

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

MARIA REBECA GONÇALVES COURA

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA
DOENÇA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**JOÃO PESSOA
2014**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

MARIA REBECA GONÇALVES COURA

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA
DOENÇA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia de Conclusão de Curso
apresentado como exigência para obtenção do
Diploma de graduação em Farmácia, da
Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras

**JOÃO PESSOA – PB
2014**

MARIA REBECA GONÇALVES COURA

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA
DOENÇA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia de Conclusão de Curso apresentado
como exigência para obtenção do Diploma de
graduação em Farmácia, da Universidade Federal da

Monografia aprovada em ____/____/____/

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras
Orientador

Prof^a Dr^a Daniele Idalino Janebro
Examinador Interno

Ricardo Cartaxo Ramalho
Examinador Externo

AGRADECIMENTOS

Agradeço acima de tudo a **Deus**, por me oferecer a oportunidade de viver, me manter forte e nunca ter me abandonado.

Aos meus pais, **Edimar Rodrigues Coura** e **Maria Marluce Gonçalves Coura**, pelo amor, confiança e apoio diário que mesmo com distância não deixou de se manter presente no meu dia-a-dia, acreditando em mim e não permitindo que eu desanimasse.

Aos meus irmãos, **Thiago e Laryssa** pelo companheirismo, por sempre me motivarem, e estarem comigo dando força, para enfrentar todas as dificuldades.

Ao meu namorado, **Luciano**, por todo amor, apoio, paciência e por estar sempre ao meu lado.

À minha cunhada **Amanda**, pela sua amizade e cumplicidade, sei que posso sempre contar com sua ajuda.

À Professora **Dr^a Daniele Idalino Janebro** e ao Professor **Dr. Robson Cavalcante Veras** pela confiança, e pela boa vontade em transmitir seus grandes conhecimentos em favor da minha formação.

À todos os amigos que fiz na graduação pelos bons momentos e por permanecerem comigo na minha trajetória de vida e conhecimento.

RESUMO

A anemia falciforme é a doença hemolítica crônica, de caráter hereditário mais comum no Brasil. O objetivo deste estudo foi realizar revisão sistemática sobre as complicações clínicas e tipos de diagnóstico dos portadores dessa doença, assim como mostrar a grande importância da triagem neonatal. Foram selecionadas publicações nas bases científicas de dados Medline e Lilacs através do Pubmed e Scielo, disponíveis entre os anos de 2000 e 2014. Foram incluídas na análise sickle cell anemia, aspectos clínicos referentes a complicações, diagnóstico laboratorial e triagem neonatal. Os resultados mostraram que, dos 29 artigos selecionados, 3 (10,3%) foram publicadas no período entre 2002 e 2004, 6 (20,7%) entre 2005 e 2007, 13 (44,8%) entre 2008 e 2010 e 7(24,1) entre 2011 e 2013. Com relação ao conceito e definição da anemia falciforme, todos os 29 artigos abordaram um pouco sobre o assunto; 6 (18,2%) destacaram a epidemiologia e sua distribuição mundial; 7 (24,1%) abrangeram as manifestações clínicas da doença; 20 (68,9%) contemplam diagnóstico laboratorial e triagem neonatal. A maioria dos estudos ocorreram no Brasil, na região Nordeste, e as capitais de Salvador e Fortaleza apresentaram a maior prevalência da anemia falciforme. As manifestações clínicas mais comuns foram as infecções e o sequestro esplênico. O melhor método para detecção da anemia falciforme foi a cromatografia líquida de alta performance (HPLC), altamente sensível e reprodutível. A doença falciforme ainda esta associada à alta morbidade e mortalidade, e neste cenário a triagem neonatal é uma ferramenta eficaz para a detecção precoce e gestão desta doença.

Palavras-chave: Anemia Falciforme, Diagnóstico, Triagem neonatal.

ABSTRACT

Sickle cell anemia is a chronic hemolytic disease, the most common hereditary character in Brazil. The objective of this study was to accomplish systematic revision on the clinical complications and types of diagnosis of the bearers of that disease, as well as showing the great importance of neonatal screening. Scientific publications were selected on Medline and Lilacs and SciELO through doPubmed available between the years 2000 and 2014, were included in the analysis sickle cell anemia, clinical aspects related to complications, laboratory diagnosis and neonatal screening. The results showed that, of the 29 selected articles, 03 (10.3%) were published between 2002 and 2004, 6 (20.7%) between 2005 and 2007, 13 (44.8%) between 2008 and 2010 and 7 (24.1) between 2011 and 2013. Regarding the concept and definition of sickle cell anemia, all 29 articles approached a little about the subject; 6 (18.2%) detached the epidemiology and its worldwide distribution; 7 (24.1%) covered the clinical manifestations of the disease; 20 (68.9%) include laboratory diagnostics and neonatal screening. The most studies happened in Brazil, the Northeast Region, and the capitals of Fortaleza and Salvador presented the highest prevalence of sickle cell anemia. The most common clinical manifestations were infections and splenic sequestration. The best method for detection of sickle cell anemia was highly sensitive and reproducible High Performance Liquid Chromatography (HPLC), highly sensitive and reproducible. Sickle cell disease is still associated with high morbidity and mortality, and this scenary neonatal screening is an effective tool for early precocious detection and administration of this disease.

Keywords: Sickle cell anemia, Diagnosis, Neonatal screening.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Distribuição dos artigos incluídos na revisão _____ 14

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
2	MÉTODOS	09
3	RESULTADOS	10
4	DISCUSSÃO	20
5	CONCLUSÃO.....	28
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é um tipo de doença sanguínea hemolítica hereditária, que se caracteriza pela presença de células vermelhas com formato anormal, devido a predominância da hemoglobina S, a qual confere as hemácias a forma de foice. Essas hemácias deformadas, nem sempre conseguem passar através dos pequenos vasos, bloqueando-os e impedindo a circulação do sangue nas áreas ao redor, resultando dano ao tecido circunvizinho e provocando dor. O curso da doença é variável. Há doentes que apresentam problemas sérios com mais frequência e outros têm problemas eventuais de saúde (SILVA et al., 2006; YANAGUIZAWA et al., 2008).

A denominação “anemia falciforme” é designada para a forma que ocorre nos indivíduos homozigotos para a hemoglobina S (SS), havendo ainda as formas heterozigotas, na qual o gene da HbS combina-se com a hemoglobina normal (HbA) ou com outras formas anormais da hemoglobina (HbC, HbD, betatalassemia, entre outras) (YANAGUIZAWA et al., 2008).

Essa doença é caracterizada por uma série de manifestações clínicas, que ocorrem a partir do primeiro ano, e estendem-se durante toda a vida apresentando uma grande variabilidade. O problema clínico mais frequente é a crise dolorosa vaso-oclusiva. Outras intercorrências de relevância clínica são a síndrome torácica aguda, e as infecções bacterianas, que com a crise dolorosa levam a internações hospitalares, morbidade e morte (FERRAZ, 2012).

