minutos, e sua inclusão nos eritrócitos é de vital importância para a sua preservação ao longo dos 120 dias de semivida. Na realidade, uma das funções fundamentais do eritrócito é essa mesma – proteger a hemoglobina. De igual modo, devem também estar em circulação quantidades suficientes de hemoglobina para o desempenho das suas funções. No entanto, a existência de muitos eritrócitos em circulação aumenta a viscosidade sanguínea, comprometendo a hemodinâmica (TEIXEIRA 2014).

Através das interações do ferro com o oxigênio e com os resíduos de um aminoácido essencial que compõe a parte terminal da cadeia beta de hemoglobina (NUNES, BARONE, 2013) denominado histidina proximal (posição 87 na cadeia α e 92 na β) e da histidina distal (posição 58 da cadeia α e 63 da β) que a hemoglobina sofre alterações estruturais, alternando entre duas conformações – uma desoxigenada (forma T, de tense) e uma oxigenada (forma R, de relaxed) (TEIXEIRA, 2014).

Alterações nos genes que controlam a síntese direta das cadeias de globina da hemoglobina podem levar as hemoglobinopatias (LAVOURAS, 2015), doenças hematológicas hereditárias mais comuns e difundidas pelo mundo (ALEXANDRE, MARINI, 2013). Dentre as hemoglobinopatias, pela frequência e morbidade, as doenças falciformes são as de maior importância (GUALANDRO et al., 2009).

A causa da doença falciforme é a mutação no gene que produz a hemoglobina A, (Hb A) originando uma alterada, a Hb S (a letra S deriva da palavra inglesa sickle, que em português traduz-se como foice), sendo herança de caráter autossômico recessivo. Além da Hb S existem outras hemoglobinas (C, D, E, entre outras) que em par com a S constituem o grupo denominado doença falciforme: anemia falciforme (Hb SS), S/Beta Talassemia (S/ β Tal), Hemoglobinopatia SC (HbSC) e outras mais raras (CASTELO, 2013).

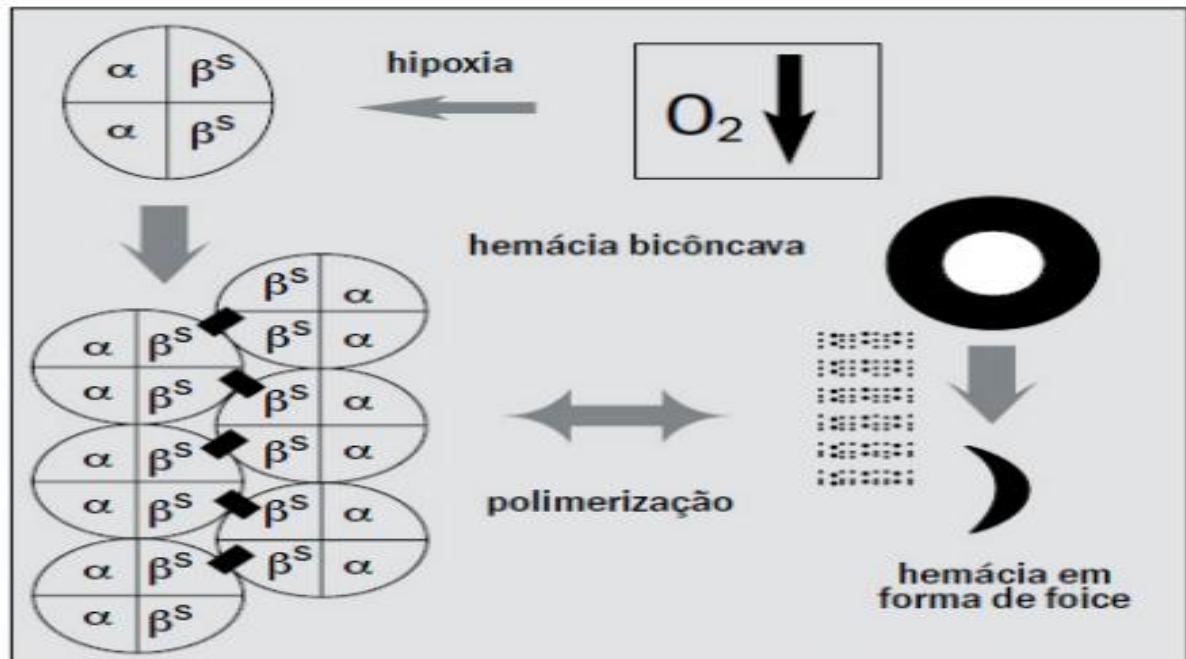
5.3.2- Hemoglobinopatias

5.3.2.1- Anemia falciforme

É uma anemia hemolítica hereditária caracterizada pela presença da Hb S, uma hemoglobina anormal gerada por mutação da cadeia beta da globina (ALEXANDRE, MARINI, 2013), na qual há substituição de uma base nitrogenada do códon normal do DNA (GAG para GTG), ou seja, há troca da base nitrogenada adenina por timina, portanto, substituição do sexto aminoácido presente na 22 globina beta (ácido glutâmico - GAG) por outro aminoácido (valina - GTG) (A>T / Glu>Val) (CASTELO, 2013).

