

José Nelio Januario

**INCIDÊNCIA DA DOENÇA FALCIFORME EM UM
MILHÃO DE NASCIDOS VIVOS EM MINAS GERAIS
(1998-2001)**

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte
2002

José Nelio Januario

**INCIDÊNCIA DA DOENÇA FALCIFORME EM UM
MILHÃO DE NASCIDOS VIVOS EM MINAS GERAIS
(1998-2001)**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Marcos Borato Viana

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte
2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Ana Lúcia Almeida Gazzola

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Maria Sueli de Oliveira Pires

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Geraldo Brasileiro Filho

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Pediatria

Ivani Novato Silva

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Walter dos Reis Caixeta Braga

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA

Coordenador

Francisco José Penna

Sub-Coordenador

Joel Alves Lamounier

Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Ivani Novato Silva

Jorge Andrade Pinto

Marcos Borato Viana

Marco Antonio Duarte

Representante Discente

Nulma Souto Jentzch



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte – MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9939



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **JOSÉ NÉLIO JANUÁRIO** nº de registro 9968512. Às quatorze horas e trinta minutos do **dia quatorze do mês de agosto de dois mil e dois**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Curso em 28/06/2002, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“INCIDÊNCIA DA DOENÇA FALCIFORME EM UM MILHÃO DE NASCIDOS VIVOS EM MINAS GERAIS – 1998-2001”** requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina - Área de Concentração em Pediatria. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Marcos Borato Viana, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Marcos Borato Viana/orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Profa. Anna Bárbara Freitas Carneiro Proietti	Instituição: HEMOMINAS	Indicação: <u>Aprovado</u>
Profa. Sara Terezinha Olalla Saad	Instituição: UNICAMP	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Eugênio Marcos Andrade Goulart	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>

Pelas indicações, o candidato foi considerado APROVADO.
O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar o presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata que será assinada por todos os membros participantes da comissão examinadora. Belo Horizonte, quatorze de agosto de dois mil e dois.

Prof. Marcos Borato Viana/orientador [Assinatura]

Profa. Anna Bárbara Freitas Carneiro Proietti [Assinatura]

Profa. Sara Terezinha Olalla Saad [Assinatura]

Prof. Eugênio Marcos Andrade Goulart / co-orientador [Assinatura]

Prof. Francisco José Penna (Coordenador) [Assinatura]

PROF. FRANCISCO JOSÉ PENNA
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Pediatria

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

[Assinatura] 17/07/2017
CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Januario, José Nelio
J35i Incidência da doença falciforme em um milhão de nascidos vivos em Minas Gerais (1998-2001) / José Nelio Januario. Belo Horizonte, 2002.
97p. ilus
Dissertação.(Mestrado).Pediatría. Faculdade de Medicina da UFMG.
1.Anemia falciforme/epidemiologia 2.Doença da hemoglobina SC/epidemiologia 3.Triagem neonatal
4. Hemoglobinopatias 5.Estigma de célula falciforme
I.Título

NLM: WH 170
CDU: 616.155.135

A Milza

Gabriela

Guilherme

e Nely

A todos companheiros do Nupad

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

Com muito orgulho me empenhei na tarefa de organizar a primeira sistematização dos dados globais do Programa de Triagem Neonatal para a Doença Falciforme em Minas Gerais – publicados agora nesta dissertação.

Esta tarefa aparentemente simples tornou-se progressivamente complexa, porque exigiu muito rigor na exposição e interpretação dos volumosos dados que vieram desafiadoramente à tona, e também, neste processo, tivemos que zelar por captar a exata essência das informações geradas por um dos maiores programas, no plano internacional, de triagem neonatal para a doença falciforme.

No entanto, o que se mostrou complexo tornou-se progressivamente simples e mesmo agradável, pelo envolvimento total e desprendido da equipe técnica do Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico - Nupad, à qual tenho a honra de pertencer.

Este trabalho não teria sido finalizado sem a participação desta equipe. Colaboração decisiva, pois são muitas as dificuldades de um docente universitário, e ao mesmo tempo pós-graduando, para desenvolver um trabalho deste porte com agilidade.

Diante das dúvidas de um pós-graduando, que acredito serem mais habituais que as certezas, houve estímulo, capacidade e compreensão do meu orientador, professor Marcos Borato Viana. Reconheço a correta direção por ele apontada, desde o início de nossas discussões, ao tratarmos do que seria priorizado em um vasto universo de informações geradas pelo programa de triagem. Terei sempre seu rigor metodológico como um grande ensinamento.

A meticulosa análise e classificação de uma grande variedade de fenótipos – característica inata à triagem neonatal de hemoglobinopatias – contaram com os sólidos conhecimentos e dedicada contribuição da bioquímica

Maria Cristina Paixão e da patologista-clínica, professora Maria Helena da Cunha Ferraz, ambas do Laboratório de Hemoglobinopatias do Nupad.

Destaco o valoroso trabalho de Patrícia Karla Fontes Bergerhoff, Cleidimar de Oliveira Sá, Janaína Coelho dos Santos Felipe, Giselle Bonfim Assunção, Fernanda Silva Pimentel, Sandra Arlinda Cotta da Silva e Vera Lúcia Moreira, técnicas do Laboratório de Hemoglobinopatias, cujas mãos, manipulando colossal número de amostras, incorporaram adaptações geniais à técnica de eletroforese por focalização isoelétrica.

Aos biólogos Roberto Vagner Puglia Ladeira e Vanilda Guedes Ferreira, à bioquímica Juliana Mourão Lima e à coordenadora geral do Laboratório de Triagem Neonatal do Nupad, Hélia Lemos da Silva, profissionais de elevada responsabilidade perante a emissão final de nossos resultados, agradeço também a prestimosa atenção nos momentos em que foram solicitados.

Ao sábio companheiro, professor Oto Guimarães Mourão, agradeço pelos ensinamentos e por estarmos juntos em todos os momentos, principalmente naqueles difíceis, na coordenação do Nupad e do Programa Estadual de Triagem Neonatal - PETN.

Sentimo-nos honrados pelas opiniões e diversas referências feitas pelo professor Graham R. Serjeant ao programa desenvolvido em Minas Gerais, estimulando-nos muito a compartilhar esta experiência com a comunidade científica internacional.

Desde a coleta das amostras até o tratamento das crianças afetadas, diversos profissionais dos Centros de Saúde e Secretarias Municipais de Saúde de todo o Estado, Instituto de Saúde da Mulher e da Criança, Hospital das Clínicas da UFMG, Fundação Hemominas, Secretaria de Estado da Saúde e Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa despenderam o que têm de melhor a fim de garantir as condições necessárias para que este Programa continue cumprindo, com muito zelo, a missão a que se pretendeu.

***“This case is reported because of the unusual blood finding,
no duplicate of which I have ever seen described.”***

James B. Herrick, Chicago, 1910

*“Peculiar Elongated and Sickle-Shaped Red Blood Corpuscles in a Case of
Severe Anemia”
Archives of Internal Medicine*

***“A condição mórbida conhecida como anemia
drepanocítica concentra presentemente as atenções
dos pesquisadores, não só do estrangeiro mas também
do nosso país. Suas características permitem
considerá-la como integrante da patologia infantil, pelo
menos no que se refere aos primeiros episódios de sua
evolução. cremos, além disso, ser ela uma das mais
freqüentes entidades hematológicas, excluídas as
anemias secundárias, epifenômenos dos mais variados
estados mórbidos infantis.”***

Berardo Nunan Filho, 1949

*“Aspectos Clínicos da Drepanocitose na Infância”
Tese para concurso de Professor Catedrático de Clínica Pediátrica Médica e
Higiene Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais*

***Listas de tabelas, figuras,
abreviaturas e acrônimos***

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1	Características principais de estudos de ocorrência de hemoglobinopatias, por número amostral, método laboratorial, delineamento do estudo e cor/etnia, segundo regiões da América Latina.....	16
Tabela 2.2	Ocorrência de hemoglobinas S, C e outras, segundo estudos em regiões da América Latina	18
Tabela 2.3	Características principais de estudos de ocorrência de hemoglobinopatias, por número amostral, método laboratorial, delineamento do estudo e cor/etnia, segundo regiões do Brasil.....	19
Tabela 2.4	Ocorrência de hemoglobinas S, C e outras, segundo estudos em regiões do Brasil	22
Tabela 5.0	Ocorrência de hemoglobinopatias em nascidos vivos Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001	38
Tabela 5.1	Número de recém-nascidos triados, relação de nascidos vivos (SINASC) e cobertura Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1994/2001	39
Tabela 5.2	Distribuição de recém-nascidos triados, segundo idade, à coleta da primeira amostra Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001	40
Tabela 5.4	Percentual da doença falciforme por crianças triadas, segundo Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001	41
Tabela 5.5	Percentual de heterozigotos para hemoglobinas S, C, D, e para hemoglobinopatia CC, segundo Diretorias Regionais	

	de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001	42
Tabela 5.5.1	Faixas de incidência da doença falciforme e dos fenótipos mais comuns por cada 100.000 nascimentos, baseadas em quartis - Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001.....	43
Tabela 5.6	Ranking de incidências da doença falciforme e fenótipos mais comuns nas Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001	59
Tabela 5.7	Agrupamento das Diretorias Regionais de Saúde por incidência dos fenótipos Hb SS, Hb SC, Hb SD e Hb S/ β^+ tal	61
Tabela 5.8	Agrupamento das DRS por fenótipos SS e SC	62
Tabela 5.9	Distribuição (%) da população residente, por cor, segundo as Unidades de Federação	63
Tabela 5.10	Agrupamento das regiões por cor preta e parda	64
Tabela 5.11	tratamento e acompanhamento dos pacientes detectados com os fenótipos Hb SS e Hb SC - Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001	65
Tabela 6.1	Taxa média geométrica de crescimento anual segundo as Grandes Regiões e situação do domicílio - 1950/2000	70
Tabela 6.2	Nascidos Vivos por raça da mãe, segundo Estados e territórios dos EUA - Ano 2000.....	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1	Distribuição geográfica das talassemias, doença falciforme e outras hemoglobinopatias	14
Figura 2.2	Distribuição do gene da doença falciforme em todas as partes do mundo, com setas indicando a sua expansão pela América e, recentemente, pela Europa.	15
Figura 5.1	Incidência da doença falciforme em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	44
Figura 5.2	Incidência dos fenótipos Hb SS, Hb SC, Hb S/ β^0 tal, Hb S/ β^{+} tal e Hb SD em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	45
Figura 5.3	Incidência da anemia falciforme (Hb SS) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	46
Figura 5.4	Incidência conjunta dos fenótipos Hb SS e Hb AS em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	47
Figura 5.5	Incidência dos fenótipos Hb SS e Hb AS em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	48
Figura 5.6	Incidência da doença da hemoglobina SC (Hb SC) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	49
Figura 5.7	Incidência conjunta da anemia falciforme (Hb SS) e da doença da hemoglobina SC (Hb SC) em nascidos vivos, por	

	Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	50
Figura 5.8	Incidência dos fenótipos Hb SS e Hb SC em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	51
Figura 5.9	Incidência do traço falciforme (Hb AS) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	52
Figura 5.10	Incidência conjunta dos fenótipos Hb CC e Hb AC em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	53
Figura 5.11	Incidência dos fenótipos Hb CC e Hb AC em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	54
Figura 5.12	Incidência da doença da hemoglobina CC (Hb CC) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	55
Figura 5.13	Incidência do traço da hemoglobina C (Hb AC) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	56
Figura 5.14	Incidência do traço da hemoglobina D (Hb AD) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS - Programa Estadual de Triagem Neonatal - 1998/2001	57
Figura 5.15	Dendograma para as DRS considerando a incidência dos fenótipos Hb SS, Hb SC, Hb SD e Hb S/ β^{tal}	60
Figura 5.16	Dendograma para as DRS considerada a incidência dos fenótipos Hb SS, Hb SC	61

Figura 6.1	Total trimestral de crianças triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG e total de autorizações para internações hospitalares (AIH) emitidas pelo SUS para partos normais e cesáreos - 1999/2001	71
------------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

β talassemias – Talassemias β

β^s – Gene da hemoglobina S

AHCPR – *Agency for Health Care Policy and Research*

AIH – Autorização para Internações Hospitalares

Cipoi/UNICAMP – Centro Integrado de Pesquisas Oncohematológicas na Infância

Cosah/MS – Coordenadoria de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DF – Doença falciforme

DNA – Ácido desoxirribonucléico

DRS – Diretorias Regionais de Saúde

EUA – Estados Unidos da América

FMUFMG – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Hb – Hemoglobina

Hb A/ β^{+} tal – Genótipo heterozigoto para β^{+} talassemia

Hb AC – Genótipo heterozigoto para hemoglobina C

Hb AD – Genótipo heterozigoto para hemoglobina D

Hb AE – Genótipo heterozigoto para hemoglobina E

Hb Bart's – Hemoglobina Bart's

Hb CC – Genótipo homozigoto para hemoglobina C

Hb D – Hemoglobina D

Hb E – Hemoglobina E

Hb S – Hemoglobina S

Hb S/ β^+ tal - Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e β^+ talassemia

Hb S/ β^0 tal - Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e talassemia menor

Hb SC – Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobinas S e C

Hb SS – Genótipo homozigoto para hemoglobina S

HbE/ β^+ tal - Genótipo duplo heterozigoto para a hemoglobina E e β^+ talassemia

HD_{Punjab} – Hemoglobina D_{Punjab}

HEMOMINAS – Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais

HPLC – *High Performance Liquid Chromatography* - Cromatografia Líquida de Alta Performance

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICEX/UFMG – Instituto de Ciências Exatas da UFMG

IEF – *Isoelectric focusing* - Eletroforese por Focalização Isoelétrica

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE/PUBMED: *National Library of Medicine*

n – número de amostras

Nupad – Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG

PAF – Programa de Anemia Falciforme

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

PETN – Programa Estadual de Triagem Neonatal

RN – Recém-nascido

S/ β^+ talassemia – Interação hemoglobina S e β^+ talassemia

SES – Secretaria de Estado da Saúde

SIH/SUS – Sistema de Informações Hospitalares do SUS

SINASC – Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SRTN - Serviço de Referência em Triagem Neonatal

SUS – Sistema Único de Saúde

tal – Talassemia

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

Resumo

RESUMO

Palavras-chave: Doença Falciforme, Anemia Falciforme, Triagem Neonatal , Doença da Hemoglobina SC, Doença da Hemoglobina S, Traço Falciforme, Estigma de Célula Falciforme, Hemoglobinopatias.