No Brasil estima-se que existam mais de 2 milhões de portadores dessa doença, sendo mais de 8 mil afetados com a forma homozigótica (HbSS), possuindo uma distribuição do gene S bastante heterogênea, dependendo de composição relativa, negróide ou europeia, da população. Apresentando as regiões Norte e Nordeste com uma prevalência de heterozigotos para a HbS mais alta (6 a 10%), a medida que nas regiões Sul e Sudeste a prevalência é mais baixa (2 a 3%) (FERRAZ, 2012; DI NUZZO, FONSECA, 2004)

Considerada de uma alta predominância no Brasil, e sendo reconhecida como uma doença de elevada mortalidade e morbidade, é necessário sua identificação e tratamento precoces. Por esse motivo o seu diagnóstico passou a ser

obrigatório em todos os estados, pelos testes de triagem neonatal, desde junho de 2001, com a criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), juntamente com a triagem do hipotireoidismo congênito, da fenilcetonúria e da fibrose cística. (MURAO, FERRAZ, 2007)

A triagem neonatal (teste do pezinho) é concedida a todos os recém-nascidos brasileiros, sendo realizada na primeira semana de vida, no posto de saúde mais próximo da residência do recém-nascido. Após os 4 meses de idade, o diagnóstico da doença e detecção do traço falciforme é realizado por meio do exame de sangue chamado eletroforese de hemoglobina (GOULART, FEITOSA, 2012).

O presente trabalho teve como objetivo elaborar uma revisão sistemática sobre os conhecimentos disponíveis na literatura acerca das manifestações clínicas e o diagnóstico laboratorial dos portadores dessa doença, como também mostrar a grande importância da triagem neonatal

2 MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, método que diz respeito ao levantamento da literatura de relevância para embasar a investigação referente ao estudo proposto nas bases de dados Medline e LILACS, e por meio de busca não eletrônica. Foram selecionados estudos publicados no período de 2000 a 2014, no idioma inglês e português, e outros quando necessário devido sua grande relevância para a pesquisa. Para a busca, foram usados os descritores: sickle cell anemia, aspectos clínicos referentes a complicações, diagnóstico laboratorial e triagem neonatal. Os critérios de exclusão foram: artigos que enfocassem aspectos clínicos referentes a tratamento e prognóstico da doença. Identificadas, as publicações foram analisadas e os dados registrados em formulários elaborados para esse fim, no qual constavam: título, autor (es) e os aspectos técnicos a serem pesquisados, conforme os objetivos propostos. Após a análise, os dados foram organizados, as idéias interpretadas, culminando na redação do trabalho.

Segundo Salomon (2004) esse tipo de pesquisa trará subsídios para o conhecimento sobre o que foi pesquisado, como e sob que enfoque e perspectivas foram tratadas o assunto apresentado na literatura científica

3 RESULTADOS

O quadro 1 mostra a distribuição dos artigos incluídos na revisão. Foram encontrados 305 estudos, dos quais 27 utilizando-se as palavras-chave sickle cell anemia and clinical complications; 17 utilizando-se as palavras-chave sickle cell anemia and laboratory diagnosis e 261 resultados com as palavras-chave sickle cell anemia and neonatal screening ou "anemia falciforme e complicações clínicas", "anemia falciforme e diagnóstico laboratorial" ou "anemia falciforme e triagem neonatal". Após análise preliminar, 29 trabalhos foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade referentes à população de estudo adotados no presente trabalho.

Das 29 referências selecionadas, 3 (10,3%) foram publicadas no período entre 2002 e 2004, 6 (20,7%) entre 2005 e 2007, 13 (44,8%) entre 2008 e 2010 e 7(24,1) entre 2011 e 2013. A distribuição segundo o idioma do periódico de publicação foi de 15 (51,7%) artigos em inglês, 13 (44,8%) artigos em português e 1 (3,4%) artigo em espanhol. Com relação ao conceito e definição da anemia falciforme, todos os 29 artigos abordaram um pouco sobre o assunto; 6 (18,2%) destacaram a epidemiologia e sua distribuição mundial; 7 (24,1%) abrangeram as manifestações clínicas da doença; 20 (68,9%) contemplam diagnóstico laboratorial e triagem neonatal, exame esse de fundamental importância para o diagnóstico precoce da doença.

A maioria dos estudos foram realizados nos estados da região Nordeste (17,2%), seguidos da região Sudeste (13,8%), regiões Centro- Oeste (10,3%) e Sul (10,3%), nenhum estudo foi encontrado em estados da região Norte do Brasil, também foram realizados estudos em outros países, sendo a maior parte dos países pertencentes ao continente europeu (17,2%), seguidos da Ásia (10,3%), África (6,9%) e América (3,4%).

Foi observado 14 (48,3%) estudos que relataram a prevalência do traço falciforme, sendo 7 (50%) estudos realizados no Brasil e 7 (50%) em outros países. No Brasil, 3 (42,8%) estudos englobaram a região Nordeste, 2 (28,5%) a região Centro- Oeste e 2 (28,5%) a região Sudeste. Na região Nordeste o predomínio do traço falciforme ocorreu na região do Recôncavo Baiano com os municípios de São Félix (27,8%), Cachoeira (17,9%) e Maragogipe (12,5%). Depois a cidade de

Fortaleza com 3,8% de portadores do traço e em Natal com 1,5%. Na região Sudeste, o estado do Rio de Janeiro, apresentou uma porcentagem de 4,7% e o município de Araraquara (SP) uma porcentagem de 2,15%. Na região Centro- Oeste tivemos o Distrito Federal com 3,23% e o município de Dourados (MS) com 1,37%. Observou-se uma maior prevalência do traço falciforme na região do Recôncavo Baiano.

Com relação aos outros países, a maior porcentagem de pacientes com o traço falciforme ocorreu na região central da Índia, equivalendo a 46,1% da população estudada. Pôde-se observar que nos dois países estudados do continente africano, prevaleceu uma alta incidência de portadores do traço falciforme, sendo uma porcentagem de 20,6% no país da Nigéria e 16,9% na República Democrática do Congo.