O ácido glutâmico tem sua cadeia lateral (grupo R) carregada negativamente, com ponto isoelétrico (pI) de 2,77. A valina tem seu pI de 5,97, classificada como aminoácido sem cargas, ou neutro, assim, essa troca de aminoácidos envolvendo a saída de um com carga negativa (ácido glutâmico) e a entrada de outro sem carga elétrica (valina) resulta na perda de cargas negativas da Hb S, causando sua mobilidade eletroforética lenta, com consequente modificação físico-química da molécula de hemoglobina (CASTELO, 2013). Essa polimerização da hemoglobina faz que a hemácia adquira a forma de foice (Figura 2), alteração que provoca, dentre outros problemas, a retirada precoce do eritrócito da corrente sanguínea (hemólise) e maior propensão a eventos trombóticos (ALEXANDRE, MARINI, 2013).

Figura 2 Representação esquemática do processo de indução a falcização das hemácias pela polimerização das cadeias na ausência do oxigênio.



Fonte: Galiza-Neto, Pitombeira, 2002. p. 54 *apud* Alexandre e Marini 2013

5.3.2.2-Talassemias

Originando-se do grego *thalassa* (mar) e de *haema* (sangue) (TEIXEIRA, 2014), as talassemias são caracterizadas por alterações na produção das cadeias polipeptídicas da hemoglobina causando um desequilíbrio que é classificado de acordo com a cadeia afetada: se a produção de cadeias α estiver diminuída tem-se a Talassemia Alfa e o aumento de cadeias β , se produção de cadeias β estiver diminuída tem-se Talassemia Beta, com aumento das cadeias α , podendo aparecer também em formas mistas. Outras talassemias mais raras podem ser: delta, delta-beta, e gama-delta-beta, porém as mais importantes para a saúde pública e as mais frequentes em todo mundo são as talassemias alfa e beta (ALEXANDRE, MARINI, 2013).

Para a Talassemia Beta existem dois tipos de associação: S/β^0 Talassemia (S/β^0 Tal), com ausência total de produção de Hemoglobina A (HbA), e S/β^+ Talassemia (S/β^+ Tal), em que ocorre produção predominante de HbS e de quantidades reduzidas de HbA. As Talassemias Beta são classificadas de acordo com sua gravidade clínica (β -talassémia menor, β -talassémia intermedia e β -talassémia maior) e de acordo com as mutações presentes e com o modo como elas afetam a síntese globínica. Assim, geneticamente, denominam-se β^0 as mutações que fazem cessar completamente a síntese β e aquelas que permitem alguma

expressão do gene são consideradas β^+ ou β^{++} consoante o maior ou menor grau, respectivamente, em que afetam a quantidade de globinas β produzidas (COSTA et al., 2013).

5.3.2.3- Hemoglobinopatia SC

A hemoglobina C (HbC) é uma variante estrutural de cadeia β da globina, resultante de mutação no mesmo códon β^6 que a hemoglobina S. No caso da HbC, a substituição é GAG→AAG com conseqüente inserção do aminoácido lisina substituindo o ácido glutâmico ($\beta^6 \text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$) (COSTA et al., 2013).

A HbC não participa de maneira efetiva do polímero de desoxi-HbS e, por esse motivo, os pacientes com hemoglobinopatia SC têm evolução clínica mais benigna que pacientes SS. No entanto, é necessário lembrar que esses pacientes também apresentam quase todas as complicações da anemia falciforme (COSTA et al., 2013).

5.3.3- Traço falciforme

A maioria da população é geneticamente Hemoglobina AA (Hb AA), recebendo genes de seus pais para síntese de hemoglobina. Na anemia falciforme, geralmente os pais são portadores de um único gene alterado (heterozigotos), com probabilidade de 25% a cada gestação gerarem filhos com a doença, ou seja, possuem gene que produz Hb A e gene que determina Hb S, portanto, são pessoas geneticamente Hb AS ou pessoas com traço falciforme capazes de passar o gene alterado para a criança, que poderá recebê-lo em dose dupla (homozigoto SS) (CASTELO, 2013).