Trata-se de estudo observacional, descritivo, destinado a avaliar a ocorrência e distribuição da doença falciforme na população de nascidos vivos do Estado de Minas Gerais, com base em testes de triagem neonatal realizados entre março de 1998 e dezembro de 2001, relativos a 1.060.757 crianças. A cobertura obtida pela triagem, em relação aos nascidos vivos no período estudado, foi estimada em 92,8%.

A coleta da primeira amostra, busca-ativa e encaminhamento dos casos confirmados, assim como a coleta de novas amostras para os casos suspeitos, foram executados, predominantemente, por equipes de saúde das Unidades Básicas de Saúde, em todos municípios do Estado.

A incidência encontrada em recém-nascidos para todos fenótipos pertencentes do grupo de doença falciforme foi de 1:1.383, sendo 1:2.581 para Hb SS e 1:3.357 para Hb SC. O traço falciforme apresentou um percentual médio de incidência de 3,3%, com variações entre 1,5% a 4,8% nas diferentes regiões do Estado. A hemoglobinopatia C (Hb CC) foi encontrada em 0,01%, e o traço Hb AC em 1,3% das crianças. O traço para a hemoglobina D (Hb AD) ocorreu em cada 2.321 nascimentos. A doença da hemoglobina H (Hb Bart's) foi identificada com alta probabilidade de positividade em sete casos. Verificou-se uma incidência de 4,8% (n= 51.078) para todas as hemoglobinas variantes encontradas em homozigose ou heterozigose. Para elucidação de alguns fenótipos, foram associadas técnicas moleculares tipo *Polymerase Chain Reaction* (PCR) e estudos em familiares para confirmação diagnóstica. Os pacientes com critério clínico para tratamento foram encaminhados à Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais - Hemominas.

As maiores taxas de incidência da doença falciforme ocorreram no norte e nordeste do Estado (Diretorias Regionais de Saúde de Unaí, Montes Claros e

Teófilo Otoni). Regiões limítrofes com o Estado de São Paulo, Mato Grosso do Sul e sul de Goiás apresentaram as menores incidências.

Constatou-se que a distribuição territorial dos heterozigotos e dos homozigotos para a hemoglobina C apresenta conformação diferente daquela relacionada à hemoglobina S em algumas grandes regiões, sendo recomendável a realização de estudos posteriores com desagregação dos dados.

As significativas diferenças regionais encontradas na distribuição da doença falciforme devem ser consideradas no planejamento estadual de ações de saúde.

Alerta-se para a necessidade de adoção imediata de uma estratégia nacional com enfoque na adaptação da rede hospitalar e, particularmente, dos serviços de urgência, para oferecer cuidados clínicos adequados ao doente falciforme, considerando a gravidade e o polimorfismo de sua condição. Ao mesmo tempo, a doença falciforme, visto sua alta prevalência, deve ser incorporada ao rol de preocupações dos crescentes programas municipais multidisciplinares de atenção primária.

Ressalta-se que os programas de triagem neonatal para a doença falciforme, em franca expansão no País, devem ser submetidos a rigorosos processos de avaliação dos resultados obtidos no tratamento e acompanhamento dos casos detectados, pois o benefício do diagnóstico neonatal precoce já é uma experiência mundial consagrada.

Sumário

SUMÁRIO

RESUMO

1	INTRODUÇÃO	2
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
2.1	ALGUNS PRESSUPOSTOS	7
2.2	BASES DE DADOS CONSULTADAS	8
2.2.1	<i>Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde</i>	8
2.2.1.1	Tesaurus (<i>Mesh</i>):.....	8
2.2.1.2	Qualificadores(<i>Subheading</i>):.....	8
2.2.1.3	Período:	8
2.2.1.4	Agrupamentos:.....	8
2.2.1.5	Resultados:.....	8
2.2.1.6	Critérios de seleção de referências selecionadas para estudo:	9
2.2.1.7	Seleção das referências nos agrupamentos:	9
2.2.2	<i>National Library of Medicine - MedLine/PubMed</i>	9
2.2.2.1	Tesaurus (<i>Mesh</i>):.....	9
2.2.2.2	Qualificadores (<i>Subheading</i>):.....	9
2.2.2.3	Período:	10
2.2.2.4	Agrupamentos:.....	10
2.2.2.5	Resultados:.....	10
2.2.2.6	Critérios de seleção de referências selecionadas para estudo:	10
2.2.2.7	Seleção das referências nos agrupamentos:	10
2.2.2.8	Base de dados de referências bibliográficas:.....	11
2.3	ASPECTOS CONCEITUAIS.....	11
2.4	RELEVÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA	12
2.5	DISTRIBUIÇÃO NO CONTINENTE SUL-AMERICANO E CARIBE	13
2.6	DISTRIBUIÇÃO NO BRASIL.....	19
2.7	DISTRIBUIÇÃO EM OUTROS CONTINENTES	24
3	OBJETIVOS	28

4	METODOLOGIA	30
4.1	DELINEAMENTO.....	30
4.2	COBERTURA	31
4.3	AGRUPAMENTOS REGIONAIS.....	31
4.4	ANÁLISE DE CONGLOMERADOS	31
4.5	NORMAS TÉCNICAS E ANÁLISE LABORATORIAL.....	32
4.6	TRATAMENTO E SEGUIMENTO	33
4.7	ASPECTOS ÉTICOS	34
4.8	FINANCIAMENTO.....	35
5	RESULTADOS	37
5.1	OCORRÊNCIA DE FENÓTIPOS	37
5.2	DADOS GLOBAIS E COBERTURA.....	39
5.3	FAIXA ETÁRIA	40
5.4	INCIDÊNCIA REGIONAL.....	40
5.5	CARACTERÍSTICAS ÉTNICAS.....	62
5.6	TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO.....	64
6	DISCUSSÃO	67
7	CONCLUSÕES	83
8	ABSTRACT	86
9	RESUMEN	88
10	REFERÊNCIAS	91

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Em 19 de janeiro de 1997, o jornal de maior circulação no País, *Folha de São Paulo*¹, dedica diversas páginas do seu caderno *Ciência* ao relato sobre a situação de um dos maiores problemas de saúde pública em nosso país: a doença falciforme. Surpreende o grau de precisão e abrangência que a matéria atinge sobre os aspectos médico e social deste tema; este último, até então, uma preocupação quase restrita aos movimentos organizados de negros. No decorrer da exposição do problema, afirmações contundentes, e depoimentos de estudiosos da área e pacientes, dão uma dimensão muito realista da situação da doença àquela época. Entre as diversas citações, destacamos:

“Não existe programa nacional algum de exames, controle e atendimento para a doença hereditária mais comum no Brasil: a anemia falciforme.”

“Para falar francamente: não há política pública porque a doença afeta pessoas de origem negra e, portanto, mais pobres, na maioria.”

“A falta de preparo médico e de uma política pública voltada ao problema faz com que a maior parte dos diagnósticos seja feita tardiamente, muitas vezes quando a criança já está com a saúde comprometida.”

Lopez, estudiosa dos aspectos sociais do tema, em reportagem à revista *Raça Brasil*, de julho de 1999², em que ressalta também a recente implantação, àquela época, do programa em Minas Gerais, afirma:

“Doença genética mais comum no Brasil, a anemia falciforme continua desconhecida e ignorada. Não há tratamento para a causa, mas as complicações podem ser evitadas e curadas se o paciente for detectado precocemente.”

Após sucessivas campanhas dos movimentos organizados de negros, criou-se por ato governamental, em 1995, o fórum *Grupo de Trabalho*

*Interministerial para Valorização da População Negra*³, para fomentar ações diversas relacionadas a esse segmento da sociedade.

Como consequência, em 1996, o Ministério da Saúde criou o Programa de Anemia Falciforme⁴ - PAF, alentando expectativas de todos aqueles interessados no problema da anemia falciforme no País.

No entanto, o que se verificou – até que a Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, em 1998, implantasse o Programa de Triagem Neonatal para a Doença Falciforme – foram acanhadas ações ministeriais, que não tiveram prosseguimento, apesar do esforço individual dos profissionais que se envolveram na concepção do PAF. Na tentativa de implementar o programa, iniciou-se através da Coordenadoria de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde - Cosah/MS, o cadastramento nacional de doentes falciformes e o fornecimento de medicamentos e vacinas para os serviços onde esses pacientes estavam inscritos.⁵

Assim, um ano após a contundente denúncia da *Folha de São Paulo*, desencadeia-se, em Minas Gerais, a primeira iniciativa pública – extensiva à toda população do Estado – no rol de medidas objetivas e necessárias para enfrentamento dos danos causados pela doença falciforme.

O mesmo periódico *Folha de São Paulo*, em fevereiro de 1998⁶, publica matéria citando:

“A Secretaria da Saúde de Minas Gerais lança hoje o primeiro programa estadual de diagnóstico e tratamento da anemia falciforme, a doença genética de maior incidência no país.”

Após o início da triagem neonatal para doença falciforme, em março de 1998, o Programa Estadual de Triagem Neonatal em Minas Gerais torna-se importante referência, em termos de saúde pública, sobre esta doença, não somente para o País, mas também para fóruns e pesquisadores internacionais.⁷⁻

9

Entre diversas citações^{2, 3, 8} a respeito desta iniciativa pioneira, destacamos a referência feita por Graham R. Serjeant⁹, pesquisador inglês conhecido internacionalmente por sua vasta contribuição no entendimento da história natural da doença falciforme. Em recente reedição de sua obra *Sickle*

*Cell Disease*⁹, ao abordar, no prefácio da publicação, os recentes avanços, obtidos no mundo, em relação à doença falciforme, afirma:

“No Brasil, a escala e importância do problema está sendo reconhecida e enfrentada por vários programas estaduais de triagem neonatal, dos quais os mais marcantes e avançados têm suas coordenações em Belo Horizonte, no Estado de Minas Gerais, e Campinas, no Estado de São Paulo” (tradução do autor).

Esse pesquisador faz jus também ao programa desenvolvido pela Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP (SP), de âmbito regional, e de características pioneiras no País para a triagem neonatal da doença falciforme, tendo acumulado no período de agosto de 1992 a maio de 2002 um total de 382.615 testes em recém-nascidos.^{8, 10}

Neste cenário, a intenção deste trabalho de dissertação é registrar os dados colhidos pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal - PETN, referentes à incidência da doença falciforme e de outras hemoglobinas variantes em Minas Gerais, em casuística próxima de 1,1 milhão de recém-nascidos.

A experiência vivida pelos EUA, refletida na conferência de consenso em 1987¹¹ – quando decidiram pela triagem neonatal universal para a doença falciforme, – teve, no estudo da distribuição regional do gene da hemoglobina S, o pressuposto básico para o planejamento de medidas de intervenção.

A informação sobre a distribuição do gene se configurou somente seis anos após, assumindo várias limitações, no consenso de 1993, promovido pela instituição governamental *Agency for Health Care Policy and Research* – AHCPH.¹² Esse consenso foi a principal base de orientação para os programas de triagem neonatal para doença falciforme em todos os Estados norte-americanos.

Incorporando, portanto, consistentes informações epidemiológicas, podemos dispor de meios para a implementação de ações globais ou regionalizadas em nosso Estado, particularmente, a organização dos serviços de atenção secundária e terciária ao paciente afetado pela doença, considerados os relevantes aspectos de morbidade desta entidade.

Do mesmo modo, esta informação contribuirá também para que ações possam ser desenvolvidas em plano nacional, particularmente agora, diante da

iniciativa do Ministério da Saúde de apoiar e criar condições objetivas para a implantação da triagem neonatal em todo o País, conforme a Portaria n. 822, de junho de 2001. Após um ano da edição dessa Portaria, a triagem neonatal para a doença falciforme fortalece-se em diversos Estados do País.^{10, 13-18}

A Faculdade de Medicina da UFMG, a partir deste trabalho, incorpora a seu acervo, ao lado das primeiras publicações sobre a doença falciforme em Minas Gerais¹⁹, o primeiro registro sistematizado de alguns aspectos desta experiência pioneira, que já se configura, após quatro anos de existência, como um marco no estudo da doença falciforme no País. Ao mesmo tempo, registra importante realização em sua experiência institucional – a criação do Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico - Nupad, cuja equipe vem conduzindo, desde 1993, o Programa de Triagem Neonatal em Minas Gerais, apoiada por equipes de outros órgãos de responsabilidade relevante em relação à saúde da população do Estado.

A prévia existência da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria, sob a coordenação técnica do Nupad, propiciou em 1998 uma ampla cobertura para o rastreamento da doença falciforme desde sua implantação.

Revisão Bibliográfica

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Alguns pressupostos

Esta pesquisa bibliográfica procurou, fundamentalmente, resgatar as principais publicações sobre os aspectos epidemiológicos da doença falciforme, particularmente, no que diz respeito à difusão e frequência do gene da hemoglobina S (gene β^s) no Brasil e em algumas regiões do mundo.

O levantamento realizado não tem a pretensão de ser completo em relação a esse aspecto da doença, considerando que isto demandaria a elaboração de um extenso projeto de pesquisa, em que um maior número de fontes secundárias seriam também consideradas.

Desde o registro da primeira descrição da doença²⁰, visto o polimorfismo desta entidade, sob os mais variados aspectos fisiopatológicos, o número de publicações a respeito é infundável e avoluma-se a cada dia.

No entanto, consideramos que o resgate de alguns trabalhos clássicos nos forneceu instrumento útil para aferirmos os resultados observados na população estudada neste trabalho.

As principais bases de dados bibliográficos consultadas foram a *National Library of Medicine - Medline/PubMed* e a *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - Lilacs*, conforme detalhamento descrito abaixo. Alguns livros, textos básicos e outros documentos não indexados nestas duas bases foram acrescentados. Extremamente enriquecedoras foram informações muito recentes fornecidas por coordenadores de vários programas de triagem neonatal no País.^{10, 13-18}

2.2 Bases de dados consultadas

2.2.1 Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

2.2.1.1 Tesouros (*Mesh*):

- relacionados à doença em estudo: *anemia, sickle cell, hemoglobin SC disease, sickle cell trait, hemoglobinopathies*;
- relacionados à área epidemiológica: *gene frequency, prevalence, incidence, neonatal screening, mass screening*.