Em relação a anemia falciforme, foram encontrados 14 (48,2%) estudos que enfatizaram a prevalência dessa doença, sendo 7 (50%) estudos realizados no Brasil e os outros 7 (50%) ocorridos em outros países. No Brasil, foram realizados 3 (42,8%) estudos na região Nordeste, 2 (28,6%) estudos na região Sudeste, e regiões Centro-Oeste e Sul com 1(14,3%) estudo cada. Na região Nordeste, as capitais Salvador e Fortaleza apresentaram uma prevalência da anemia falciforme igual a 0,2%, em seguida veio Natal com 0,05%. Na região Centro-Oeste, estudo feito no município de Dourados(MS) mostrou um predomínio de 0,09%. Na região Sudeste, tivemos dois estudos com destaque para o realizado no estado de Minas Gerais, que mostrou o predomínio de 0,04% da anemia falciforme e outro estudo no município de Araraquara (SP) onde não foram detectados casos de anemia. E por último se destacou a região sul, onde a prevalência na cidade do Paraná foi de 0,002% do traço falciforme. Pôde-se observar que ocorreu uma maior prevalência da doença nas capitais Salvador e Fortaleza, ambas pertencentes a região Nordeste.

Em relação aos outros países, a região central da Índia foi a que teve a maior prevalência com 7,6%, seguida da Nigéria com 2,8% e da República Democrática do Congo com 1,4%. Podendo assim observar uma enorme prevalência dessa doença no país da Índia.

A população de estudo prevalente foi a de recém-nascidos, presentes em um total de 21 (72,4%) artigos, com variação de 389 a 1.833.030 recém-nascidos. Três (10,3%) estudos incluíram como amostra crianças e outros três (10,3%)

adolescentes, apenas dois (6,9%) estudos apresentaram amostragem abrangendo a idade adulta.

Apenas 6 (20,7%) estudos englobaram a raça da população estudada, sendo evidenciado o predomínio da cor parda (66,6%), essa prevalência pode estar relacionada a heterogeneidade étnica, ao alto grau de miscigenação racial e a grande quantidade de afro- descendentes encontradas em nosso país. Em relação ao sexo, a prevalência foi quase igual tanto para o sexo masculino quanto para o feminino, dos 9 (31%) estudos que contemplaram o sexo, 5 (55,5%) estudos tiveram predomínio do sexo feminino e 4 (44,4%) estudos predomínio do sexo masculino, não existe uma relação entre a prevalência de hemoglobinas anormais e o sexo dos indivíduos, uma vez que o gene não está ligado ao sexo.

Sete (24,1%) estudos estiveram relacionados com as manifestações clínicas da anemia falciforme, e dentre estes apenas 3 (42,8%) relataram as principais causas de óbito dos pacientes. As manifestações clínicas mais comuns em todos os artigos estudados foram as infecções e o sequestro esplênico. Dois estudos relataram as principais causas de internação em decorrência das manifestações clínicas, sendo que em um estudo de 54,5% de internações, 46% foram devido as crises dolorosas, e o outro estudo mostrou que de 7 internações 50% delas foram devido as infecções.

Fernandes et al (2010); Van der Plas et al (2011) e Rezende et al. (2009) relataram como causas mais comuns de óbitos, as infecções, com as respectivas porcentagens, (38,5%) infecção por pneumonia e septicemia, (33%) infecção por sepse e meningite e (2,7%) infecção (não determinado).

Em relação a Triagem Neonatal, que é uma ação preventiva que permite fazer o diagnóstico de diversas doenças congênitas ou infecciosas, assintomáticas no período neonatal, foram estudados 21 (72,4%) artigos que englobaram e enfatizaram a importância dessa ação, mas apenas 5 (23,8%) estudos evidenciaram a cobertura desse programa na área estudada. Foram evidenciados o estado do Paraná com 100% de cobertura, município de Dourados (MS) com (82%), o Distrito Federal com (80%) de cobertura, e a região do Recôncavo Baiano, em que tivemos um crescimento favorável da cobertura durante os anos estudados, nos municípios de Maragogipe (56,2%) e São Felix (100%), já no Município de Cachoeira houve uma redução, passando de 82,6% para 46,4%. Com relação aos outros países

apenas Costa Rica mostrou relato da sua área de cobertura, sendo equivalente a 99%.

Em relação as técnicas empregadas para o diagnóstico laboratorial da doença falciforme, 10 (34,5%) artigos utilizaram a cromatografia líquida de alta performance (HPLC), 8 (27,5%) artigos relataram uso da eletroforese por focalização isoelétrica (IEF), 2 (6,9%) artigos descrevem uso de ambas as técnicas e dois artigos mencionaram a utilização da eletroforese de hemoglobina em meio alcalino. Desta forma, foi visto através destes estudos que a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) foi o método mais utilizado, ele é considerado um meio bastante usado para detecção da anemia falciforme uma vez que é conhecido como uma técnica altamente sensível que proporciona um processamento rápido das amostras com um alto índice de reprodutibilidade e exatidão.

Quadro 1- Distribuição dos artigos incluídos na revisão

Nº	AUTOR	ANO	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	CASUÍSTICA	IDIOMA	IDADE	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	TRIAGEM NEONATAL	SEXO	COR
1	Feitosa, Goulart	2012	Rondonópolis/MG	Descritivo e Prospectivo	11 Portadores de AF	Português	Entre 4 meses e 63 anos.	–	(73%) Sequestro Esplênico, (64%) Crises dolorosas (45%) Infecções (prevaleceu urinária)	–	Feminino	Parda
2	Diniz et al.	2009	Distrito Federal	Seccional de Prevalência	116.271 Recém nascidos	Português	RN	IEF	–	(0,09%) AF (3,23 %) TF	–	–
3	Watanabe et al.	2008	Paraná	Observacional Transversal	548.810 Recém Nascidos	Português	RN	IEF confirmatório por HPLC	–	(0,002%) AF	Feminino	Branca
4	Silva et al.	2006	Cachoeira, Maragogipe e São Félix (Recôncavo Baiano)	Corte transversal	Indivíduos voluntários que doaram sangue venoso e 849 RN de Cachoeira 651 RN de Maragogipe e 515 RN de São Félix.	Português	5 a 65 anos	Eletroforese de hemoglobina de Hb em meio alcalino e RN em HPLC	–	Voluntários 9,5% à 11,4% DF 17,9% TF (Cachoeira) 12,5% TF (Maragogipe) 27,8% TF (São Félix)	–	–

Nº	AUTOR	ANO	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	CASUÍSTICA	IDIOMA	IDADE	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	TRIAGEM NEONATAL	SEXO	COR
5	Araújo et al.	2004	Natal	_	1.940 Recém nascidos	Português	RN	Eletroforese em ph alcalino Eletroforese de hemoglobina em ph ácido Teste de solubilidade	_	98% N 0,05% AF 1,5% TF	_	Parda
6	Pinheiro et al.	2006	Fortaleza	Prospectivo	389 Recém nascidos	Português	RN	HPLC	_	4,1% de DF 0,2% AF 3,8% TF	_	Parda
7	Fernandes et al.	2010	Minas Gerais	Coorte	1.833.030 Recém-nascidos	Português	0 a 7 anos	_	(38,5%) Infecções (pneumonia e septicemia) (20,5%) Indeterminada (16,7%) Sequestro esplênico.	_	Masculino	_
8	Sommer et al.	2006	Rio Grande do Sul	Retrospectivo	117.320 Recém nascidos	Português	RN	HPLC IEF	_	0,0025% DF	_	_
9	Lobo et al.	2003	Rio de Janeiro	_	99.260 Recém nascidos	Português	RN	HPLC	Infecções de vias aéreas superiores, Febre, Sequestro esplênico, Síndrome mão/pé, crises vaso-oclusivas	95,22% N 0,08% DF 4,7% TF	_	_