5.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICA DA DOENÇA FALCIFORME

As primeiras manifestações da doença ocorrem devido a dano tecidual oriundo de isquemia. Geralmente por volta dos seis meses de idade, quando baixam os níveis de hemoglobina fetal (CASTELO, 2013), a criança apresenta a primeira crise álgica, comumente

a dactilite (síndrome mão-pé). Nas crianças também é comum a febre, quadro esta for decorrente de infecção, embolia de medula óssea necrótica, vaso-oclusão pulmonar e sequestro pulmonar (BRASIL, 2012; OKUMURA, 2017). O tratamento consiste em retirar os fatores precipitantes, hidratar e proporcionar analgesia (BRASIL, 2012).

Quando mais velhas, podem ocorrer crises dolorosas no sistema músculo-esquelético associadas a febre, eritema e calor local, que duram em torno de 5 dias, esses episódios geralmente são desencadeados por hipóxia, infecção, febre, acidose, desidratação e frio extremo. Dor abdominal intensa também é uma queixa álgica comum, que pode simular abdome agudo ou afecções ginecológicas. (BRASIL, 2012).

Sinais e sintomas respiratórios (tosse, dispneia e dor torácica), com infiltrado pulmonar novo, e presença de hipoxemia, caracterizam a síndrome torácica aguda, que ocupa a segunda causa de hospitalização na doença falciforme (FERREIRA, 2012), ficando somente atrás das crises álgicas (MARTINS et al., 2010). Em caso de dor torácica, realiza-se radiografia de tórax diariamente para o diagnóstico precoce da síndrome torácica aguda (BRASIL, 2012).

No que concerne a principal causa de morte em crianças com a doença, as infecções ocupam o primeiro lugar, portanto episódios de febre devem ser encarados com bastante importância, investigados e tratados precocemente (BRASIL, 2012). O risco de sepse ou meningite em crianças com DF chega a ser 600 vezes maior que em crianças sem a patologia. Tanto em crianças quanto em adultos a frequência de infecções no geral é maior do que na população sadia (FERREIRA, 2012; BRASIL, 2012).

Infecção também pode ser fator desencadeador da crise do sequestro esplênico, manifestação grave da doença falciforme. Esse sequestro ocorre geralmente entre os 5 meses e dois anos de vida. Na crise há um rápido aumento do volume do baço com queda brusca do nível de hemoglobina, podendo levar a choque hipovolêmico e morte (BRASIL, 2012). Na suspeita de infecções deve-se proceder de acordo com o possível foco e iniciar o tratamento logo que possível. O tratamento do sequestro esplênico, no entanto, consiste em suporte hemodinâmico e algumas vezes é necessária a realização de esplenectomia, posteriormente (FERREIRA, 2012; OKUMURA, 2017; ALEXANDRE, MARINI, 2013).

Outra manifestação, menos comum, é a crise aplásica, doença autolimitada, que consiste em uma anemia hipoproliferativa aguda, sem aumento esplênico, que em situações mais severas pode apresentar sinais de choque hipovolêmico. Essas crises ocorrem,

geralmente, após infecções e estão relacionadas ao Parvovírus B19. As crises são auto-limitadas e demandam tratamento de suporte (BRASIL, 2012).

Por ser uma anemia hemolítica, decorrente da degradação de hemácias falcêmicas (hemólise) pelo baço e sequestro destas pelo fígado, há queda da hemoglobina, além de hepatomegalia, formação de cálculos biliares e icterícia (a custa de bilirrubina indireta), sendo este um sinal comum em pacientes do DF. Estas alterações podem ocasionar colecistite, obstrução do ducto biliar e até mesmo pancreatite, porém raramente resultam em insuficiência hepática aguda. A sintomatologia, o diagnóstico e a conduta são semelhantes aos das pessoas sem DF (BRASIL, 2012; ALEXANDRE, MARINI, 2013). Em pacientes tratados com transfusões crônicas, a hepatomegalia e fibrose do órgão podem culminar em cirrose hepática (BRASIL, 2012).

Uma das mais temidas complicações nos doentes falciformes, é o acidente vascular encefálico (AVE) que, na maioria das vezes, é devido à obstrução de artérias cerebrais, com consequente isquemia e infarto. Os episódios manifestam-se com sinais neurológicos focais como hemiparesia, hemianestesia, distúrbios no campo visual, afasia e paralisia de nervos cranianos, podem também ocorrer convulsões e coma e as recidivas aumentam a morbimortalidade. No tratamento agudo é realizada transfusão de troca e a investigação é feita de maneira semelhante aos não portadores de DF. Durante o tratamento crônico o paciente é mantido em regime de transfusões crônicas para manutenção da HbS abaixo de 50%. Para profilaxia é adequado a realização do doppler transcraniano das artérias cerebrais do polígono de Willis, para determinar a velocidade de fluxo sanguíneo nessas artérias (BRASIL, 2012; FERREIRA, 2012).