2.2.1.2 Qualificadores(*Subheading*):

- *anemia, sickle cell/epidemiology*.

2.2.1.3 Período:

- toda a base Lilacs até 20 de maio de 2002.

2.2.1.4 Agrupamentos:

- agrupamento principal a partir do qualificador (*Subheading*) “*anemia, sickle cell/epidemiology*”;
- agrupamentos posteriores específicos para os tesouros relacionados à doença e à área epidemiológica.

2.2.1.5 Resultados:

- 22 referências selecionadas para estudo;
- 36 referências selecionadas com destaque;

- 50 referências relacionadas ao estudo e período(incluídas algumas referências por relevância e referenciadas nos artigos selecionados).

2.2.1.6 Critérios de seleção de referências selecionadas para estudo:

- período até 20 de maio de 2002;
- todos artigos de revisão;
- incluídos todos artigos referentes ao Brasil.

2.2.1.7 Seleção das referências nos agrupamentos:

- primeiro por título, depois por análise dos resumos.

2.2.2 National Library of Medicine - MedLine/PubMed

2.2.2.1 Tesouros (*Mesh*):

- relacionados às doenças em estudo: anemia, sickle cell, hemoglobin SC disease, sickle cell trait, hemoglobinopathies;
- relacionados à área epidemiológica: gene frequency, prevalence, incidence, neonatal screening, mass screening;
- pesquisados relacionados à distribuição geográfica : Brazil, Latin América,e pelo nome (em inglês) de todos países da América Latina e Caribe.

2.2.2.2 Qualificadores (*Subheading*):

- anemia, sickle cell/epidemiology.

2.2.2.3 Período:.

- 1990 a 20 de maio de 2002.

2.2.2.4 Agrupamentos:

- agrupamento principal a partir do qualificador (*Subheading*) “*anemia, sickle cell/epidemiology*”;
- agrupamentos posteriores específicos para os tesouros relacionados à doença, à área epidemiológica e situação geográfica.

2.2.2.5 Resultados:

- 114 referências referências selecionadas para estudo;
- 423 referências referências selecionadas com destaque;
- 866 referências relacionadas ao estudo e período (incluídas algumas referências anteriores a 1990, por relevância e referenciadas nos artigos selecionados).

2.2.2.6 Critérios de seleção de referências selecionadas para estudo:

- período: de 1990 até 20 de maio de 2002;
- mantidos todos artigos de revisão;
- prioridades para artigos do Brasil, América Latina e Caribe.

2.2.2.7 Seleção das referências nos agrupamentos:

- primeiro por título, depois por análise dos resumos.

2.2.2.8 Base de dados de referências bibliográficas:

- todas referências bibliográficas pesquisadas, incluídas ou não no estudo, encontram-se registradas em arquivos eletrônicos, com extensão tipo “.enl”, gravadas no CD anexo e podem ser acessadas através do software gerenciador de referências bibliográficas *EndNote 6.0 Program*.

2.3 Aspectos conceituais

A doença falciforme engloba um grupo de hemoglobinopatias herdadas, de elevada importância clínica e epidemiológica, cuja característica principal é a herança do gene da hemoglobina S (gene β^s). Este gene está relacionado à presença da hemoglobina anormal ou variante tipo S (Hb S) nas hemácias. A herança do gene β^s é do tipo autossômica recessiva, sendo a forma mais grave da doença uma expressão clínica da predominância dessa hemoglobina variante nas hemácias, em consequência do estado de homozigose (Hb SS) do gene β^s .

Formas mais brandas da doença, mas não menos importantes, estão presentes nos chamados estados de “dupla heterozigose” ou “heterozigotos compostos”²¹, quando, em um indivíduo ocorre a herança de um gene β^s , e de outro gene relacionado a uma hemoglobina anormal, como por exemplo, o gene relacionado à hemoglobina C – configurando o genótipo Hb SC.

A associação do gene β^s com outros genes mutantes, que apresentam como expressão fenotípica uma produção reduzida, ou inexistente, de cadeias β das hemoglobinas humanas (β -talassemias), é responsável pelos genótipos S/ β^{+} talassemia (Hb S/ β^{+} tal) e S/ β^0 talassemia (Hb S/ β^0 tal), sendo este último de gravidade clínica semelhante à forma homozigótica Hb SS. Os genótipos relacionados à doença falciforme, de maior interesse clínico em nosso meio, são: Hb SS, S/ β^0 tal, Hb SC, Hb S/ β^{+} tal e Hb SD_{Punjab}.

2.4 Relevância epidemiológica da doença

As hemoglobinopatias constituem, em diversas regiões do globo, o grupo mais comum de doenças genéticas e são reconhecidas pelas autoridades sanitárias dos EUA como um de seus maiores problemas de saúde.¹¹

Em nosso País, a anemia falciforme é considerada pelo Ministério da Saúde como a doença hereditária monogênica mais comum.⁴ O relatório que analisa a situação da doença em nosso País, por ocasião da elaboração do Programa de Anemia Falciforme⁴, criado em 1996, diz:

“No Brasil, a doença é predominante entre pretos e pardos, também ocorrendo entre brancos. No sudeste do Brasil, a prevalência média de heterozigotos (portadores) é de 2%, valor que sobe a cerca de 6-10% entre negros. Estimativas, com base na prevalência, permitem estimar a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS no Brasil, mais de 8.000 afetados com a forma homozigótica (HbSS) e outro tanto de afetados pelas outras formas de doenças falciformes. Estima-se o nascimento de 700-1000 novos casos anuais de doenças falciformes no País.”

No período de 1979 a 1995, Alves²² analisou, no Brasil, os registros de óbito do Sistema de Informações de Mortalidade e constatou que, em 80% dos casos de óbito por anemia falciforme, as pessoas não haviam completado 30 anos de idade e que 88% das pessoas que morreram em decorrência da doença não tiveram o registro correto de sua causa de morte.

O gene β^s apresenta distribuição notadamente importante na África Equatorial, região que apresenta a maior prevalência mundial de malária. O traço falciforme é observado em 10% a 25% dessa população⁹, dados semelhantes aos apresentados por Frempong.²³

Atingindo a bacia do Mediterrâneo, a partir da África Ocidental, o gene difundiu-se para o sudeste da Turquia, norte da Grécia, oeste da Arábia Saudita, Sicília, sul da Itália e, posteriormente, durante o tráfico de escravos, para o Continente Americano, Antilhas e, mais recentemente, para a Europa do Norte.

O gene β^s encontra-se também largamente difundido na Ásia Meridional, atingindo particularmente o leste da Arábia Saudita e Índia Central.⁹ Kulozik et al²⁴ sustentam que o haplótipo asiático tem uma origem diferente da dos

haplótipos africanos; fato que tem correspondência fenotípica, considerando que há formas mais brandas da doença no tipo asiático em comparação ao africano.

Existem fortes evidências de que a condição de portador do traço falciforme confere alguma proteção contra a malária.⁹

As Figuras 2.1 e 2.2 fornecem uma dimensão da distribuição mundial da doença, em áreas de maior prevalência.

Em 1970, a mediana de sobrevida, para cidadãos norte-americanos afetados pela forma homozigótica (Hb SS) da doença, era de 20 anos.²⁵ Após a implantação dos programas de diagnóstico neonatal precoce, uma criança afetada pela mesma condição (Hb SS) passou a apresentar 85% de chance de sobrevida aos vinte anos.²⁶

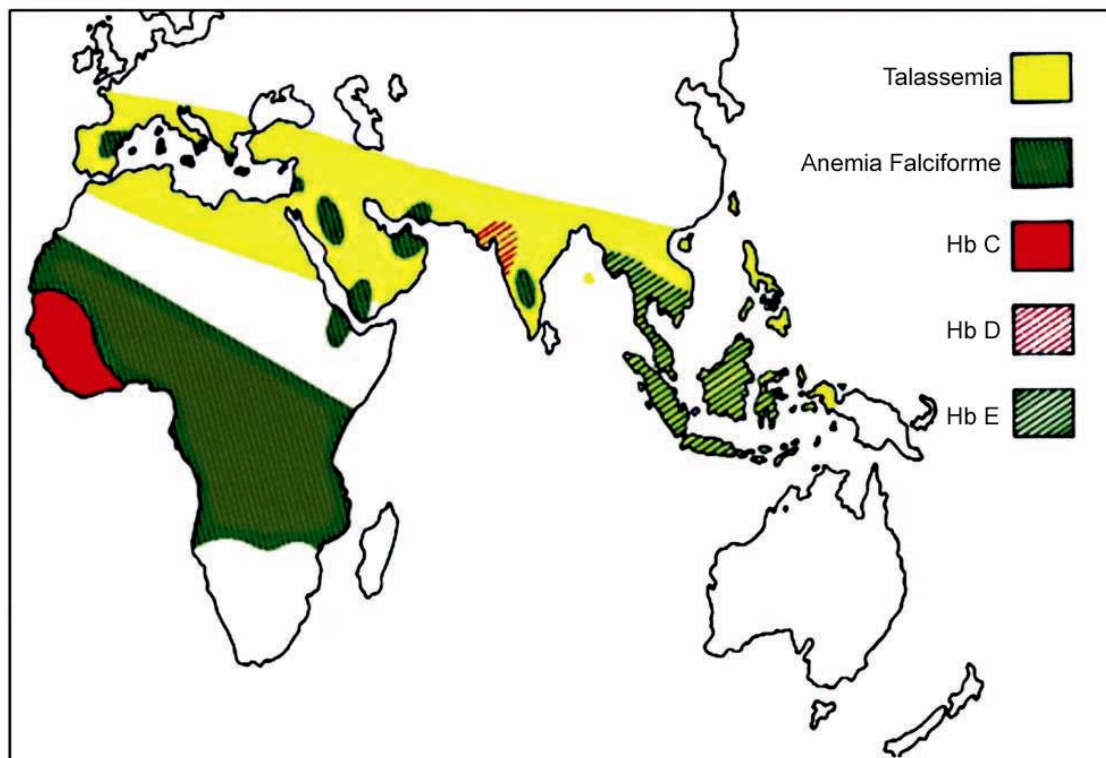
No período de 1978 a 1988, Platt et al²⁷, acompanhando 3.764 pacientes com idades variando entre o nascimento e 66 anos, em estudo prospectivo multicêntrico, detectaram, ainda, taxas elevadas de mortalidade nesse grupo de pacientes, a despeito de progressos importantes na atenção ao doente falciforme, nos EUA a partir de 1970.²⁸ A idade mediana de sobrevida encontrada foi de 42 anos para homens e 48 anos para mulheres.

2.5 Distribuição no Continente Sul-Americano e Caribe

Na América Latina e Caribe, excetuados os estudos da Jamaica e Cuba, as estimativas sobre a prevalência do gene β^s nessas populações baseiam-se principalmente em casuísticas populacionais pequenas ou em levantamentos em laboratórios, centros de tratamentos e bancos de sangue, o que claramente limita estimativas fidedignas para a população como um todo. Apesar dessas limitações, destaca-se grande diversidade de padrões de hemoglobinopatias nos diversos países latino-americanos, predominando, em alguns deles, maior frequência do gene da β -talassemia. Existem poucas informações, nas bases consultadas, sobre a distribuição do gene nos países da costa do Pacífico. As informações predominam nos países próximos ao mar do Caribe e no Brasil. A Tabela 2.1 sintetiza as características de maior relevo dos principais estudos

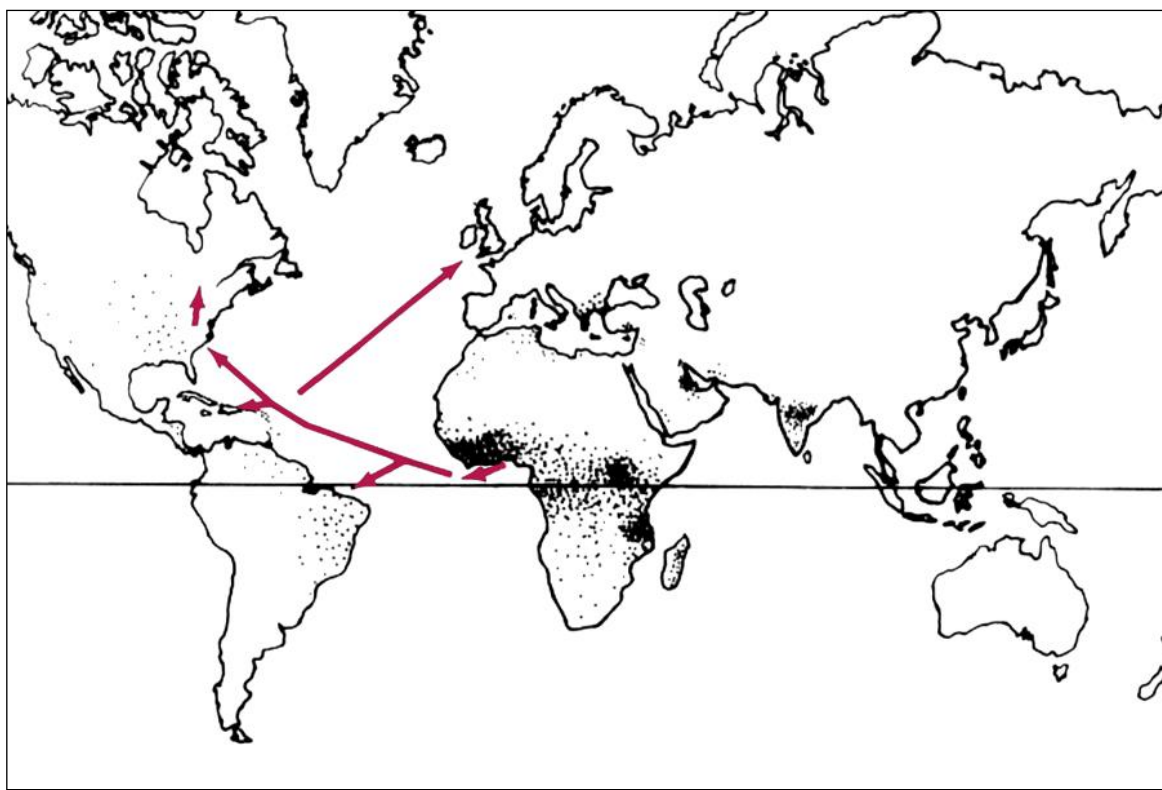
encontrados na América Latina, exceto no Brasil, que serão demonstrados adiante.