Nº	AUTOR	ANO	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	CASUÍSTICA	IDIOMA	IDADE	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	TRIAGEM NEONATAL	SEXO	COR
10	Vespoli et al.	2011	Araraquara /SP	Transversal e observacional	1.750 Recém nascidos	Português	RN	–	–	0% AF 2,15% TF		
11	Souza, Protesi e Fonseca	2010	Dourados /MS	Descritivo ambispectivo	13.835 Recém Nascidos	Português	RN	–	–	0% DF 1,37% TF	–	–
12	Daudt, et al.	2002	Porto Alegre	Piloto	1615 Recém nascidos	Português	RN	IEF em gel de agarose	–	1,2% DF	Masculino	Branca
13	Rezende et al.	2009	Minas Gerais	Coorte retrospectivo	255 crianças com hemoglobinopatia SS/Sβ°	Português	2 anos	–	2,7% infecção 1,9% sequestro esplênico 1,5% causa desconhecida 0,8% insuficiência respiratória 0,4% possível AVC	–	Feminino	–
14	Von Der Plas et al.	2011	Holanda	–	298 crianças	Inglês	Menor que 18 anos	HPLC	(33%) Sepses/Meningite (25%) AVC (16,7%) Meningite Haemophilus (16,7%) Infecção pneumocócica	–	Masculino	–

Nº	AUTOR	ANO	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	CASUÍSTICA	IDIOMA	IDADE	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	TRIAGEM NEONATAL	SEXO	COR
15	Ballardini et al.	2013	Ferrara/Itália	—	1.992 Recém-nascidos	Inglês	RN	HPLC	—	0,8% DF	—	—
16	Jain et al.	2012	Índia Central	—	1.162 Recém-nascidos	Inglês	RN	HPLC	—	7,6% AF 46,1% TF	—	—
17	Ponigali, Patia e Khodiar	2012	Chhattisgarh/Índia	Piloto	1158 Recém Nascidos	Inglês	RN	HPLC	—	0,4% DF 5,26% TF	Masculino	—
18	Zanette et al.	2011	Bahia	—	99 pacientes com AF em estado estacionário	Inglês	Maiore s ou iguais a 12 anos	—	Acidente vascular cerebral Sequestro esplênico	—	—	—
19	Lê et al.	2010	Bélgica	—	222.352 crianças	Inglês	4,2 anos	IEF HPLC	(47,9%) crises vaso-oclusivas (39,6%) anemia severa (33%) dactylites (27%) sem manifestações clínicas (6,3%) septicemia (2,1%) AVC	0,04% DF 0,03% AF	—	—

Nº	AUTOR	ANO	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	CASUÍSTICA	IDIOMA	IDADE	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	TRIAGEM NEONATAL	SEXO	COR
20	Berthet et al.	2010	Nice/ França	Prospectivo	19.775 Recém nascidos	Inglês	RN	–	–	0,06% DF 0,04% AF	–	–
21	Agasa et al.	2010	Nordeste da República Democrática do Congo	–	520 Recém nascidos	Inglês	RN	IEF	–	0,96% AF 23,3% TF	–	–
22	Gulbis et al.	2009	Bélgica	–	191.783 Recém nascidos	Ingês	RN	IEF	–	0,06% DF	–	–
23	Tshilolo et al	2009	República Democrática do Congo	Pioneiro	31.304 Recém nascidos	Inglês	RN	IEF	–	1,4% AF 16,9% TF	–	–
24	Al Qurashi et al	2008	Arábia Saudita	Transversal	45.682 crianças e adolescentes	Inglês	RN a 19 anos	–	–	0,27% DF	–	–
25	Odunvbun, Okoló e Rahimy	2008	Nigéria	Transversal prospectivo	644 Recém nascidos	Inglês	RN	IEF	–	75,3% N 2,8% AF 20,6% TF	Masculino	–
26	Juli3n et al.	2007	Madrid	Prospectivo descritivo	190.238 Recém nascidos	Inglês	RN	HPLC	–	0,016% DF	–	–

Nº	AUTOR	ANO	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	CASUÍSTICA	IDIOMA	IDADE	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	TRIAGEM NEONATAL	SEXO	COR
27	Al Hosani et al.	2005	Emirados Árabes Unidos	Piloto	22.200 Recém nascidos	Inglês	RN	HPLC	–	0,04% DF 1,1% TF		
28	Adorno et al.	2005	Salvador	Transversal	590 Recém nascidos	Inglês	RN	HPLC	–	82,6% N 9,8 DF 0,2% AF	Feminino	Parda
29	Abarca et al.	2008	Costa Rica	–	70943 Recém nascidos	Espanhol	RN	IEF	–	0,007% AF 1,07% TF	–	–

4 DISCUSSÃO

A doença falciforme é definida como sendo um grupo de alterações genéticas caracterizadas pelo predomínio de Hb S, sendo a anemia falciforme a forma homozigota desta, a mais grave (HOLSBACH et al., 2010).

A heterozigose para hemoglobina S consta em situação relativamente comum, mas clinicamente benigna, uma vez que a maioria desses indivíduos não apresentam consequências clínicas adversas. Isso ocorre devido à concentração de Hb S ser inferior a 50%, tornando as hemácias resistentes à falcização. Os indivíduos portadores de traço falciforme têm expectativa de vida igual à do restante da população, mas devem ser encaminhados para aconselhamento genético, uma vez que existe a possibilidade de gerar filhos com a forma grave de doença falciforme (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

Essa doença conhecida como hematológica hereditária é considerada uma das mais comuns no mundo. Ela é originária da África, chegando às Américas através do comércio de escravos. Além desses países, é atualmente encontrada em toda a Europa e em extensas regiões da Ásia. Na África Equatorial, 40% da população é portadora, e a doença falciforme atinge uma prevalência de 2 a 3% da população (MARQUES et al., 2012; HOLSBACH et al., 2010; DI NUZZO, FONSECA, 2004).