Entre as patologias, também existem as úlceras de perna que estão presentes em 8 a 10% dos doentes falciformes, sendo a maioria portadores de anemia falciforme. Ocorrem em geral no terço inferior da perna. A etiologia é variada: picadas de insetos, espontânea ou hipóxia. As lesões são exsudativas, com diferentes tamanhos, margens definidas e bordas elevadas. São bastante dolorosas e suscetíveis a infecções. O tratamento é feito de acordo com a gravidade da lesão (BRASIL, 2012).

Uma manifestação exclusivamente masculina e comum é o priapismo, que consiste em ereção dolorosa com duração maior que quatro horas e recorrente. Existe o risco de impotência sexual. O tratamento, no início da crise, consiste em exercícios leves (caminhada), banhos de água morna, hidratação e analgesia. Caso não se resolva o quadro com 24 horas, pode ser realizada transfusão simples ou de troca de concentrado de hemácias. Se o problema

ainda persistir poderá ser necessário procedimentos anestésico cirúrgicos como drenagem de corpos cavernosos, estes de alta morbidade (FERREIRA, 2012; ALEXANDRE, MARINI 2013).

Se assemelha em gravidade com a Anemia Falciforme (HbSS), a herança de HbS/ β^0 Tal, pois um gene beta zero não sintetiza cadeia beta, sendo expresso somente o gene beta S. A HbSC, por sua vez, confere manifestações clínicas mais brandas, devido a produção de HbC a qual diminui a polimerização da HbS. No entanto, há relatos que descrevem pacientes com HbSC semelhantes ou piores clinicamente quando comparadas com HbSS (OKUMURA, 2017).

5.4.1-Tratamento geral das doenças falciformes

Uma droga com impacto na redução de mortalidade da doença é a hidroxauréia. Esse medicamento funciona aumentando os níveis de hemoglobina fetal, diminuindo o número de neutrófilos, diminuindo as moléculas de adesão de hemácias e aumentando a produção intravascular e intraeritrocitária o que atua na vasodilatação. Isso teve impacto positivo na sobrevivência desses doentes, pois diminuiu crises oclusivas, episódios de síndrome torácica aguda, necessidade de transfusão de hemácias e hospitalizações (BRASIL, 2012; ALEXANDRE, MARINI, 2013).

A cronicidade do quadro e a maior liberação de oxigênio pela hemoglobina S permitem que esses pacientes vivam com níveis de hemoglobina mais baixos. Então para que se realizem transfusões é necessário avaliar mudanças no nível basal de hemoglobina, sintomas e/ou descompensação hemodinâmica (BRASIL, 2012).

Para prevenção de infecções é recomendado, dos 4 meses aos 5 anos de idade, a administração de Penicilina V oral diariamente, além de vacinação adicional ao calendário básico de vacinação da criança (anti-influenzae, anti-hepatite A, anti-varicela, antipneumocócica conjugada heptavalente e antipneumocócica polissacarídica 23 valente) indicadas para o público com DF (BRASIL, 2016; FERREIRA 2012).

As medidas que modificam os percentuais de mortalidade dos portadores de doença falciforme incluem: o diagnóstico precoce em recém-nascidos (teste do pezinho) e o encaminhamento a centros especializados para que possa ser feito o acompanhamento e tratamento regular dessas crianças, através do uso sistemático dos medicamentos como o

floato, uma vez que este compõe matéria prima para eritropoiese, a penicilina profilática, e até mesmo da hidroxureia, além da vacinação adicional, como citada anteriormente (JESUS, 2010; FERREIRA 2012; ALEXANDRE, MARINI, 2013).

5.5- MANIFESTAÇÕES DE TALASSEMIA B

As manifestações das talassemia dependem em gravidade do seu tipo, sendo mais grave a talassemia maior e menos grave a talassemia menor/traço talassêmico. Por exemplo, para se diferenciar a talassemia intermédia da talassemia maior utiliza-se a Hemoglobina (Hb) de 7 mg/dL como ponto de corte. Os pacientes com talassemia menor muitas vezes apresentam-se com uma anemia microcítica, que pode ser erroneamente confundida e tratada como anemia falciforme (BRASIL, 2016; TEIXEIRA; 2014).