Figura 2.1 - Distribuição na África e Ásia das talassemias, doença falciforme e outras hemoglobinopatias.



Fonte: Hoffbrand.²⁹

Figura 2.2 - Distribuição do gene da doença falciforme em todas as partes do mundo, com setas indicando a sua expansão pela América e, recentemente, pela Europa.



Fonte: Modificado de Serjeant & Serjeant.⁹

Tabela 2.1 - Características principais de estudos de ocorrência de hemoglobinopatias, por número amostral, método laboratorial, delineamento do estudo e cor/etnia, segundo regiões da América Latina⁽⁺⁾

Região ^(*)	Características dos estudos				
	Número amostral	Método laboratorial	Delineamento do estudo	Cor/etnia	Observações gerais
Cuba ³⁰	806.935	1	triagem pré-natal	-	1983-1989
Jamaica ^{9, 31}	100.000	1	triagem neonatal	-	1973-1981
Cali (Colômbia) ³²	704	1	hospital	369 preta 318 parda (A) 17 branca	1995 - 1996
Argentina ^{33, 38}	925	1	pacientes hematológicos	preta parda (B) branca	serviço de hematologia 1961 - 1990
Buenos Aires ³⁴	4.000	1	doadores de sangue	-	publicação 1983
Ilhas Colombianas ³⁵	544	1	seleção ao acaso	preta asiáticos (B)	publicação 1995
Venezuela ³⁶	870	1	seleção ao acaso	branca (A)	8 meses a 66 anos
Honduras ³⁷	829	1	pacientes	preta (A)	1990 – 1991 (01 - 29 anos)

(+) Ver tabela 2.2 com resultados dos estudos.

(*) Número da referência bibliográfica.

1- Eletroforese de hemoglobinas convencional (acetato de celulose, ágar-úmido, policriamida e outros).

(A) Estimativa da distribuição cor/etnia baseada em dados e/ou critério amostral.

(B) Estimativa da distribuição cor/etnia por suposição.

Na América Central destacam-se dados epidemiológicos abrangentes na literatura da Jamaica e Cuba. Nesse último a incidência do traço falciforme na população em geral é estimada em 3,0%, segundo Granda et al³⁰, com uma variação de 3,0% a 7,0% do gene β^s na população. Foram detectados 98 fetos com Hb SS ou Hb SC, optando-se pela interrupção da gravidez em 72 mulheres.

Na Jamaica, Serjeant et al^{9,31} baseados em uma experiência pioneira em triagem neonatal, desde os anos 70, relatam consistentes dados de 10% de prevalência para o traço falciforme e 3,5% para o traço C (Hb AC). A anemia falciforme (Hb SS) ocorre em uma criança a cada 300 nascimentos e a doença da hemoglobina SC (Hb SC), a cada 500. A associação S/ β^{+} tal ocorre em cada 3.000 nascimentos e a S/ β^0 tal, em cada 7.000.

Jaramillo et al³² analisaram 704 amostras de sangue de cordão umbilical em dois hospitais universitários localizados em Cali (Colômbia), cidade próxima à costa do Pacífico, no período de 1995 a 1996, e encontraram uma distribuição de 2,5% de perfis eletroforéticos compatíveis com o traço falciforme; 0,4% com o traço C (Hb AC) e 0,9% com a forma homozigótica Hb SS. Os dados não puderam ser confirmados clinicamente e os próprios autores não recomendam a generalização dessas freqüências para a população colombiana em geral.

Abreu et al³⁸ consolidaram resultados de 925 pacientes hematológicos provindos de diversas regiões da Argentina e países vizinhos, atendidos no Servicio de Hematologia Del Hospital de Niños R. Gutiérrez, por um período de 30 anos (1961-1990). As β -talassemias foram registradas em 785 casos (84,9%), predominando sobremaneira sobre a freqüência da anemia falciforme (Hb SS) que apresentou 116 casos (12,5%), nessa casuística. Esses mesmos autores, em publicação anterior³⁴, analisando 4.000 amostras de sangue em doadores da região Gran Buenos Aires, verificaram que a incidência do gene β^s foi de 0,23% e do gene da β -talassemia de 0,8%. Os autores, na publicação de 1992³⁸, não consideraram significativa a freqüência da anemia falciforme (Hb SS) no país.

Bernal et al³⁵ estudaram 544 amostras, em duas pequenas ilhas colombianas localizadas no mar do Caribe, e encontraram uma freqüência de 6,8% para o traço falciforme, 2,9% para o traço C, 2,0% para S/ β^{+} tal e 1,7% para portadores do traço beta talassêmico (Hb A/ β^{+} tal).

No Norte do Lago de Maracaibo (Venezuela), na região de Quatro Bocas, banhada pelo mar do Caribe, Torres-Guerra et al³⁶ coletaram 870 amostras, ao acaso, entre habitantes com idade variando entre oito meses e 66 anos. Os padrões eletroforéticos mostraram a seguinte distribuição: 5,2% compatíveis com traço falciforme, 0,9% com a anemia falciforme (Hb SS) e 0,2% com a doença da hemoglobina SC (Hb SC).

Selman et al³⁷ selecionaram, no período de 1990 a 1991, amostras de 829 pacientes negros atendidos no Hospital Salvador Paredes, na cidade de Trujillo, em Honduras, localizada na costa setentrional do país, às margens do mar do Caribe. Os padrões eletroforéticos das hemoglobinas anormais encontradas foram compatíveis com o traço falciforme (5,3%), anemia falciforme (1,08%) e doença da hemoglobina SC (0,12%). A Tabela 2.2 resume os resultados desses estudos.

Tabela 2.2 - Ocorrência de hemoglobinas S, C e outras, segundo estudos em regiões da América Latina⁽⁺⁾ ⁽⁺⁺⁾

Região ^(*)	Ocorrência (%)						Resultados adicionais informados
	Hb S					Hb C	
	SS	SC	S/β ⁰ tal	S/β ⁺ tal	AS	AC	
Cuba ³⁰	0,02	0,02	-	-	3	0,65	distribuição do β ^s varia de 3 a 7%
Jamaica ^{9, 31}	0,31	0,2	0,01	0,03	10	3,5	-
Cali (Colômbia) ³²	0,9	-	-	-	2,5	0,4	-
Argentina ³³	0,9	-	0,9	2,5	8,1	-	β ⁺ tal: 84,9% αtal: 1,4%
Buenos Aires ³⁴	-	-	-	-	0,23	-	A/β ⁺ tal: 0,8%
Ilhas Colombianas ³⁵	0,2	0,2	-	2	6,8	2,9	A/β ⁺ tal: 1,7%
Venezuela ³⁶	0,2	0,2	-	-	5,2	-	-
Honduras ³⁷	1,08	0,12	-	-	5,3	-	-

(+) Ver tabela 2.1 com as características (delineamento) dos estudos.

(++) Incluídos apenas fenótipos de interesse para esta revisão.

(*) Número da referência bibliográfica.

2.6 Distribuição no Brasil

No Brasil, até o ano de 1997, as maiores casuísticas encontradas para a distribuição da doença falciforme são registradas por Brandalise et al¹⁰ e Naoum.⁴⁰ As principais características destes e demais trabalhos na população brasileira, estudados nesta revisão, podem ser vistas na Tabela 2.3.

Tabela 2.3 - Características principais de estudos de ocorrência de hemoglobinopatias, por número amostral, método laboratorial, delineamento do estudo e cor/etnia, segundo regiões do Brasil⁽⁺⁾⁽⁺⁺⁾

Região ^(*)	Características dos estudos				
	Número amostral	Método laboratorial	Delineamento do estudo	Cor/etnia	Observações gerais
65 cidades ⁴⁰	101.654	-	amostras laboratório		publicação: 1997
Diversos Estados ⁴⁰	67.667	-	amost. lab (SP: 70%)		publicação: 1997
Diversos Estados ⁵	6.760	-	-	-	cadastro nacional - PAF/97
78 mun. SP ¹⁰	382.615	1 e 2	triagem neonatal	-	Ago 1992 – Maio 2002
Araras (SP) ⁴¹	2.209	1	conveniência	preta branca (B)	gestantes voluntárias publicação: 1994
Campinas (SP) ⁴²	1.000	1	conveniência	preta (B)	ptes. hematológicos publicação: 1989
Bragança Paulista (SP) ⁴³	1.171	1	conveniência	-	estudantes 1993 - 1994
Natal ⁴⁴	848	1	conveniência	672 pardos	militares 1985 - 1986
Distrito Federal ⁴⁵	55.450	4(triagem) 1(confirmação)	conveniência	-	doadores sangue jun 95 - dez 96 2001
Paraná ³⁹	7.956	2	triagem neonatal	-	2001
Sta Catarina ¹³	56.224	2	triagem neonatal	-	out/2001- jul/2002
Mato Grosso do Sul ¹⁴	82.850	3	triagem neonatal	-	jan/2000 - jun/2002
Acre ¹⁴	4.154	3	triagem neonatal	-	set/2001 - jun/2002
Roraima ¹⁴	30.945	3	triagem neonatal	-	jan/2000 - jun/2002
Rio de Janeiro ¹⁵	129.637	3	triagem neonatal	-	ago/2000 - maio/2002
Bahia ¹⁶	82.037	3	triagem neonatal	-	ago/2000 - ago/2001
Pará ¹⁸	11.006	3	triagem neonatal	-	fev a jul/2002
R.G.do Sul ¹⁷	88.476	3	triagem neonatal	-	2001
Minas Gerais ^(**)	1.060.757	2	triagem neonatal	-	mar/1998 - dez/2001

(+) Ver tabela 2.4 com resultados dos estudos.

(*) Número da referência bibliográfica.

(**) Dados do presente estudo.

1- Eletroforese de hemoglobinas convencional (acetato de celulose, ágar-úmido, policriamida e outros).

2- Eletroforese de hemoglobinas por focalização isoeétrica (IEF).

3- Cromatografia líquida de alta performance (HPLC).

4- Teste de solubilidade.

(A) Estimativa da distribuição cor/etnia baseada em dados e/ou critério amostral.

(B) Estimativa da distribuição cor/etnia por suposição.

Naoum⁴⁰, analisando 101.654 amostras de sangue, provenientes de 65 cidades de várias regiões do Brasil, com período de coleta e técnica de exame não relatados, encontrou 2,1% de portadores do traço falciforme no total das amostras. Nessa mesma amostragem foram detectados 508 casos de Hb AC (0,5%) e 10 do tipo Hb SS (0,01%).

Reduzindo posteriormente este universo para 67.667 amostras, e agrupando-o por estados da União, o autor encontrou taxas de Hb AS variando de 1,33% em Pernambuco a 5,55% na Bahia. O Estado de São Paulo, responsável por 47.035 amostras (70%) dessa segunda avaliação, apresentou uma taxa de 1,64% de portadores do traço falciforme. Os registros do autor sugerem tratar-se de resultados de um estudo descritivo, não pertencendo a um desenho ou plano amostral com finalidades estimativas.

Brandalise et al¹⁰ informam resultados do Programa de Triagem Neonatal para Doença Falciforme – coordenado pelo Centro Integrado de Pesquisas Oncohematológicas na Infância - Cipo/UNICAMP, iniciado no Município de Valinhos, em 1992, e, logo em seguida, estendido para Campinas (SP) e municípios vizinhos, atingindo um total de 78 municípios no ano de 2001. No período de 1992 a 2001, em um total de 382.615 amostras, em sua maioria colhidas em sangue de cordão umbilical, a frequência do traço falciforme foi de 1,9% e do traço Hb AC 0,6%. A incidência dos casos de anemia falciforme (Hb SS e Hb S/ β^{tal}) foi de uma para cada 7.808 crianças triadas e para o fenótipo Hb SC, 1:11.253. Considerados todos os fenótipos incluídos no grupo da doença falciforme, a incidência foi de 1:4.501. A maior parte dessa casuística foi submetida à técnica de eletroforese de hemoglobinas por acetato de celulose e agar gel, tendo sido recentemente substituída pela eletroforese por focalização isoelétrica de sangue seco em papel-filtro.

Teixeira & Ramalho⁴⁶ realizaram estudo em 2.209 gestantes no Município de Araras (SP), localizado a aproximadamente 100 quilômetros da cidade de Campinas, e encontraram dados muito próximos daqueles referidos por Brandalise¹⁰, em relação ao traço falciforme. A frequência encontrada foi de 2,4%. O traço talassêmico (Hb A/ β^{tal}) foi detectado em 0,8% das amostras e o traço C (Hb AC), em 0,4%. Os autores referem forte presença de descendentes italianos na população que se submeteu à coleta de sangue.

Ainda na mesma região de Campinas (SP), Gomes & Ramalho⁴² visando estudar aspectos diversos da doença da hemoglobina SC (Hb SC), selecionaram 1.000 pacientes negros atendidos no hospital universitário da UNICAMP, encontrando um percentual de 0,6% dessa hemoglobinopatia, 1,3% de homocigotos Hb SS, 6% de portadores do traço falciforme e 1,6% de portadores do traço C (Hb AC).

Compri et al⁴³ estudaram, nos anos 1993 e 1994, em Bragança Paulista, a menos de 100 km a leste de Campinas, 1.118 estudantes de nível secundário, encontrando uma frequência mais baixa do traço falciforme (0,6%) em relação a outros estudos^{46,10}, realizados em regiões próximas. A frequência alta do traço talassêmico (1,2%), nesse estudo, foi atribuída a alta prevalência de descendentes italianos na região.

Medeiros et al⁴⁴, em uma população de 848 recrutas militares em Natal - RN, no período de 1985 a 1986, com predominância amostral de pardos (672 indivíduos), identificaram a distribuição de 1,53% e 0,12% para os fenótipos Hb AS e Hb AC, respectivamente. Não foram detectados indivíduos em homocigose para o gene β .