De acordo com os estudos analisados pôde-se comprovar a prevalência dessa doença nos países do continente africano. Segundo Aqasa et al., (2010), um estudo feito na região Nordeste do país da República Democrática do Congo mostrou uma prevalência de 0,96% de crianças com anemia falciforme, enquanto 23,3% eram portadoras do traço da doença. Outro estudo realizado neste mesmo território, com 31.304 recém-nascidos, demonstrou um predomínio ainda maior da mesma, com 1,4% de recém-nascidos, em que 16,9% destes portavam o traço (TSHILOLO et al., 2009). Enquanto isso, na Nigéria, no estudo feito por Odunvbun, Okolo e Rahimy, (2008) observou-se a maior taxa de prevalência da doença correspondente a 2,8% dos recém-nascidos.

Nesse mesmo contexto no continente asiático, em um estudo feito na região central do país da Índia, contabilizou-se 7,6% dos recém-nascidos enquanto 46,1%

eram portadores do traço falciforme sendo perceptível, também uma alta taxa nessa região (JAIN et al., 2012). Em contraposição, o continente europeu representado pelos países da Bélgica e a cidade de Nice (França), apresentaram uma porcentagem mais baixa dessa patologia sendo respectivamente, 0,03% e 0,04% (LÊ et al., 2010; BERTHET et al., 2010).

No Brasil, a anemia falciforme é considerada a hemoglobinopatia que ocorre com maior frequência nos seres humanos, chegando a acometer 0,1% a 0,3% da população negra, com tendência a atingir parcela cada vez mais significativa da população, devido ao alto grau de miscigenação. A doença distribui-se heterogeneamente, sendo mais constante onde, a proporção de antepassados negros é maior; ocorrendo uma predominância entre negros e pardos, podendo também ser verificada entre brancos. Por esse motivo a maior presença é observada nas regiões Norte e Nordeste, que tiveram maior influência na constituição étnica de sua população. No Nordeste do Brasil a prevalência do gene é de 3% podendo chegar a 5,5% no estado da Bahia e em Pernambuco, estima-se uma prevalência de 3,5% (HOLSBACH et al., 2010).

Segundo estudo realizado em maternidades públicas, no sudeste, a prevalência média de heterozigotos (portadores) é de 2%, valor que sobe a cerca de 6-10% entre negros. Estimativas com base nesse predomínio, permitem contabilizar a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene da Hb S e mais de 8 mil afetados com a forma homozigótica (Hb SS). Avalia-se o nascimento entre 700 e 1000 novos casos durante o ano, de doenças falciformes no Brasil (HOLSBACH et al., 2010; DI NUZZO, FONSECA, 2004).

Segundo Adorno et al., (2005) e Pinheiro et al., (2006), estudos realizados em Salvador e Fortaleza mostraram a mesma predominância de anemia falciforme sendo esta 0,2% e com relação ao traço, os valores foram, respectivamente, 9,8% e 3,8% enquanto na cidade de Natal houve uma prevalência de 0,05% da doença falciforme e de 1,5% do traço (ARAÚJO et al., 2004). Em Salvador, foi visto um grande número de heterozigose (Hb AS) e sendo assim deve-se realizar aconselhamento genético como uma forma de contribuir com a diminuição do surgimento de afetados com a forma homozigótica, cabendo aos pais, a escolha de terem filhos ou não (Hb SS).

Na região centro-oeste observou-se nos estudos, um predomínio do traço falciforme, tanto no Distrito Federal como na cidade de Dourados (MS),

respectivamente igual a 3,23% e 1,37% (SOUZA, PROTESI, FONSECA, 2010; DINIZ et al., 2009). Pôde-se observar também que no Distrito Federal a anemia falciforme acomete 0,09% da população estudada (DINIZ et al., 2009). Desta forma a alta prevalência do traço falciforme, mostra a grande importância do diagnóstico precoce no Distrito Federal para o planejamento de ações educativas na redução da morbidade e mortalidade infantil dos portadores da doença falciforme.

Na região sudeste, conforme Vespoli et al. (2011), em um estudo feito no município de Araraquara(SP), observou-se um predomínio de 2,15% do traço e 0% de anemia falciforme, já no Rio de Janeiro, de acordo com Lobo et al. (2003) o traço foi de 4,7%. Em Minas Gerais, numa pesquisa feita por Fernandes et al., (2010), houve uma prevalência de 0,04% da anemia falciforme, nessa última análise nota-se uma taxa de 0,003% de óbitos provocados pela doença.

Na região Sul, no estudo feito na cidade de Paraná, com 548.810 recém-nascidos observou-se um menor domínio da anemia falciforme, igual a 0,002% (WATANABE et al., 2008).

Essa preponderância do traço falciforme no Brasil é uma característica genética vista com maior frequência, em virtude, principalmente, da quantidade de negros na população e do processo de miscigenação (HOLISBACH et al., 2010).

Os defeitos hereditários da síntese da hemoglobina ocorrem por alterações dos genes das globinas, presentes nos cromossomos 11 e 16. O indivíduo adulto normal possui um único par de genes β , o defeito de um desses genes causa alteração de, aproximadamente, metade desta no adulto. Essa condição genética denomina-se heterozigoto (Hb AS) (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

A hemoglobina é uma proteína composta por quatro cadeias globínicas ligadas ao grupo Heme, que podem ser de quatro tipos: alfa, beta, delta e gama. Encontramos num indivíduo adulto normal, as hemoglobinas A, A₂, e F, sendo que a primeira é formada por duas cadeias alfa e duas beta. Na anemia falciforme, tem-se a hemoglobina S que é mutante da hemoglobina A, que se caracteriza por uma alteração na cadeia beta da hemoglobina resultante da substituição do aminoácido ácido glutâmico pelo aminoácido valina na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia β da globina (BATISTA, ANDRADE, 2008 ; DI NUZZO, FONSECA, 2004).

Esta alteração leva a uma mudança na carga elétrica da molécula que, uma vez desoxigenada, provoca uma alteração na morfologia do eritrócito caracterizada pelo evento conhecido por falcização, que é a mudança da forma normal da hemácia

para a forma de foice, por isso o nome de falciforme (BRASIL, 2009). Muitas causas contribuem para que ocorra esse fenômeno: percentagem de hemoglobina S e hemoglobina fetal (HbF), tensão de oxigênio, pH sanguíneo, hiperosmolaridade, necessidade sanguínea, tipos de células falciformes e hemólise extravascular. A formação de células falciformes provoca um círculo vicioso, com aumento da viscosidade sanguínea, trombose, retardo do fluxo sanguíneo, estase sanguínea e hemólise. Todos esses fenômenos favorecem a hipóxia, que é responsável pela manutenção do transtorno falcêmico (BATISTA, ANDRADE, 2008).

Os fenômenos vasoclusivos, principalmente, de pequenos vasos, constituem o evento fisiopatológico responsável pela origem da grande maioria dos sinais e sintomas que estão presentes no quadro clínico dos pacientes com anemia falciforme são eles: crises álgicas e hemolíticas, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, priapismo, Acidente Vascular Cerebral (AVC), auto esplenectomia (BATISTA, ANDRADE, 2008; BRUNETTA et al., 2010).