A talassemia intermédia pode se manifestar desde uma anemia leve até constante necessidade de transfusões sanguíneas, porém em determinado momento pode ser semelhante a talassemia maior, com anemia grave, deformidades ósseas, osteoporose, úlceras de perna, hiperesplenismo, deficiência de folato, trombose, hipertensão arterial pulmonar, cardiopatia e crescimento inadequado. Além de absorção aumentada de ferro pelos intestinos, com consequente cardiopatia, hepatopatia e endocrinopatia (hipotireoidismo e diabetes) (BRASIL, 2016; TEIXEIRA, 2014).

5.5.1 Tratamento talassemias β

O tratamento das talassemias β é feito de acordo com a gravidade de suas manifestações. Podem ser necessárias transfusões sanguíneas, suplementação com ácido fólico, quelação de ferro (com desferroxamina e deferasirox), dentre outras terapias para o tratamento de complicações (BRASIL, 2016).

6 RESULTADOS

Quanto à distribuição entre os gêneros, 62 (46,96%) eram do sexo feminino e 70 (53,04%) do masculino. Deste total, 18 pacientes foram a óbito.

Com relação a todos os pacientes analisados neste trabalho (132) o ano do diagnóstico foi obtido com base na primeira eletroforese (excetuando-se a pós-transfusional), sendo que os pacientes tinham em média 9,6 anos quando foram diagnosticados com alguma hemoglobinopatia (o mais jovem com 6 meses e o mais velho com 55 anos).

A doença predominante foi a anemia falciforme, correspondendo a 78,07% (89 pacientes), enquanto a menos encontrada foi a HBC/ β Tal com 0,87% (apenas 1 paciente). A distribuição dos casos quanto à idade no momento do diagnóstico e tipo de hemoglobinopatia encontra-se na tabela 1, enquanto que a tabela 2 demonstra a distribuição dos casos com a faixa etária atual dos pacientes e a hemoglobinopatia correspondente.

Tabela 1 Distribuição dos casos de hemoglobinopatias entre as faixas etárias no momento do diagnóstico.

IDADE	HB SS (%)	HB S/ β (0) (%)	HB S/ β (+) (%)	TI (%)	HB S/C (%)	HB C/ β (0) (%)	Total
≤ 10 anos	58 (65,2)	8 (57,2)	3 (50,0)	1 (50)	0	0	71 (62,3)
11-20 anos	14 (15,7)	4 (28,2)	1 (16,7)	0	0	0	20 (17,5)
21-30 anos	7 (7,9)	1 (7,1)	1 (16,7)	1 (50)	0	0	10 (8,8)
> 30 anos	3 (3,3)	1 (7,1)	0	0	1 (100,0)	1 (100,0)	5 (4,4)
desconhecido	7 (7,9)	-	1 (16,6)	-	-	-	8 (7,0)
Total	89	14	6	2	2	1	114

HB: Hemoglobinopatia; TI: Talassemia Intermédia.

Fonte: Dados dos autores.

Tabela 2 Distribuição dos casos de hemoglobinopatias entre as faixas etárias até maio de 2017.

IDADE	HB SS (%)	HB S/ β (0) (%)	HB S/ β (+) (%)	TI (%)	HB S/C (%)	HB C/ β (0) (%)	Total
≤ 10 anos	20 (22,5)	5 (35,7)	1 (16,7)	1 (50,0)	1 (50,0)	0	28 (24,6)
11-20 anos	36 (40,5)	3 (21,5)	3 (50,0)	0	0	0	42 (36,6)
21-30 anos	17 (19,1)	2 (14,2)	0	1 (50,0)	0	0	20 (17,5)
> 30 anos	15 (16,8)	4 (28,6)	2 (33,3)	0	1 (50,5)	1 (100,0)	23 (20,2)
desconhecido	1 (1,1)	-	-	-	-	-	1 (0,9)
Total	89	14	6	2	2	1	114

HB: Hemoglobinopatia; TI: Talassemia Intermédia.

Fonte: Dados dos autores.

Dos pacientes vivos (114), 19 evadiram (16,66%) e 95 (83,33%) permanecem em tratamento ambulatorial, conforme a tabela 3. O tipo de tratamento também se encontra descrito nessa tabela. Ressalta-se que a hidroxiuréia foi um medicamento comum a todos que realizaram transfusão associada a tratamento medicamentoso.

Tabela 3 Tipos de tratamento aplicados ao controle das doenças.

TRATAMENTO	Total (%)
Apenas medicação	66 (69,5)
Apenas transfusão sanguínea	3 (3,2)
Transfusão sanguínea + medicação	18 (18,9)
Tratamento desconhecido	8 (8,4)

* Tratamento medicamentoso é baseado em ácido fólico, hidroxureia e penicilina V oral.