Na região central do País, estudando 55.450 amostras de doadores de sangue da rede pública do Distrito Federal, Veras et al⁴⁵ encontraram uma frequência de 2,06% de doadores com fenótipo compatível com o traço falciforme. A técnica de triagem utilizada foi o teste de solubilidade modificado (teste da mancha) e os casos confirmados por eletroforese.

Recentemente, Sant'Anna et al³⁹, em um estudo piloto, examinaram 7.956 amostras de sangue seco em papel-filtro, por IEF, provenientes de 29 cidades do Paraná, e encontraram a frequência de 1,3% do traço falciforme nessa amostragem.

Além dos dados de Sant'Anna et al pudemos obter dados muito recentes também, a partir dos programas de triagem neonatal desenvolvidos nos Estados de Santa Catarina – Abraão et al¹³, Mato Grosso do Sul, Acre e Roraima – Botelho¹⁴, Rio de Janeiro – Lobo¹⁵, Bahia – Pimentel¹⁶, Rio Grande do Sul – Martins et al¹⁷ e Pará – Meiguins et al¹⁸. Esses dados, associados aos informados por Brandalise et al¹⁰ e os atuais de Minas Gerais, devem compor

um universo de estimativas bastante representativas da incidência da doença falciforme na população brasileira. Os principais resultados dos estudos comentados estão resumidos na Tabela 2.4.

Tabela 2.4 - Ocorrência de hemoglobinas S, C e outras, segundo estudos em regiões do Brasil⁽⁺⁾⁽⁺⁺⁾

Região ^(*)	Ocorrência (%)						Resultados adicionais
	Hb S					Hb C	
	SS	SC	S/β ⁰ tal	S/β ⁺ tal	AS	AC	
65 cidades ⁴⁰	0,01	-	-	-	2,1	0,5	outras Hb variantes = 0,18%
Diversos Estados ⁴⁰	-	-	-	-	2,1	-	variação do traço AS: 1,3%(PE) a 5,5% (BA) (SP: 70% das amostras)
Diversos Estados ⁵	-	-	-	-	-	-	SS: 5.410 S/β ⁺ tal: 374 SC: 976
Campinas (SP) e região - 78 municípios ¹⁰	-	-	-	-	1,9	0,6	SC: 1:11.253 SS+S/β ⁰ tal: 1:7.008 D. falciforme: 1:4.501
Araras (SP) ⁴¹	-	-	-	-	2,4	0,4	A/β ⁺ tal: 0,8%
Campinas(SP) ²³	1,3	0,6	-	-	6,0	1,6	-
Bragança Paulista(SP) ²⁴	-	-	-	-	0,6	0,2	A/β ⁺ tal: 1,2%
Natal ²⁵	-	-	-	-	1,53	0,12	-
Distrito Federal ⁴⁵	-	-	-	-	2,06		-
Paraná ³⁹	-	-	-	-	1,3		-
Santa Catarina ¹³	-	-	-	-	0,6	0,11	SS+SC+ S/β ⁰ tal: 4 casos
Mato Grosso do Sul ¹⁴	-	-	-	-	1,3	0,4	SS+SC: 5 casos
Acre ¹⁴	-	-	-	-	2,7	0,4	SS+SC: 2 casos
Roraima ¹⁴	-	0,03	-	-	2,4	0,4	SS: 1 caso SC: 9 casos
Rio de Janeiro ¹⁵	0,06	0,02	-	-	4,0	0,6	SS: 1:1.666 SC: 1:5.000 AS: 1:25
Bahia ¹⁶	0,06	0,07	-	-	4,5	2,5	SS: 1:1.608 SC: 1:1.491 AS: 1: 22 CC: 1:2.646
Pará ¹⁸	-	-	-	-	2,5	0,3	SS: 1 caso
Rio Grande do Sul ¹⁷	-	-	-	-	1,2	0,2	D.falciforme: 1:5.529
Minas Gerais ^(***)	0,04	0,03	-	-	3,3	1,3	SS: 1: 2.581 SC: 1: 3.357 AS: 1: 30

(+) Ver tabela 2.3 com as características (delineamento) dos estudos.

(++)Incluídos apenas fenótipos de interesse para esta revisão.

(*) Número da referência bibliográfica.

(**) Soma de todas as formas com Hb S presente.

(***) Dados do presente estudo.

A partir de 1998, a triagem para identificação da doença falciforme é incluída no Programa Estadual de Triagem Neonatal, implantado em Minas Gerais, ao final de 1993⁴⁸, passando a fornecer expressiva estatística, para o conhecimento da distribuição do gene β^s ; fato esse de reconhecimento internacional^{8,9}. Em quatro anos de atividades, um número próximo a 1,1 milhão de recém-nascidos foi triado por este Programa, cujos aspectos epidemiológicos serão analisados neste trabalho.

Considerada a importância histórica e científica de alguns estudos sobre a doença falciforme em Minas Gerais, registramos as teses de cátedra e doutorado defendidas por Nunan¹⁹ e Campos⁴⁹, respectivamente. Esses autores chegaram a conclusões semelhantes às dos dias de hoje, no que diz respeito à necessidade de efetivação de políticas públicas mais ativas para o enfrentamento deste grave problema de saúde pública, aspecto bem enfatizado pelos mesmos. Os dados de incidência, apresentados por Campos⁴⁹, foram pioneiros à época, em Minas Gerais e considerados também, para aquele período, como um dos mais importantes do País⁵⁰. Antecedendo Campos, Nunan¹⁹, sem os recursos da moderna epidemiologia, mas com o espírito incorporado ao instigante universo da prática clínica, prediz um importante aspecto epidemiológico da doença:

“A condição mórbida conhecida como anemia drepanocítica concentra presentemente as atenções dos pesquisadores, não só do estrangeiro mas também do nosso País. Suas características permitem considerá-la como integrante da patologia infantil, pelo menos no que se refere aos primeiros episódios de sua evolução. Cremos, além disso, ser ela uma das mais freqüentes entidades hematológicas, excluídas as anemias secundárias, epifenômenos dos mais variados estados mórbidos infantis. “

Essa percepção aguda do problema é surpreendente para a época, pois, conforme Zago²¹, a primeira descrição do mecanismo de herança da anemia falciforme foi descrita por Jessé Accioly, em 1947, na Bahia, publicada nos Arquivos da Universidade da Bahia, independente das observações de Neel, estabelecidas como originais e publicadas também naquele ano no periódico *Medicine*.

2.7 Distribuição em outros continentes

Os Estados Unidos da América (EUA), onde há forte presença de descendentes africanos, além de hispânicos, asiáticos e povos árabes na conformação de sua população⁵¹, possuem os estudos de maior abrangência em relação à distribuição da doença falciforme em um determinado país, conforme verifica-se nos principais trabalhos, dessa natureza, publicados no período delimitado por esta revisão. Atualmente, a maioria dos estados norte-americanos realiza a triagem neonatal universal para a doença falciforme.

Em 1993 a *Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR), instituição governamental daquele país, de caráter federal, promoveu um dos maiores estudos, até então realizados, para avaliar a prevalência da doença falciforme nos diferentes grupos étnicos norte-americanos.⁵¹ Concluiu-se, através de estudos de meta-análise e outros métodos utilizados pelos principais pesquisadores da área, que uma em cada 375 crianças negras norte-americanas apresentava a forma mais grave da doença falciforme, a hemoglobinopatia SS. Também nos negros, a prevalência para outras formas da doença foi de um caso em 835 para a doença da hemoglobina SC (Hb SC) e um em 1.667, para as associações S/ β -talassemia. Nesse estudo, os diferentes grupos étnicos originários da região do Mediterrâneo, Caribe, América do Sul, Índia Oriental e dos povos árabes apresentaram também alta prevalência do gene β^s . Entretanto, os dados analisados referentes a esse grupo foram pouco consistentes.

As taxas de maior prevalência da doença falciforme, considerando todos seus genótipos (Hb SS, Hb SC, Hb S/ β -tal), foram de um caso entre 346 negros e de um caso entre 1.123 hispânicos residentes em estados da região leste – Flórida e Nova York.

A despeito de, no ano de 1993, mais de 40 estados norte-americanos já realizarem, de forma parcial ou total, a triagem para identificação da doença falciforme, o estudo recomendou cautela na análise dos dados encontrados para outros grupos populacionais, fossem dados oriundos dos programas de triagem neonatal, fossem dados obtidos por outro tipo de amostragem.

Diante da confirmação de elevada prevalência da doença e, particularmente, após a comprovação da eficácia profilática da penicilina e de outras medidas de prevenção na redução da sua mortalidade e morbidade⁵², concluiu-se pela recomendação da triagem neonatal universal, o que significou grande avanço em relação ao consenso anterior.¹¹

A partir da introdução, em 1990, da técnica de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) na triagem neonatal para identificação da doença falciforme, no Estado da Califórnia (EUA), até o ano de 1994, totalizaram-se 2,2 milhões de recém-nascidos triados por essa técnica, encontrando-se a prevalência para a doença falciforme de um caso em 377 crianças negras e de um caso em 1.166 crianças descendentes de negros e hispânicos.⁵³ Esses dados são semelhantes àqueles encontrados no estudo citado anteriormente⁵¹, relativo a regiões orientais dos EUA. A prevalência do traço falciforme no estudo da Califórnia foi de 7,1% entre os negros e 4,3% entre negros e hispânicos.

Consideradas certas características particulares da técnica HPLC⁵⁴ e o registro obrigatório da etnia no momento da coleta do teste, por exigência de lei estadual, a prevalência das talassemias, nos demais grupos, mostrou-se de maior importância epidemiológica como, por exemplo, nos grupos de norte-americanas originárias do Sudeste Asiático, onde a prevalência maior da talassemia é de um para 6.289 nascimentos e a associação Hb E/ β^+ -tal, de um para cada 3.144.

Entre os descendentes de cambojanos, a prevalência do traço E (Hb AE) foi de 4%. Considerando que a coleta do teste de triagem neonatal na Califórnia é realizada em caráter obrigatório nas maternidades, a cobertura atinge praticamente 100% dos nascimentos, tomando tais dados um caráter censitário.

Na Inglaterra, na região noroeste de Londres, Campbell et al⁵⁵, analisando 25.750 amostras do programa local de triagem neonatal do Central Middlesex Hospital, encontraram uma frequência de 2,2% para o traço falciforme e 0,5% para o traço C (Hb AC). Foram detectados nesse estudo três casos (1:8.583) de anemia falciforme (Hb SS) e cinco casos (1:5.150) da doença da hemoglobina SC (Hb SC). Considerando o aumento progressivo da frequência do gene β^s na Inglaterra, o governo decidiu pela implantação, no país, de um amplo programa nacional de triagem pré e pós-natal para hemoglobinopatias.⁷ Em junho de 2001,

o governo inglês promoveu encontro internacional⁷, visando colher subsídios para a ampliação da triagem neonatal universal para a doença falciforme em todo o País. A Inglaterra é, provavelmente, dentro do Continente Europeu, o país onde se encontram os programas mais desenvolvidos desta natureza.

Bardakjan et al⁵⁶ relatam que os estudos de triagem neonatal para identificação da doença falciforme, em grupos de risco, na França metropolitana, realizados em 1992, mostraram a incidência de 1:1.100 na região metropolitana de Paris e 1:3.000 na região de Marselha e previram para o ano 2000 um total de 125.000 testes a serem realizados nessas regiões.

Ainda na França, Ducrocq et al⁵⁷, relatando a experiência de cinco anos de triagem (1995 a 1999) para identificação da doença falciforme, também em grupos de risco, na região norte de Paris, encontraram, entre 115.480 recém-nascidos triados, uma freqüência para a doença falciforme de 1:462 e uma presença do traço falciforme em 5,8% dessa população estudada.

O Continente Africano, sabidamente conhecido como o de maior prevalência da doença falciforme, é onde, paradoxalmente, existe o menor número de referências abrangentes em termos de estudos epidemiológicos da doença. As estatísticas são limitadas a casuísticas hospitalares e a pequenos povoados²³. Fleming⁵⁸ relata estudo, em região rural africana, em que a sobrevida até os cinco anos de idade para doentes com anemia falciforme atingiu somente 2%. Frempong²³, destacado pesquisador em doença falciforme da Universidade da Pennsylvania (EUA) e nativo da África, considera que esses dados não podem ser generalizados, pois populações urbanas e periurbanas africanas apresentam maior facilidade de acesso à atenção médica. Ressalta que a doença falciforme é uma das maiores causas de mortalidade infantil na África, fato não presente nas estatísticas oficiais. Esse autor estima que 20% da população adulta, em grande parte do Oeste e Centro da África, apresentam o traço falciforme.

Objetivos

3 OBJETIVOS

- Elaborar as informações e identificar a incidência da doença falciforme e de outras hemoglobinas variantes em recém-nascidos de Minas Gerais no período de 1998 a 2001.
- Verificar a distribuição regional da doença falciforme para auxiliar a implementação de ações globais ou regionalizadas no Estado.
- Contribuir para que ações possam ser desenvolvidas em plano nacional, face a recente política governamental de expansão da triagem neonatal no País.

Metodologia

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento

Realizou-se estudo observacional, descritivo, destinado a avaliar a ocorrência e distribuição da doença falciforme e outras hemoglobinopatias na população de recém-nascidos do Estado de Minas Gerais, com base em resultados laboratoriais de exames de triagem neonatal, emitidos entre março de 1998 e dezembro de 2001 e correspondentes a 1.060.757 crianças com idade de zero a 90 dias de vida, sendo que 85% varia de zero a 15 dias.

Considerados os aspectos particulares da principal técnica laboratorial empregada (IEF)⁵⁹ referentes a sua sensibilidade para detecção de diversos tipos de hemoglobinas variantes, estão incluídos resultados laboratoriais relativos a expressões fenotípicas de genes que produzem outros tipos de hemoglobinas variantes, estando esses genes associados ou não ao gene β^s .

Resultados considerados não-conclusivos, ao final do período de corte do estudo (dezembro/2001), foram atualizados em julho de 2002, segundo análise de novas amostras recebidas até esta data.