As infecções são manifestações comuns que podem acometer esses pacientes, elas são causadas, principalmente, por bactérias encapsuladas, especialmente, no trato respiratório e podem levar a septicemia. Verifica-se na primeira infância uma esplenomegalia que progride com a formação de trombose e infartos, culminando com a atrofia e fibrose do órgão, fenômeno este que ocorre geralmente até os 5 anos de idade (BRUNETTA et al., 2010) (DI NUZZO, FONSECA, 2004). Um estudo feito por Lobo et al., (2003) relatou que de 82 crianças com a doença falciforme, ocorreram 7 internações em 5 crianças, onde 50% foram devidas as infecções.

Em relação a síndrome torácica aguda (STA) é caracterizada pelos sintomas como dor torácica, tosse, febre, dispneia com infiltrado pulmonar é associada por microorganismos atípicos, principalmente *Chlamydia* e *Mycoplasma*, vírus e outras bactérias mais comuns, como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* e *pneumococo* (MARQUES et al., 2012).

O sequestro esplênico refere-se a uma complicação comum nas crianças com anemia falciforme. Caracteriza-se pelo aprisionamento de hemácias no baço, com consequente aumento de tamanho do órgão e queda dos níveis de hemoglobina. Ele é considerado a segunda causa de morte na primeira década de vida, logo após os episódios infecciosos. Os eventos apresentam prevalência de 7,5 a 30%, ocorrendo com maior frequência entre 3 meses e 5 anos de idade (76% antes dos 2 anos) e

em pacientes com hemoglobinopatia SS. Conforme o estudo feito por Feitosa, Goulart, (2012) com 11 portadores de anemia falciforme, realizado no município de Rondonópolis, Mato Grosso, o sequestro esplênico (73%) foi a complicação mais citada pelos participantes, podendo está relacionada ao fato de que a maioria dos indivíduos estudados eram crianças (54,5%) (REZENDE et al., 2009).

As crises dolorosas são um dos sintomas clínicos mais recorrentes na AF, constituindo-se em uma das causas mais frequentes de atendimento nas emergências. O estudo feito em Rondonópolis, MG, as crises dolorosas (64%) foram consideradas a segunda principal manifestação citada pelos participantes do estudo (DIAS et al., 2013), nesse mesmo cenário, 54,5% dos pacientes portadores de anemia falciforme sofreram internações, sendo que 46% dessas estavam relacionadas com as crises dolorosas (FEITOSA, GOULART, 2012).

Outra complicação que é causa de morbidade e mortalidade na doença de células falciformes é o Acidente Vascular Cerebral acontecendo mais frequentemente em crianças de 3 a 10 anos de idade (MARQUES et al., 2012). Segundo Zanette et al., (2011), estudo feito na Bahia obteve-se o acidente vascular cerebral como um dos principais problemas causados pela anemia falciforme.

Com relação a mortalidade ocasionada por esta doença, um estudo feito por Fernandes et al., 2010 na cidade de Minas Gerais, com uma população de 1.833.030 recém-nascidos, submetendo-os a Triagem Neonatal, observou-se que 1.396 crianças possuíam perfil hemoglobínico compatível com a doença falciforme, nesse grupo 78 óbitos foram ocorridos dos quais 80,8% destes foram entre pacientes que possuíam a patologia. A maior faixa etária se deu entre crianças de 0 a 5 anos de idade, essa alta incidência de mortalidade até os 5 anos de vida pode ser explicada pela grande ocorrência de eventos agudos graves na infância. As principais causas desses óbitos estavam relacionadas com infecções (38,5%) (pneumonia e septicemia) e sequestro esplênico (16,7%). Outro estudo feito por Von der Plas et al., 2011, na Holanda, com 298 crianças, também mostrou que as infecções (sepse e meningite) foram as principais causas de terem levado 24 crianças que possuíam anemia falciforme a óbito (VAN DER PLAS, 2011).

Pôde-se observar que essa doença é inflamatória crônica permeada de episódios agudos, causando elevada morbidade e mortalidade nos indivíduos acometidos, essas manifestações clínicas alteram a qualidade de vida do portador,

acarretando dificuldades no trabalho, estudo e lazer, além de provocar baixa auto estima.

Tentando melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência dessa população, o Ministério da Saúde incluiu em 2001, a pesquisa de hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), visando contribuir para a morbimortalidade da doença falciforme. No Brasil, os primeiros programas de triagem neonatal (TN) surgiram na década de 1990. O PNTN oferece a triagem universal de recém-nascidos para doenças congênitas: hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, hemoglobinopatias e fibrose cística. Dentre as enfermidades identificadas e tratadas por meio do PNTN, as hemoglobinopatias, e mais especificamente a anemia falciforme, são as patologias genéticas mais frequentes entre recém-nascidos brasileiros quando comparadas às demais doenças diagnosticadas pelo PNTN. No entanto, os dados epidemiológicos disponíveis sobre a anemia falciforme não indicam a prevalência real da doença no país, pois o PNTN tem sido implantado gradativamente no Brasil (DINIZ et al., 2009).

Esse programa é caracterizado por três fases de implantação, sendo que apenas os estados que possuem fase II e fase III possuem a triagem para hemoglobinopatias. Na fase I, são realizados os testes de triagem neonatal para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito; na fase II, os estados que realizam triagem para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito e hemoglobinopatias; na fase III, os estados que possuem todos os testes anteriores adicionados da triagem para fibrose cística.

Pode-se observar nos estudos que a cobertura da Triagem Neonatal no Brasil é bastante desigual, estados que fazem parte de regiões mais desenvolvidas tiveram cobertura mais adequada, como exemplo podemos citar o estudo feito por Watanabe et al., (2008) no estado do Paraná, que está localizado na região Sul do país, e apresentou uma cobertura de 100%. De acordo com Souza, Protes, Fonseca, (2010) no município de Dourados (MS) destacou-se um crescente número de recém-natos participantes do PNTN no ano de 2005, apresentando 82% de cobertura. Já estudo feito por Araújo et al., (2004) em Natal, alegou que o estado do Rio Grande do Norte ainda não possui relato de estudos referentes à identificação de hemoglobinas anormais no período neonatal.

Outro estudo feito por Silva et al., (2006) em três municípios da região do Recôncavo Baiano, mostrou um aumento da cobertura da triagem neonatal em dois

destes municípios (São Felix e Maragogipe), apenas no Município de Cachoeira houve uma redução, passando de 82,6% para 46,4% das crianças nascidas entre 2001 e 2003. Dos municípios analisados, São Felix foi o único em que todos os recém-nascidos participaram da triagem neonatal em 2002 e 2003. Isto se deve a uma estrutura melhor dos serviços de saúde daquele município, que conta com seis Programas Saúde da Família, sendo três localizados na zona rural e três na zona urbana, para atender uma população de 14 mil habitantes. O Município de Cachoeira, por sua vez, também conta com seis Programas Saúde da Família, porém para atender a uma população com cerca de 30 mil habitantes.