Fonte: Dados dos autores

Os dados sobre a idade do óbito dos 18 pacientes encontram-se descritos na tabela 4, sendo que a data de falecimento foi estimada através do registro da última consulta, uma vez que os familiares dos pacientes falecidos não comunicavam o HEMOAP acerca do óbito.

Tabela 4 Distribuição dos casos de óbitos entre as faixas etárias no momento do falecimento, estimado pelo registro da última consulta.

IDADE	HB SS (%)	HB S/β (0) (%)	HB S/β (+) (%)	TI (%)	HB S/C (%)	HB C/β (0) (%)	Total
≤ 10 anos	5 (35,7)	0	1 (33,3)	0	0	0	6 (33,3)
11-20 anos	4 (28,6)	0	1 (33,3)	0	0	0	5 (27,8)
21-30 anos	2 (14,3)	1 (100)	0	0	0	0	3 (16,7)
> 30 anos	3 (21,4)	0	1 (33,3)	0	0	0	4 (22,2)
desconhecido	-	-	-	-	-	-	-
Total	14	1	3	0	0	0	18

HB: Hemoglobinopatia; TI: Talassemia Intermédia.

Fonte: Dados dos autores.

7 DISCUSSÃO

Na presente pesquisa, entre os 132 pacientes com hemoglobinopatias, houve discreto predomínio do sexo masculino (53,04%). Trabalhos realizados por Amaral et al. (2015) e por Felix et al. (2010) encontraram, no entanto, maior quantitativo de casos entre pacientes do sexo feminino, (55% e 52,8%, respectivamente) (AMARAL et al., 2015; FELIX et al., 2010). É possível que essa variação esteja relacionada a características demográficas do Amapá, onde a população do sexo masculino é maior que a do sexo feminino, de acordo com o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010).

Pesquisa realizada com 20 pacientes adultos por Amaral et al. (2015) evidencia média de idade diagnóstica com 5,2 anos, enquanto que o diagnóstico no Estado do Amapá se deu mais tardiamente, com média de 9,6 anos, provavelmente devido a implantação da segunda fase do teste de triagem neonatal (teste do pezinho), que identifica as hemoglobinopatias, ter sido implantada no Amapá apenas em julho de 2016 (BRASIL, 2017).

Neste trabalho a anemia falciforme correspondeu à maioria dos casos analisados (78,06%), resultado que corrobora com o trabalho de Ferreira (2012) realizado na cidade de Juiz de Fora onde, dos 109 pacientes estudados, a hemoglobinopatia SS correspondeu a 42,2% (46/109) (FERREIRA, 2012). Isso porque a homozigose da Hb S é a forma clínica mais grave da Doença Falciforme e a mais comum em todo o mundo (OKUMURA, 2017).

Segunda maior hemoglobinopatia encontrada no HEMOAP foi a HbS/β Tal com o percentual de 22,47% (20/132), enquanto que no estudo de Ferreira (2012) realizado em Juiz de Fora ela apareceu em menor frequência com apenas 6,4% (7/109) (FERREIRA, 2012). Esse fato está relacionado à distribuição geográfica das talassemias, uma vez que as mutações dessa doença têm vantagem seletiva nas regiões onde ocorre malária (ZAGO, 2013), e no Brasil essa doença endêmica parasitária tem a maioria dos casos adquiridos na região amazônica (SILVA, 2011).

Sobre o tratamento, esta pesquisa indicou que 69,5% dos pacientes tiveram a hemoglobinopatia controlada somente com uso de medicamentos, 22,1% necessitaram de tratamento hemotransfusional associado ou não a medicamentos e em 8,4% o tratamento era desconhecido. Os dados de pacientes do Amapá que não respondem ao tratamento instituído, necessitando de esquemas terapêuticos adicionais como, por exemplo, a hemotransfusão, são idênticos aos de Cançado et al. (2009) onde 25% dos doentes falciformes não apresentam melhora exclusivamente com a hidroxiuréia. Isso porque a terapia transfusional impede a

progressão da doença e pode mesmo reverter as manifestações clínicas decorrentes de vaso-oclusões, por exemplo (COSTA et al., 2013).

Com relação aos óbitos, observou-se que 77,8% ocorreram até os 30 anos de idade e 33,3% até os 10 anos de idade, estando de acordo com Alves (2011) que observou 78,6% dos óbitos devidos à doença falciforme até os 29 anos de idade, e 37,5% nos menores de nove anos (ALVES, 2011). Estes achados reafirmam a elevada letalidade da doença falciforme que acomete especialmente jovens e adultos jovens. Muitas vezes por não receberem uma assistência específica para a sua condição clínica (FERREIRA, 2012).