A avaliação do desempenho, o fluxo de amostras, assim como outros dados de performance, técnicas e etapas do programa de triagem neonatal, não foram descritos, por não serem objeto deste estudo.

4.2 Cobertura

A cobertura do Programa Estadual de Triagem Neonatal para os anos de 1998 e 1999 foi baseada no total anual de recém-nascidos triados, dividido pelo total anual de nascidos vivos, informados pelo Sistema de Informações sobre Nascidos - SINASC. Para os anos de 2000 e 2001 foi estimada uma cobertura baseada nos mesmos índices de 1999.

4.3 Agrupamentos regionais

Os municípios foram agrupados em 26 Diretorias Regionais de Saúde - DRS, divisão administrativa adotada pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais - SES. Esse agrupamento foi estipulado visando realizar comparações entre as incidências regionais.

As faixas de incidência serão agrupadas por *quartis*, conforme número encontrado para os fenótipos mais comuns (Hb SS, Hb SC, Hb AS, Hb AC e Hb AD).

4.4 Análise de conglomerados

Com o objetivo de identificar semelhanças e diferenças de incidência entre as DRS, no que diz respeito à doença falciforme, utilizou-se a técnica de Análise de Conglomerados - *Clusters Analysis*^{60, 61}. Essa técnica estatística divide os elementos da população estudada em grupos, de forma que os elementos pertencentes a um mesmo grupo sejam similares com respeito às características medidas – proporção de fenótipos, por exemplo – e os elementos que estão em grupos diferentes sejam heterogêneos em relação a essas mesmas características.

A técnica hierárquica aglomerativa de construção de conglomerados foi adotada, sendo utilizado o método de agrupamento de *Ward*. O software *Minitab* v. 13 foi utilizado para essa análise.

Essa mesma técnica estatística foi utilizada para a análise da distribuição de cor e etnias nos Estados da União, na seção “Discussão”, apresentada adiante.

4.5 Normas técnicas e análise laboratorial

O material de análise deste trabalho é proveniente de dados acumulados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal, implantado em setembro de 1993 pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, com o objetivo da triagem neonatal para identificação do hipotireoidismo congênito e da fenilcetonúria, ampliado em março de 1998 também para a identificação da doença falciforme. Foram utilizados resultados mensais, já regularmente sistematizados pelo Nupad e todo material processado dentro da rotina das diversas seções do Programa.

Os padrões de hemoglobinas encontrados foram obtidos pela análise por focalização isoelétrica (IEF) de amostras de sangue de recém-nascidos colhidas e transportadas em papel-filtro tipo *Schleicher & Schuell 903*[®] (Dassel, Alemanha). Para a consecução dessa técnica foram utilizados insumos e equipamentos de eletroforese *Wallac Resolve Systems*[®] (Ohio, EUA).

Todas as amostras com resultados alterados, conforme padronização em vigor, foram submetidas a nova análise por IEF para efeito de comparação.

Para a caracterização de diversos fenótipos encontrados, foram associadas técnicas de biologia molecular tipo Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e estudo familiar em proporções variadas, esse último dependendo do fluxo de novas amostras solicitadas na rotina de trabalho do programa e também de avaliação clínica em alguns casos. Os critérios para análise molecular dos padrões eletroforéticos duvidosos variaram ao longo do desenvolvimento do programa, tendo sido progressivamente excluídos padrões eletroforéticos que

mostraram 100% de concordância com PCR em número significativo de amostras. A estratégia utilizada para a análise molecular baseou-se na utilização de *primers* específicos para detecção de alelos que codificam as globinas β A, β S e β C e/ou de enzimas de restrição para detecção de fragmentos de Hb A, Hb S e Hb D_{Punjab}, dependendo do tipo de padrão eletroforético encontrado à IEF para ser esclarecido.

A recomendação para a coleta de sangue em calcanhar no quinto dia de nascimento, assim como para os procedimentos de reconvocações, conservação e envio das amostras ao Laboratório de Triagem Neonatal do Nupad, obedece a normas estabelecidas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal⁴⁸, sendo nesse aspecto as mesmas aplicadas para a detecção do hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria. Os recém-nascidos com amostras iniciais com padrões complexos à IEF ou inadequadas para análise têm seu padrão definido em recoletas que podem ser realizados próximo ao sexto mês de vida, ocasião em que o padrão de hemoglobinas assemelha-se a de um adulto.

A coleta da primeira amostra, assim como todas as ações desencadeadas posteriormente, relacionadas à localização e encaminhamento dos casos suspeitos ou confirmados pela triagem, são executadas por equipes de saúde em 1.234 centros de coleta localizados, em sua maioria, nas Unidades Básicas de Saúde de todos os municípios do Estado.

O Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG - Nupad, designado por portaria ministerial⁶² como Serviço de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento das Doenças Congênitas - SRTN, responde pela coordenação técnica e operacional do programa.

4.6 Tratamento e seguimento

As hemoglobinopatias que preencheram critérios para tratamento e/ou acompanhamento médico foram encaminhadas a um dos centros regionais da

Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais - Hemominas, com serviços ambulatoriais estruturados para atenção ao doente falciforme, cabendo ao Nupad/SRTN a responsabilidade pelo controle do acompanhamento.

Os centros de tratamento da Fundação Hemominas estão distribuídos pelos Hemocentros de Belo Horizonte, Governador Valadares, Montes Claros, Uberaba, Uberlândia, Juiz de Fora e Pouso Alegre; pelos Núcleos Regionais de Sete Lagoas, Divinópolis, Manhuaçu e Patos de Minas. Em Ipatinga, a Administração municipal assumiu a responsabilidade pelo tratamento, sob supervisão da Hemominas e Nupad.

A responsabilidade de controlar e garantir um fluxo, em tempo hábil, das reconvocações e do comparecimento à consulta médica, previamente agendada é da Coordenadoria de Relações Municipais do Programa e é executada em parceria com o Instituto de Saúde da Mulher e da Criança, entidade civil conveniada com o Nupad.

Todas as ações que envolvem as Secretarias Municipais de Saúde são estabelecidas, através de instrumentos e normas legais⁴⁸, entre a Administração municipal e o Nupad/SRTN, visando garantir o compromisso das diversas instâncias da administração pública no tratamento e acompanhamento das crianças afetadas.

4.7 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa relativo a este trabalho foi aprovado nas instâncias acadêmicas da Faculdade de Medicina da UFMG e do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

4.8 Financiamento

O Programa foi implantado, ao final de 1993, pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, órgão responsável pela gestão dos recursos financeiros oriundos do Sistema Único de Saúde para pagamento dos procedimentos laboratoriais executados. Os recursos são destinados à Unidade Prestadora de Serviços SUS/Faculdade de Medicina da UFMG, nos termos da Portaria n. 822 de 6 de junho de 2001 do Ministério da Saúde.

Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Ocorrência de fenótipos

A Tabela 5.0, reflete os padrões de hemoglobinas encontrados nos limites permitidos pela técnica IEF, envolvendo uma população de 1.060.757 recém-nascidos, no período de 1998 a 2001. Os fenótipos foram definidos em análise laboratorial das primeiras amostras e/ou reconvocações.

Estudos para confirmação diagnóstica foram indicados para 983 famílias, tendo sido completados em 572 (58,2%).

A hemoglobina Bart's foi identificada em associação com os seguintes fenótipos: FA (7.425), FAC (123), FAS (365), FS (5), FSC (3). Devido a uma baixa quantificação dessa hemoglobina nesses fenótipos, o laudo laboratorial emitido para os paciente não relata sua presença.

**Tabela 5.0 - Ocorrência de hemoglobinas variantes em nascidos vivos
Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001**

Fenótipos ⁽¹⁾⁽²⁾ (IEF)	Interpretação	Número de nascidos vivos	Ocorrências			Observações
			%	Proporção	em 100.000	
FA	Homozigoto A ⁽³⁾	1.009.679	95,18	-	-	Inclui 687 presuntivos ⁽⁴⁾
FS	Anemia Falciforme	411	0,039	1: 2.581	39	Inclui S/β ^o tal
FSC	Doença da Hb SC	316	0,030	1: 3.357	30	
FSD _{Punjab}	Doença Hb SD _{Punjab}	2	-	-	-	Confirmado por PCR
FSA	Interação S/β ^o tal	35	0,003	1: 30.307	3	Inclui SFA, SAF
(FS + FSC + FSD _P + FSA)	Doença Falciforme	(767) ⁽¹²⁾	0,072	1: 1.383	72	Excluir conjunto da soma total
FAS	Traço Falciforme	34.875	3,288	1: 30	3.288	Inclui 110 presuntivos ⁽⁴⁾
FSD	-	3	-	-	-	
FC	Doença da Hb C	104	0,010	1: 10.200	10	Inclui C/β ^o tal
FCA	Interação C/β ^o tal	12	0,001	1: 88.396	1	Inclui CAF, CFA
FAC	Traço para Hb C	13.751	1,296	1: 77	1.296	Inclui 51 presuntivos ⁽⁴⁾
FD	Doença da Hb D	1	-	-	-	
FAD	Traço para Hb D	457	0,043	1: 2.321	43	Inclui 38 presuntivos ⁽⁴⁾
FDA	Interação D/β ^o tal	1	-	-	-	
AJ ⁽⁴⁾	-	266	0,025	1: 3.988	25	
SAJ/ASJ ⁽⁴⁾	-	21	-	-	2	
CAJ ⁽⁴⁾	-	6	-	-	1	
AG ⁽⁴⁾	-	70	0,007	1: 15.154	7	
SG ⁽⁴⁾	-	1	-	-	-	
AK ⁽⁴⁾	-	27	0,003	1: 39.287	3	
AN ⁽⁴⁾	-	2	-	-	-	
FAE ⁽⁴⁾	-	3	-	-	-	
Hb Bart's ⁽⁴⁾⁽¹¹⁾	Doença Hb H	7	-	-	1	
β ^o tal ⁽⁴⁾	Talassemia β maior	7	-	-	1	
Variante γ ⁽⁴⁾⁽¹⁰⁾		29	0,003	1: 36.578	3	
Desconhecido ⁽⁵⁾		216	0,020	1: 4.911	20	
Transfusão ⁽⁶⁾		276	0,026	1: 3.843	26	
Desnaturada ⁽⁷⁾		83	0,008	1: 12.780	8	
Inadequada ⁽⁸⁾		47	0,004	1: 22.569	4	
Inconclusiva ⁽⁹⁾		49	0,005	1: 21.648	5	
Total		1.060.757				

(1) Definidos por focalização isoelétrica (IEF), em primeiras amostras e/ou reconvocação.

(2) F (fetal) A, S, D, C, J, G, K, N, E, H: nomenclatura para hemoglobinas.

(3) Não detectadas outras hemoglobinas variantes.

(4) Resultado laboratorial presuntivo através de análise por IEF e/ou PCR. Necessita-se de novas amostras ou estudos adicionais para sua confirmação.

(5) Padrão de hemoglobina não identificável por IEF. Pontos isolétricos compatíveis com mais de uma hemoglobina.

(6) Suspeita de transfusão, aguardando nova amostra para esclarecimento.

(7) Corrida eletroforética com aspecto de hemoglobina desnaturada. Aguardando nova amostra para esclarecimento.

(8) Primeira amostra colhida inadequadamente. Aguardando nova amostra.

(9) Bandas à IEF mal definidas.

(10) Variante da cadeia γ da globina.

(11) Provável deleção de três genes α.

(12) Conjunto não incluído na soma total de nascidos vivos triados

5.2 Dados globais e cobertura

O PETN apresentou, no período de 1999 a 2001, média anual de 280.526 crianças triadas.

Estimou-se uma cobertura de 94% para os anos 2000 e 2001, conforme demonstrado na Tabela 5.1. A cobertura média para todo o período de estudo (1998-2001) foi calculada em 92,85%

**Tabela 5.1 - Número de recém-nascidos triados, relação de nascidos vivos (SINASC) e cobertura
Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1994/2001**

Ano	Recém-nascidos triados	Nascidos vivos (SINASC) ⁽³⁾	Cobertura (%)
1994 ⁽¹⁾	174.477	62.144	(4)
1995	191.931	122.796	(4)
1996	215.147	175.943	(4)
1997	253.963	192.014	(4)
1998 ⁽²⁾	262.576	295.364	88,9
1999	290.673	307.751	94,5
2000	283.318	(5)	94,0 ⁽⁶⁾
2001	267.588	(5)	94,0 ⁽⁶⁾

(1) Incluída triagem de outubro a dezembro de 1993.

(2) A triagem para doença falciforme foi introduzida em março de 1998.

(3) DATASUS, segundo residência da mãe.

(4) Cobertura não calculada, por subregistro do SINASC à época.

(5) Dados ainda não divulgados.

(6) Cobertura estimada nos índices de 1999.

Fonte: Nupad/SINASC.

5.3 Faixa etária

As crianças de faixa etária entre zero e 15 dias de idade corresponderam a 85,4% do universo estudado, conforme demonstrado na Tabela 5.2. Ampliando a faixa etária para 30 dias, a proporção atinge 95%. Estes dados foram considerados para caracterização do período neonatal como preponderante na amostragem.

**Tabela 5.2 - Distribuição de recém-nascidos triados, segundo idade à coleta da primeira amostra
Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001**

Idade	Número	%	Frequência acumulada
1 a 15 dias	905.663	85,4	85,4%
16 a 30 dias	101.391	9,6	95,0%
31 a 45 dias	32.594	3,1	98,0%
46 a 60 dias	11.229	1,0	99,0%
61 a 75 dias	6.796	0,6	99,7%
76 a 90 dias	3.084	0,3	100,0%
Total	1.060.757	100,0	

Fonte: Nupad.

5.4 Incidência regional

A distribuição para a doença falciforme e para os fenótipos mais incidentes (Hb SS, Hb SC, Hb AS, Hb CC, Hb Ac e Hb AD), encontrada por Diretoria Regional de Saúde - DRS, está relacionada nas Tabelas 5.4 a 5.5.1 e nas Figuras 5.1 a 5.14.