Em relação aos outros países tivemos o estudo feito por Abarca et al., (2008), no país da Costa Rica, que mostrou uma cobertura de 99%, pois é considerado um dos países com os programas mais organizados em todas as etapas da TN até o tratamento e acompanhamento estão a cargo dos respectivos governos. No país da Índia, observou-se no estudo feito por Jain et al., (2012) que há poucos dados sobre incidência de anemia falciforme, isso se deve ao país ter uma cobertura insuficiente para implantação do PNT. Os estudos que foram feitos na Bélgica e na cidade francesa Nice, mostraram eficácia do programa de Triagem Neonatal (BERTHET et al., 2010; GULBIS et al, 2009). O estudo de base comunitária feita na Arábia Saudita, por Al Qurashi et al., (2008) mostraram uma alta prevalência da doença na comunidade e que ela é mais comum em regiões do leste e do sul do país, mostrando que programas de triagem neonatal nacional ou regional para a doença falciforme devem ser planejadas. Já que a população em risco tem uma distribuição geográfica desigual, a triagem seletiva em vez da universal, seria mais apropriada para o país.

Por isso quanto maior a cobertura para o Programa de Triagem Neonatal, maiores são as chances de se obter o diagnóstico precoce para a doença. A síndrome falcêmica impõe o correto diagnóstico clínico, fundamentado no diagnóstico laboratorial. Essa análise é feita através de eletroforese de hemoglobina, focalização isoelétrica ou cromatografia líquida de alta performance (HPLC). A metodologia básica para a classificação de grande parte das hemoglobinas mutantes continua sendo a eletroforese de Hb alcalina em acetato de celulose (NAOUM, DOMINGOS, 2007)

Atualmente, a introdução de técnicas alternativas, como a focalização isoelétrica e a cromatografia líquida de alta resolução, tem permitido melhor análise

dessas hemoglobinas variantes (HOLSBACH et al., 2010). A maioria dos estudos utilizaram como técnica para o diagnóstico precoce a cromatografia líquida de alta performance (HPLC), e a eletroforese por focalização isoelétrica (IEF), essas duas técnicas são as mais escolhidas pelo fato de qualquer uma delas poderem ser utilizadas de forma isolada para a triagem inicial, pois definem métodos de elevada precisão, sendo que todo resultado positivo deve ser repetido em mesma amostra para confirmação. O ideal é que todo laboratório de triagem trabalhe com os dois métodos, usando um como de rotina e o outro como complementação, para que quando ocorra casos de padrão indeciso pela técnica de escolha, estes possam ser reconsiderados pelo outro método destinando aumentar a sensibilidade e a especificidade.

5 CONCLUSÃO

Diante dos resultados deste estudo, percebe-se que a anemia falciforme é um distúrbio herdado recessivamente, que apresenta uma significativa importância epidemiológica, pois atinge uma grande parte da população, principalmente a de origem africana e o Brasil por ser um país de grande miscigenação, apresenta altas prevalências de indivíduos heterozigotos, aumentando assim ainda mais a probabilidade do surgimento de indivíduos homozigotos. É caracterizada pela predominância de uma variedade de manifestações clínicas que podem até levar os pacientes a óbito.

Sendo assim comprova-se que a Triagem Neonatal é fundamental, pois através do diagnóstico laboratorial pode-se fazer a detecção precoce da doença, evitando assim as complicações decorrentes dela, uma vez que possibilita tratamento adequado e diminuição da morbimortalidade relacionada a essa doença.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABARCA, G.; NAVARRETE, M.; TREJOS, R.; CÉSPEDES, C.; SABORÍO, M. Hemoglobinas anormais en la población neonatal de Costa Rica. **Rev. Biol. Trop.**, v. 56, n. 3, p. 995-1001, 2008.

ADORNO, E. V.; COUTO F. D.; MOURA NETO, J. P.; MENEZES, J. F.; RÊGO, M.; REIS M.G.; GONÇALVES, M.S. Hemoglobinopatias em recém-nascidos de Salvador, Bahia, Nordeste do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 21, n. 1, p. 292-298, 2005.

AL HOSANI, H.; SALAH, M.; OSMAN, H. M.; FARAG, H. M.; ANVERY, S. M. Incidence of haemoglobinopathies detected through neonatal screening in the United Arab Emirates. **East Mediterr Health J.**, v. 11, n. 3, p. 300-7, 2005.

AL QURASHI, M. M.; EL-MOUZAN, M. I.; AL-HERBISH, A. S.; AL-SALLOUM, A. A.; AL-OMAR, A. A. The prevalence of sickle cell disease in Saudi children and adolescents. A community-based survey. **Saudi Med J.**, v. 29, n. 10, p. 1480-3, 2008.

AGASA, B.; BOSUNGA, K.; OPARA, A.; TSHILUMBA, K.; DUPONT, E.; VERTONGEN, F.; COTTON, F.; GULBIS, B. Prevalence of sickle cell disease in a northeastern region of the Democratic Republic of Congo: what impact on transfusion policy? **Transfus Med.**, v. 20, n. 1, p. 62-5, 2010.

ARAÚJO, M. C. P. E.; SERAFIM, E. S. S.; CASTRO JR, W. A. P.; MEDEIROS, T. M. D. Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 20, n. 1, p. 123-128, 2004.

BALLARDINI, E.; TAROCCO, A.; MARSELLA, M.; BERNARDONI, R.; CARANDINA G.; MELANDRI, C.; GUERRA, G. Universal neonatal screening for sickle cell disease and other haemoglobinopathies in Ferrara, Italy. **Blood Transfus.**, v. 11, n. 2, p. 245-9, 2013

BATISTA, A.; ANDRADE, T. C. Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil. **Universitas Ciências da Saúde**, v. 03, n. 01, p. 83-99, 2008.

BERTHET, S.; MONPOUX, F.; SOUMMER, A. M.; BÉRARD, E.; SARLES, J.; BADENS, C. Dépistage néonatal de la drépanocytose au CHU de Nice : bilan des 8 dernières années. **Archives de Pédiatrie**, v.17, n.12, p.1652-1656, 2010.

DAUDT, L. E.; ZECHMAISTER, D.; PORTAL, L.; CAMARGO NETO, E.; SILLA, L. M. R.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 833-841, 2002.

DI NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 5, p. 347-54, 2004.

DINIZ, D.; GUEDES, C.; BARBOSA, L.; TAUIL, P. L.; MAGALHÃES, I. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n.1, p.188-194, 2009.