A literatura aponta que pacientes com talassemia maior morrem antes dos 30 anos de idade em 50% dos casos, predominantemente devido à insuficiência cardíaca induzida pelo ferro (CANÇADO, 2007). Enquanto que 25% dos portadores de Anemia Falciforme morrem antes dos 5 anos e 70% antes de completar os 25 anos de idade (BRASIL, 2002), sendo a principal causa de morte nas crianças a infecção pelo pneumococo após sequestro esplênico e nos adultos a Síndrome Torácica Aguda (MORAIS, ALEXANDRE, 2014).

8 CONCLUSÃO

No Amapá, assim como no Brasil, dentre as hemoglobinopatias, a doença falciforme predomina, mais especificamente a anemia falciforme. O sexo que preponderou foi o masculino, divergindo, no entanto, do restante da literatura devido às características demográficas do Amapá, onde a população do sexo masculino é maior que a do sexo feminino.

Na maioria dos estados brasileiros, as alterações das globinas são diagnosticadas com maior frequência em jovens, diferentemente do encontrado nesta pesquisa, na qual eram diagnosticadas mais tardiamente, devido à ausência da segunda fase do teste de triagem neonatal até Julho de 2016.

O tratamento medicamentoso foi suficiente para o controle da doença na maioria dos pacientes e uma parcela menor necessitou de associação à hemotransfusão, o que pode influenciar na diminuição da morbidade dos pacientes.

Parece haver a necessidade de adesão ao tratamento por parte do paciente e assistência contínua da equipe para diagnóstico precoce, redução do número de evasões e manuseio adequado do tratamento, objetivando melhora na qualidade de vida dos portadores de hemoglobinopatia e queda das taxas de morbimortalidade dos mesmos.

REFERÊNCIAS

Alexandre, JM; Marini, DC. Conhecendo e tratando as hemoglobinopatias: anemia falciforme e beta-talassemia. **FOCO**, São Paulo, Nº 5, Julho/Dezembro 2013.

Alves, JPC. Aspectos sobre as desigualdades sócio-raciais no Brasil e no Amapá. **Estação Científica (UNIFAP)**, Macapá, v. 1, n. 1, p. 57-73, 2011.

Amaral, JL; Almeida, NA; Santos, OS; Oliveira, PP; Lanza, FM. Perfil sociodemográfico, econômico e de saúde de adultos com doença falciforme. **Rev Rene.**, Divinópolis, MG, v.16, n.3,p. 296-305, maio/jun, 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal**. Brasília: MS, 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Doença Falciforme: Condutas básicas para o tratamento**. Brasília: MS, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações para o diagnóstico e tratamento das talassemias beta**. Brasília: MS, 2016.

BRASIL. Governo do Amapá. Secretaria da Saúde do Amapá. **Saúde amplia teste do pezinho para todos os municípios**. 2017. Disponível em: <www.saude.ap.gov.br/conteudo.php?id=8346>. Acesso em: 19 julho 2017

Cançado, RD; Lobo, C; Ângulo, IL; Araújo, PI; Jesus, JA. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 361-6; 2009.

Cançado, RD. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 316-326, 2007.

Carvalho, SC; Carvalho, LC; Fernandes, JG; Santos, MJS. Em busca da equidade no sistema de saúde brasileiro: o caso da doença falciforme. **Saúde Soc**, São Paulo, v.23, n.2, p.711-718, 2014.

Castelo, NM. **Identificação de Haplótipos do Gene da Globina-B^S em Pessoas com Anemia Falciforme do Estado do Amapá**. 2013. 86f. Dissertação de Pós – Graduação- Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Macapá, 2013.

Costa, FF; Conran, N; Fertrin, KY. **Tratado de Hematologia**. 1ª edição. São Paulo: Atheneu, 2013.

Silva, JEP; Giovelli LL. Traço falciforme: uma visão para os centros de hemoterapia. **Saúde, Santa Maria**, v. 36, n. 1, p. 23-28, 2011.

Morais, DCM; Alexandre, JM. Conhecendo e tratando as hemoglobinopatias: anemia falciforme e beta-talassemia. **FOCO**, n. 5, p. 41-60, 2014.

Felix, AA; Souza, HM; Ribeiro, SBF. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, Uberaba, MG, v.32, n.3, p.203-208, 2010.

Ferraz, MHC; Murão, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. **Rev. bras. hematol. hemoter.**, Minas Gerais, v.29, n.3, p. 218-222, 2007.

Ferreira, MCB. **Doença Falciforme: Um Olhar Sobre a Assistência Prestada Na Rede Pública Estadual**. 2012. 90f. Dissertação de Mestrado –Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, 2012.

Folantine [Bula]. Goiânia: SUN farmacêutica; 2016.