Tabela 5.4 – Taxa de incidência (por 100 mil) da doença falciforme em crianças triadas, segundo Diretorias Regionais de Saúde - DRS Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001

DRS	Doença falciforme					Crianças triadas (PETN)
	Hb SS(*)	Hb SC	Hb SD	Hb S/ β +tal	Doença falciforme	
01. Alfenas	10	16	0	0	26	19.117
02. Barbacena	33	33	4	4	74	27.116
03. Belo Horizonte	45	37	0	2	84	278.681
04. Coronel Fabriciano	33	30	0	3	66	33.401
05. Diamantina	54	44	0	3	101	29.584
06. Divinópolis	33	10	0	3	46	60.507
07. Governador Valadares	30	21	0	2	53	43.555
08. Itabira	43	28	0	0	71	25.304
09. Ituiutaba	0	10	0	0	10	9.696
10. Juiz de Fora	43	26	0	6	74	35.053
11. Leopoldina	31	15	0	0	46	13.065
12. Manhumirim	14	25	0	7	47	27.928
13. Montes Claros	69	47	0	9	125	95.889
14. Passos	18	9	5	14	46	21.857
15. Patos de Minas	27	13	0	0	40	22.415
16. Pedra Azul	29	22	0	0	51	13.633
17. Ponte Nova	36	26	0	5	67	19.425
18. Pouso Alegre	13	4	0	0	18	45.519
19. São João Del Rei	7	15	0	0	22	13.440
20. Sete Lagoas	31	54	3	3	91	35.068
21. Teófilo Otoni	56	86	0	4	147	23.148
22. Ubá	48	26	0	9	83	22.981
23. Uberaba	19	16	3	10	48	31.477
24. Uberlândia	20	25	0	2	47	44.846
25. Unai	82	41	0	6	129	17.063
26. Varginha	41	12	0	0	53	50.989
TOTAL	39	30	0	3	72	1.060.757

(*) Inclui S/ β talassemia

Fonte: Nupad.

Tabela 5.5 – Taxa de incidência (por 100 mil) de heterozigotos para hemoglobinas S, C, D, e para hemoglobinopatia CC, em crianças triadas segundo Diretorias Regionais de Saúde - DRS Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001

DRS	heterozigotos			Hb CC	Crianças triadas (PETN)
	Hb AS	Hb AC	Hb AD		
01. Alfenas	1.784	534	52	-	19.117
02. Barbacena	2.747	996	52	7	27.116
03. Belo Horizonte	3.698	1.618	38	11	278.681
04. Coronel Fabriciano	3.464	1.383	42	9	33.401
05. Diamantina	3.407	1.913	95	34	29.584
06. Divinópolis	2.889	759	12	7	60.507
07. Governador Valadares	3.136	1.451	55	16	43.555
08. Itabira	3.553	1.569	43	4	25.304
09. Ituiutaba	2.630	485	10	10	9.696
10. Juiz de Fora	3.383	864	31	6	35.053
11. Leopoldina	3.421	995	61	15	13.065
12. Manhumirim	2.395	1.393	47	7	27.928
13. Montes Claros	4.370	1.682	21	13	95.889
14. Passos	1.954	540	270	-	21.857
15. Patos de Minas	2.543	897	13	-	22.415
16. Pedra Azul	3.653	2.076	7	29	13.633
17. Ponte Nova	3.181	1.107	21	5	19.425
18. Pouso Alegre	1.533	435	18	-	45.519
19. São João Del Rei	2.507	900	7	-	13.440
20. Sete Lagoas	3.978	1.919	40	9	35.068
21. Teófilo Otoni	3.974	2.393	-	35	23.148
22. Ubá	2.702	1.005	22	4	22.981
23. Uberaba	2.926	680	25	3	31.477
24. Uberlândia	2.754	812	4	2	44.846
25. Unai	4.771	1.893	47	35	17.063
26. Varginha	2.734	637	76	4	50.989
TOTAL	3.277	1.292	40	10	1.060.757

Fonte: Nupad.

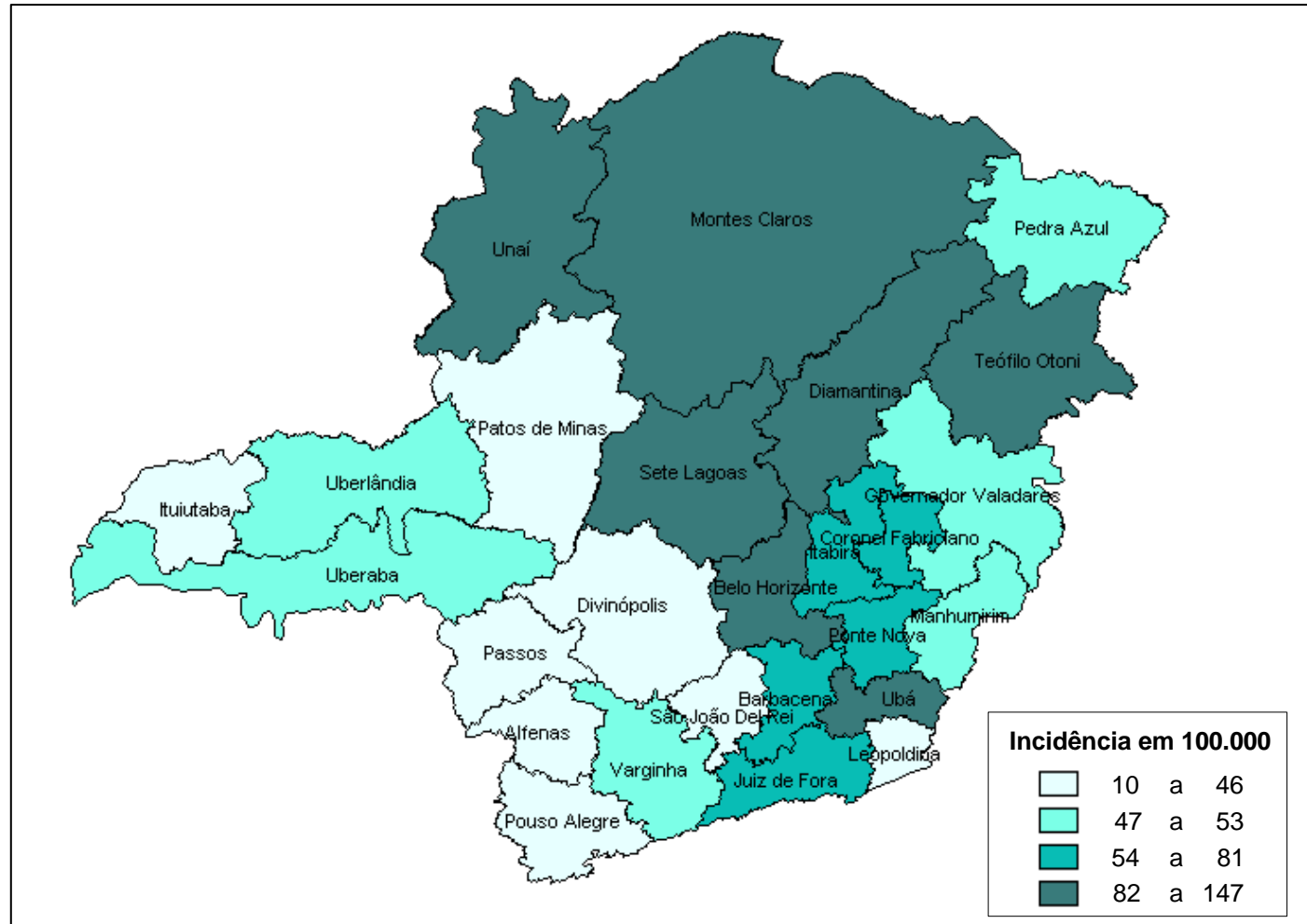
As faixas de incidência definidas por valores de *quartis* para a doença falciforme e para os fenótipos mais comuns Hb SS, Hb SC, Hb AS, Hb AC e Hb AD, foram obtidas por geoprocessamento, conforme consta na Tabela 5.5.1.

Tabela 5.5.1 - Faixas de incidência da doença falciforme e dos fenótipos mais comuns por cada 100.000 nascimentos, baseadas em *quartis* Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001

<i>quartis</i>	Doença falciforme	Fenótipos mais comuns					
		Hb SS	Hb SC	Hb AS	Hb CC	Hb AC	Hb AD
Mínimo	10	7	4	1.533	2	435	4
1º quartil	46	20	15	2.648	5	772	18
Mediana	53	33	25	3.031	9	1.000	38
3º quartil	81	43	32	3.531	15	1.606	52
Máximo	147	82	86	4.771	35	2.393	270

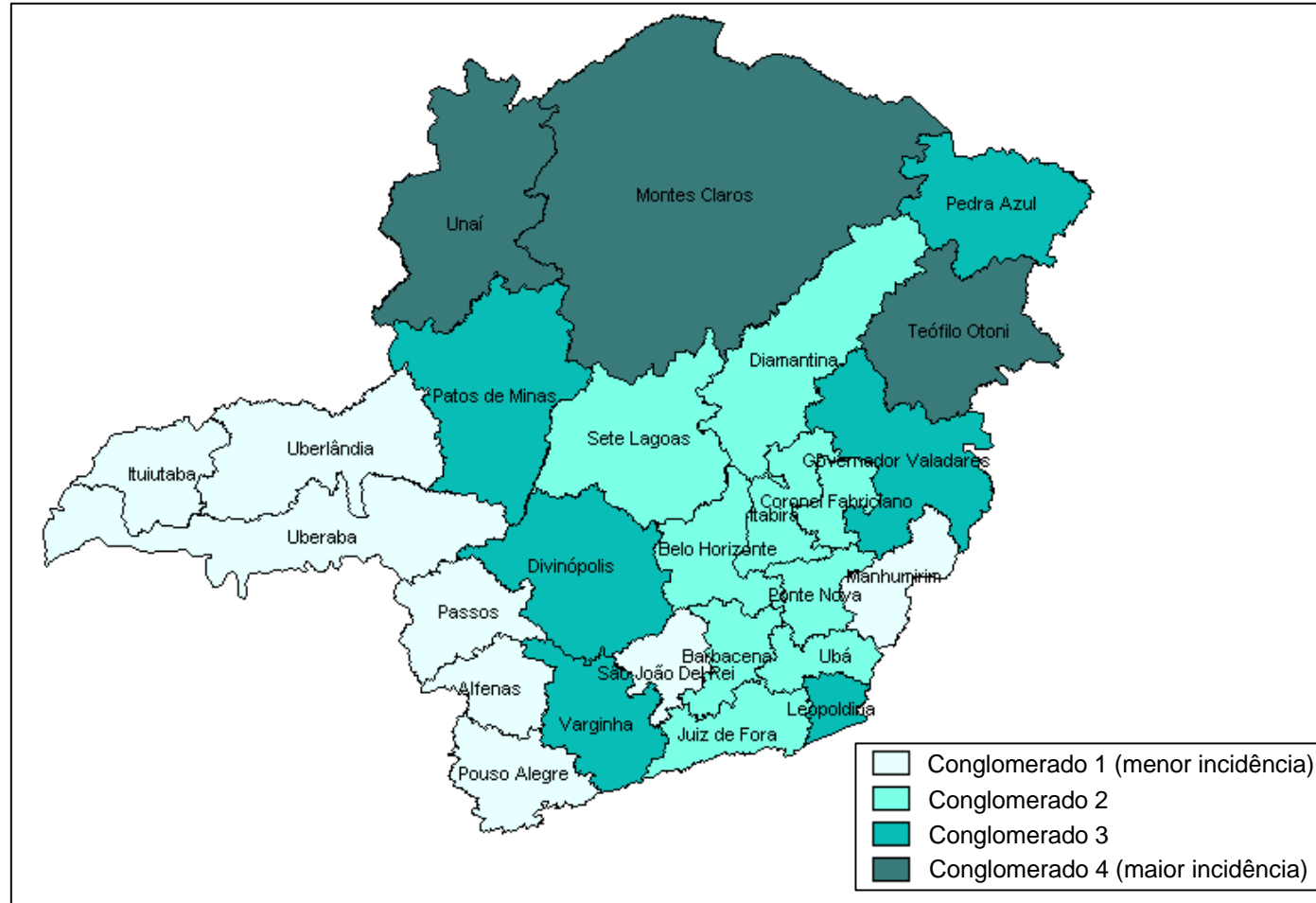
Fonte: Nupad.