FEITOSA, J. M.; GOULART, L. S. Aspectos clínicos e assistenciais dos pacientes portadores de anemia falciforme em Unidades Básicas de Saúde do Centro-Oeste do Brasil. **Revista HCPA**, v. 32, n. 4, p. 400-405, 2012.

FERNANDES, A. P. P. C.; JANUÁRIO, J. L.; CANGUSSU, C. B.; MACEDO, D. L.; VIANA, M. B. Mortalidade de crianças com doença falciforme: um estudo de base populacional. **Jornal de Pediatria**, v.86, n. 4, p.279-284, 2010.

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**, v. 29, n. 3, p. 218-222, 2007.

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

GULBIS, B.; COTTON, F.; FERSTER, A.; KETELSLEGERS, O.; DRESSE, M. F.; RONGÉ-COLLARD, E.; MINON, J. M.; LÉ, P.Q.; VERTONGEN, F. Neonatal haemoglobinopathy screening in Belgium. **J Clin Pathol.**, v. 62, n. 1, p. 49-52, 2009.

HOLSBACH, D. R.; SALAZAR, E.A.V.M.; IVO, M.L.; ARAUJO, O.M.R.; SAKAMOTO, T.M. Investigação bibliográfica sobre a hemoglobina S de 1976 a 2007. **Acta Paulista Enfermagem**, v. 23, n. 1, pag. 119-124, 2010.

JAIN, D. L.; SARATHI, V.; UPADHYE, D.; GULHANE, R.; NADKARNI, A. H.; GHOSH, K.; COLAH, R. B. Newborn screening shows a high incidence of sickle cell anemia in Central India. **Hemoglobin**, v. 36, n. 4, p. 316-22, 2012.

JULIÁN, E. C.; DULÍN, I. E.; GUERRERO, S. M.; ARRANZ, L. M.; GALARÓN, G. P.; BELÉNDEZ, B. C.; BELLÓN, C. J. M.; GARCÍA, A. M.; CANTALEJO, L. A. Evaluation of systematic neonatal screening for sickle cell diseases in madrid three years after its introduction. **An Pediatr (Barc)**, v. 66, n. 4, p. 382-6, 2007.

LÊ, P. Q.; FERSTER, A.; COTTON, F.; VERTONGEN, F.; VERMYLEN, C.; VANDERFAEILLIE, A.; DEDEKEN, L.; HEIJMANS, C.; KETELSLEGERS, O.; DRESSE, MF.; GULBIS, B. Sickle cell disease from Africa to Belgium, from neonatal screening to clinical management. **Med Trop (Mars)**., v. 70, n. 5-6, p. 467-70, 2010.

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. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 13, n. 2/3, p. 154-9, 2003.

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

MARQUES, V.; SOUZA, R. A. A. R.; RAMOS, L. J.; MENEGUETTI, D. U. O.; ZAN, R. A. Revendo a anemia falciforme: sintomas, tratamentos e perspectivas. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 3, n. 1, p. 39-61, 2012.

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

ODUNVBUN, M. E.; OKOLO, A. A.; RAHIMY, C. M. Newborn screening for sickle cell disease in a Nigerian hospital. **Public Health**, v. 122, n. 10, p. 1111-6, 2008.

PANIGRAHI, S.; PATRA, P. K.; KHODIAR, P. K. Neonatal screening of sickle cell anemia: a preliminary report. **Indian J Pediatr**, v. 79, n. 6, p. 747-50, 2012.

PINHEIRO, L. S.; GONÇALVES, R. P.; TOMÉ, C. A. S.; ALCÂNTARA, A. E. E.; MARQUES, A. R. C.; SILVA, M. M. Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 28, n. 2, p. 122-5, 2006.

REZENDE, P. V.; REZENDE, P. V.; VIANA, M. B.; MURAO, M.; CHAVES, A. C. L.; RIBEIRO, A. C. F. Sequestro esplênico agudo em coorte de crianças com anemia falciforme. **Jornal de Pediatria**, v. 85, n. 2, p. 163-169, 2009.

SILVA, W. S.; LASTRA, A.; OLIVEIRA, S. F.; GUIMARÃES, N. K.; GRISOLIA C. K. Avaliação da cobertura do programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias em populações do Recôncavo Baiano, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 22, n. 12, p. 2561-2566, 2006.

SOMMER, C.K.; DAUDT, L. E.; ZECHMAISTER, D.; PORTAL, L.; CAMARGO NETO, E.; SILLA, L. M. R.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 22, n. 8, p.1709-1714, 2006.

SOUZA, R. A. V.; PRATESI, R.; FONSECA, S. F. Programa de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias em Dourados, MS - uma análise. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 126-130, 2010.

TSHILOLO, L.; AISSI, L. M.; LUKUSA, D.; KINSIAMA, C.; WEMBONYAMA, S.; GULBIS, B.; VERTONGEN, F. Neonatal screening for sickle cell anaemia in the Democratic Republic of the Congo: experience from a pioneer project on 31 204 newborns. **J Clin Pathol.**, v. 62, n. 1, p. 35-8, 2009.

VAN DER PLAS, E. M.; TWEEL, X. W. V.; GESKUS, R. B.; HEIJBOER, H.; BIEMOND, B. J.; PETERS, M.; FIJNVANDRAAT, K. Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening. **British Journal of Haematology**, v. 155, p. 106–110, 2011.

VESPOLI, S.; MARQUES, M.; MARANE, S. S. G.; SANTOS, V. F.; CHUNG, MAN CHIN; SANTOS, J. L. Análise das prevalências de doenças detectadas pelo programa nacional de triagem neonatal no município de Araraquara no ano de 2009. **Revista Ciência de Farmácia Básica Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 269-273, 2011.

WATANABE, A.M.; PIANOVSKI, M. A. D.; ZANIS NETO, J.; LICHTVAN, L. C. L.; CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E. A.; DOMINGOS, M. T.; WITTIG, E. O. Prevalência da hemoglobina S no Estado do Paraná, Brasil, obtida pela triagem neonatal. **Caderno Saúde Pública**, v. 24, n. 5, p. 993-1000, 2008.

YANAGUIZAWA, M.; TABERNER, G. S.; CARDOSO, F. N. C.; NATOUR, J.; FERNANDES, A. R. C. Diagnóstico por imagem na avaliação da anemia falciforme. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n. 2, p. 102-105, 2008.

Zago M. A., Falcão R. P, Pasquini R. Tratado de Hematologia. São Paulo: Atheneu, 2013, 1 ed, p. 899.

ZANETTE, A. M.; GONÇALVES Mde. S.; BAHIA, R. C.; NOGUEIRA, L. V.; ARRUDA, S. M. Sickle cell anemia: delayed diagnosis in Bahia, Brazil--a largely Afro-descendant population. **Ethn Dis.**, v. 21, n. 2, p. 243-7, 2011.