Gualandro, SFM; Silveira, PAA; Fonseca, GHH. **Clínica Médica: Hospital Das Clínicas da FMUSP**. 1ª Edição. São Paulo: Manole, 2009.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo 2010** . Disponível em: <censo2010.ibge.gov.br> . Acesso em: 19 julho 2017.

Jesus, JA. Doença Falciforme no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, Bahia, v.80, n3, p. 8-9, ago/out, 2010.

Lavouras, LIC. **Hemoglobinopatia: Diagnóstico Laboratorial e sua importância**. 2015. 76f. Tese de Doutorado- Universidade de Lisboa, Lisboa, 2015.

Martins, PRJ; Souza, HM; Silveira, TB. Morbimortalidade em doença falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**, Minas Gerais, v.32, n.5, p. 378-383, 2010.

Nunes, DC; Barone, A. Utilização de Marcadores Hematológicos para Diferenciação de Anemia Ferropriva de Anemia de Doença Crônica. **Revista Eletrônica de Análises Clínicas**. São Paulo, v. 1, n. 1, 2013.

Okumura, JV. **Perfil fenotípico de gravidade na doença falciforme: interação gênica e/ou características intrínsecas da manifestação clínica**. 2017. 56f. Tese de doutorado- Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, 2017.

Rodrigues, ASNR; Nascimento, RE; Castelo, NM. Traço Falciforme: O Impacto na Saúde Pública. **Ver. Ciência Equatorial**, Macapá, vol.2, n 2, 2012.

Ryan, K; Bain, BJ; Worthington, D; James, J; Plews, D; Mason, A; et al. Significant haemoglobinopathies: Guidelines for screening and diagnosis. **J Hematol**, Cambridge, p.35-29, 2010.

Silva, NSD. **Epidemiologia da malária: incidência, distribuição espacial e fatores de risco em uma coorte rural amazônica**. 2011. 332f. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

Steinberg, MH. et al. Disorders of hemoglobin genetics pathophysiology and clinical management. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

Teixeira, PMS. **Hemoglobinopatias: Clínica, Diagnóstico e Terapêutica**. 2014. 83 f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina da Universidade De Coimbra, Coimbra, 2014.

Verrastro, T; Lorenzi, TF; Neto, SW. **Hematologia e Hemoterapia: Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica**. 1ª Edição. São Paulo: Atheneu, 2005.

Zago, MA. **Tratado de Hematologia**. 1ª edição. São Paulo: Atheneu, 2013.

Zamaro, PJA; Canalli, AA; Silva Júnior, WA; Domingos CRB. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinas semelhantes à HbS. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 4, p. 261-266, 2002.

ANEXO 1 Carta de Aceite Comitê de Ética em Pesquisa

INSTITUTO DE PESQUISAS
CIENTÍFICAS E
TECNOLÓGICAS DO ESTADO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da Aloimunização em Pacientes Atendidos no Instituto de Hematologia e Hemoterapia do Amapá (HEMOAP), no período de Janeiro/2014 à Setembro/2015.

Pesquisador: MÁRCIA CRISTINA MUNHOZ CHAGAS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53139915.3.0000.0001

Instituição Proponente: INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAPÁ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.414.137

Apresentação do Projeto:

Todos os seres humanos, possuem na parte externa da membrana de suas hemácias (glóbulos vermelhos ou eritrócitos), substâncias que são próprias de indivíduo para indivíduo e que herdamos geneticamente de nossos progenitores. Estas substâncias podem ser de natureza protéica, glicoprotéica ou glicolipídica e possuem uma ou várias funções biológicas que podem ser: estrutura, transporte, estrutura e transporte, função de receptor/adesão, enzima e elementos do complemento. . À estas substâncias chamamos de antígenos.

Quando entramos em contato com antígenos que não nós são próprios, seja através de transfusão de sangue, seja, através na gestação (no caso de mulheres), formamos anticorpos contra estes antígenos que são chamados de aloanticorpos. Esse aloanticorpo, fica no plasma sanguíneo, e se não tivermos contato com o antígeno correspondente não há nenhum problema para nossa saúde. Porém, caso haja necessidade de uma nova transfusão e na membrana das hemácias contidas nesta nova bolsa houver o antígeno para o qual já existe o aloanticorpo correspondente no paciente, poderá haver um fenômeno que desencadeará uma resposta imunológica que poderá levar à uma hemólise intra-vascular ou extra-vascular.

Endereço: Av. Feliciano Coelho, 1509

Bairro: Trem

CEP: 68.908-220

UF: AP

Município: MACAPÁ

Telefone: (96)3212-5353

Fax: (96)3212-5349

E-mail: cep.iapa@iapa.ap.gov.br