**Figura 5.1 - Incidência da doença falciforme^(*) em nascidos vivos, conforme agrupamento por quartis (Tab.5.5.1) por Diretorias Regionais de Saúde - DRS
Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001**



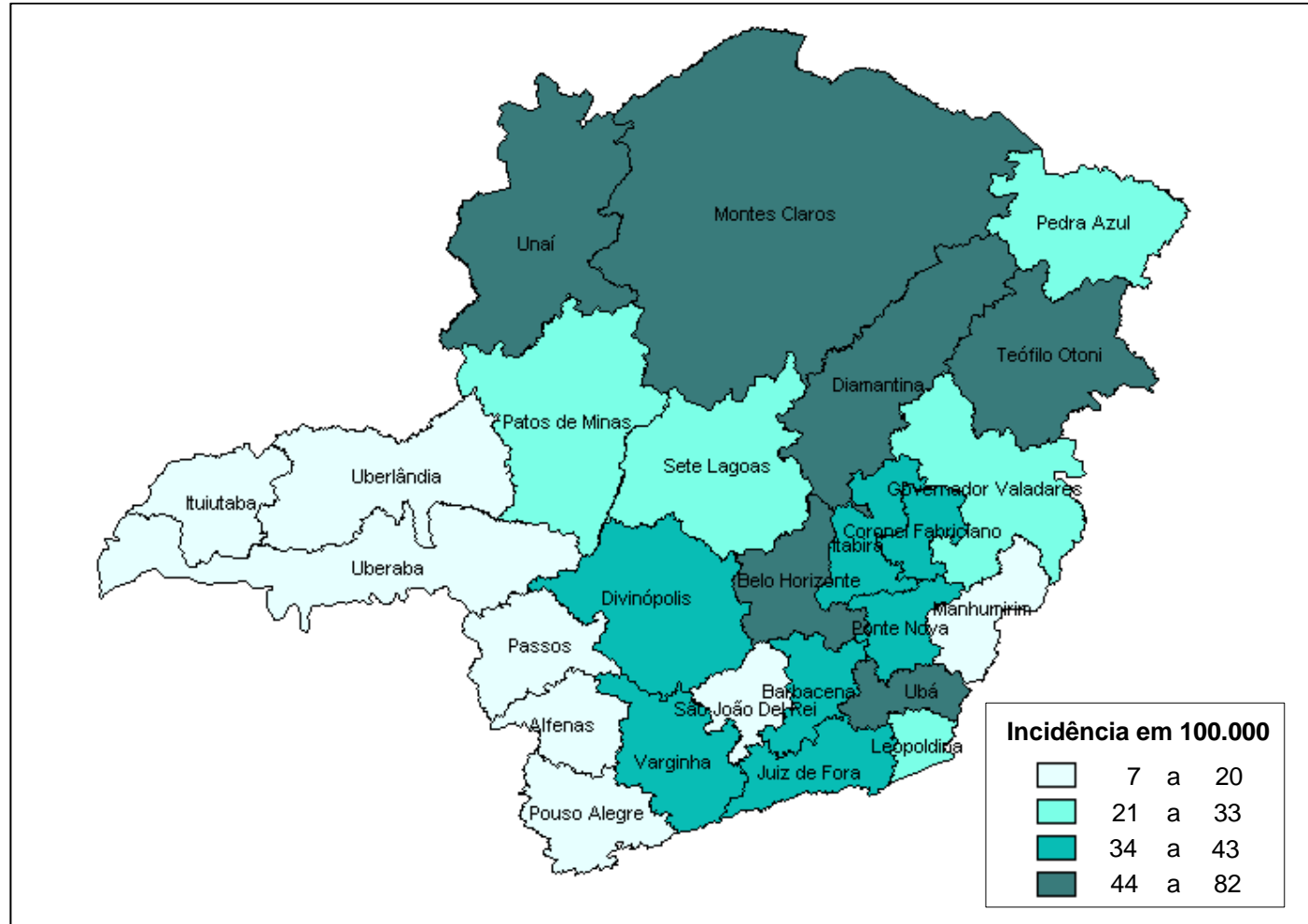
(*) Inclui fenótipos: Hb SS, Hb SC, Hb S/β⁰ tal, Hb S/β⁺ tal, Hb S/D_{Punjab}

Figura 5.2 - Incidência(*) dos fenótipos Hb SS, Hb SC, Hb S/β0tal, HB S/β+tal e Hb SD em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde – DRS Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001
(ver resultados de análise por conglomerados – pg. 61)



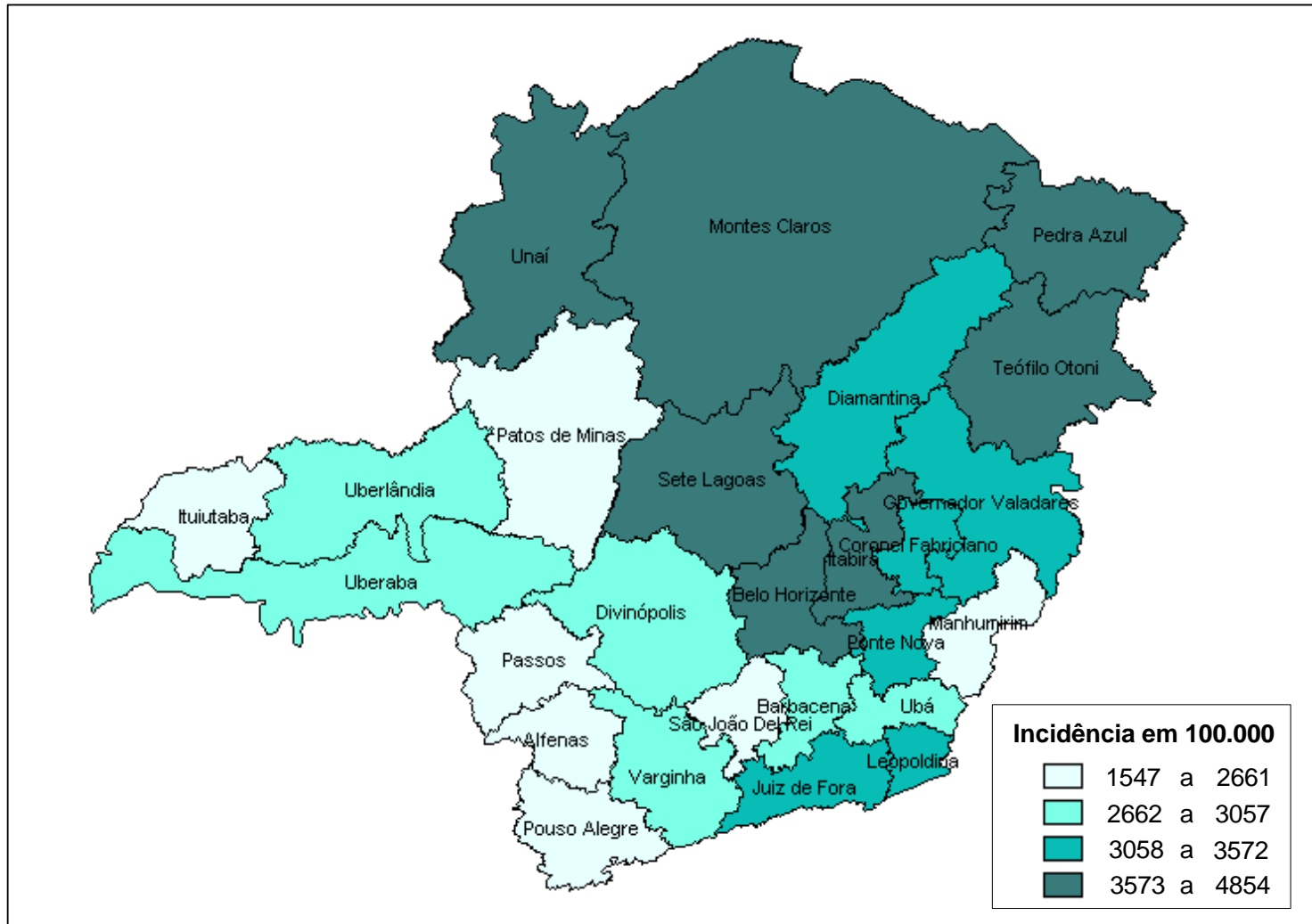
(*) Análise de Conglomerados

**Figura 5.3 - Incidência da anemia falciforme (Hb SS)(*) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS
Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001**

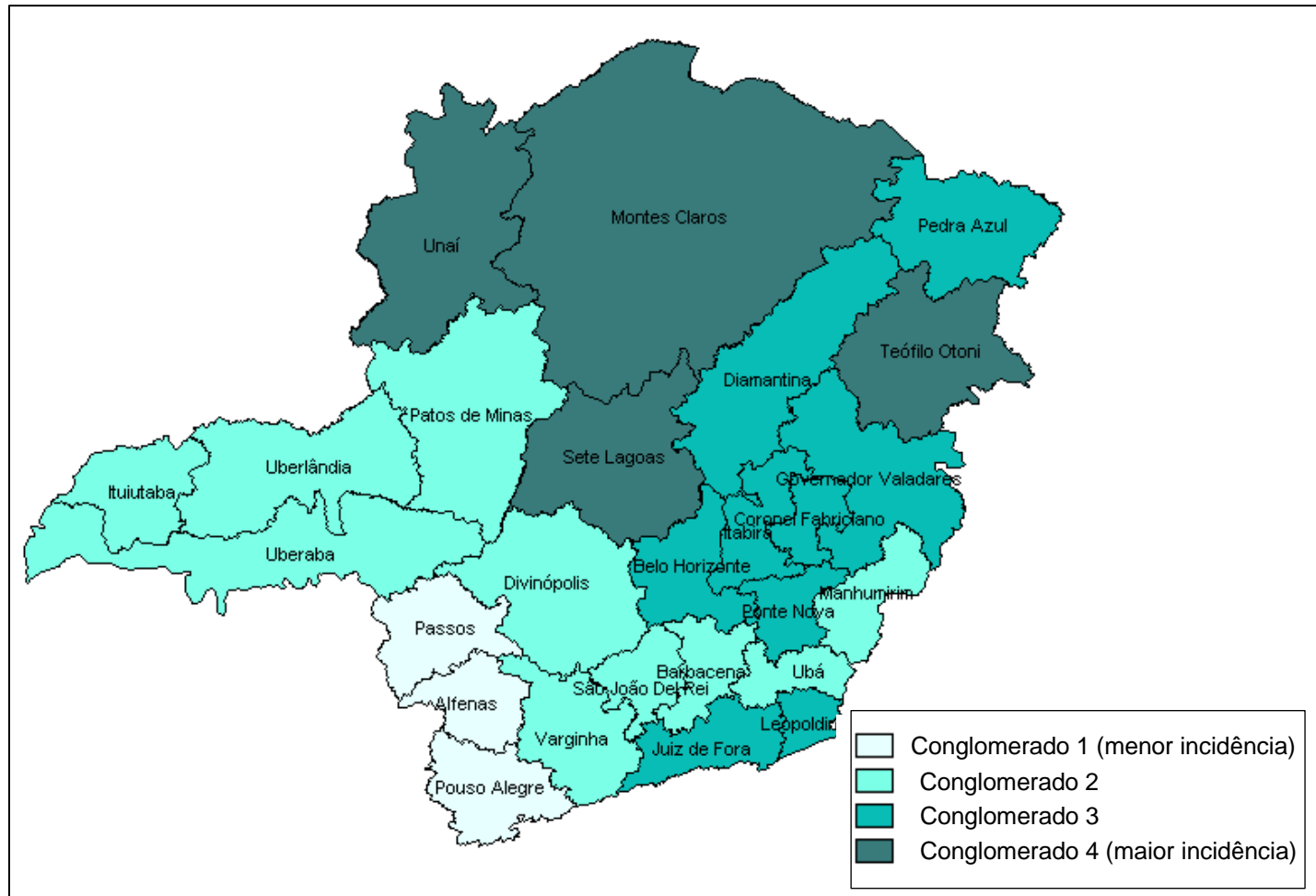


(*) Inclui S/ β^0 talassemia

**Figura 5.4 - Incidência conjunta dos fenótipos Hb SS e Hb AS em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde -DRS
Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001**



**Figura 5.5 - Incidência(*) dos fenótipos Hb SS e Hb AS em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS
Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001**



(*) Análise de Conglomerados

**Figura 5.6 - Incidência da doença da hemoglobina SC (Hb SC) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS
Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001**

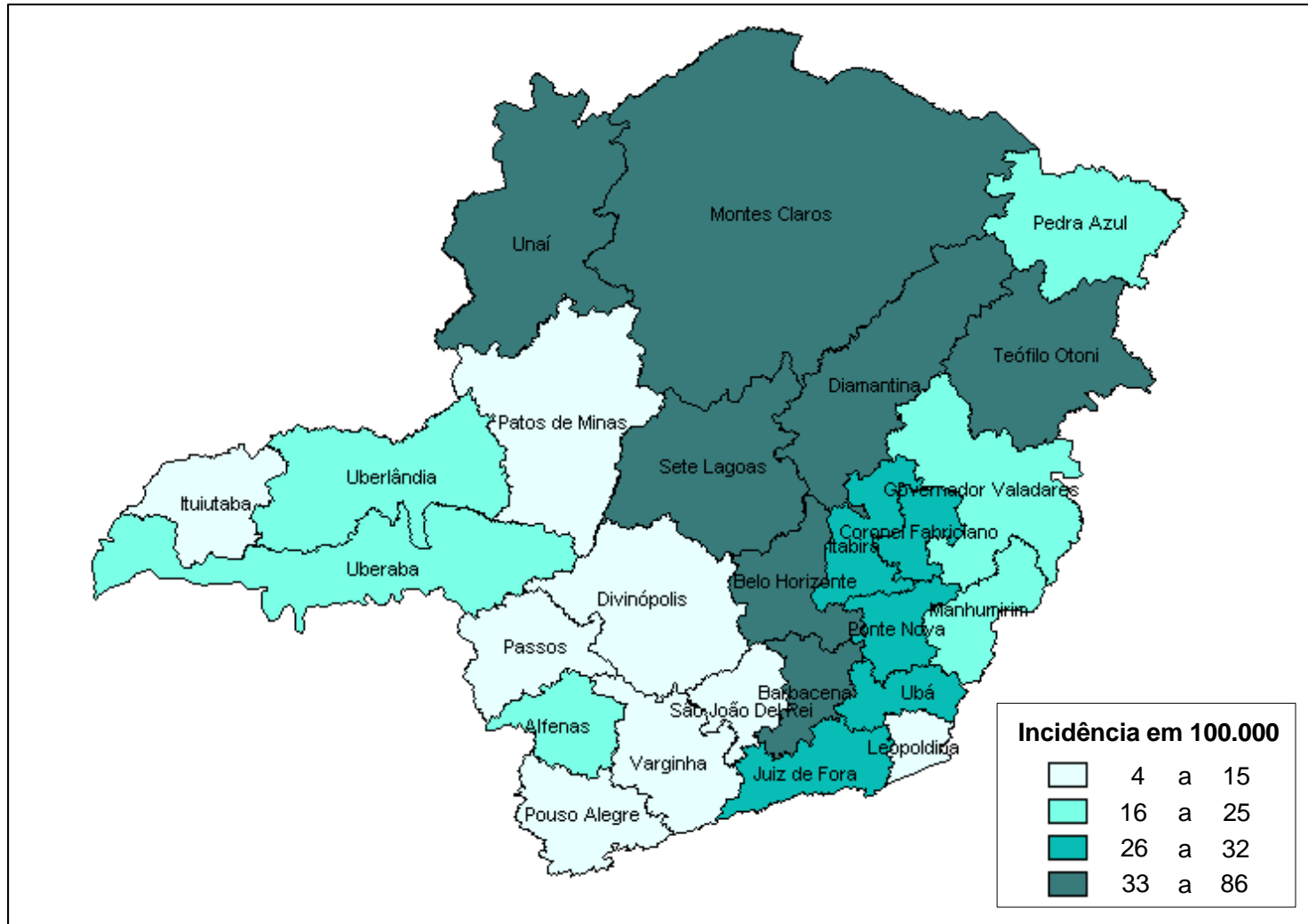
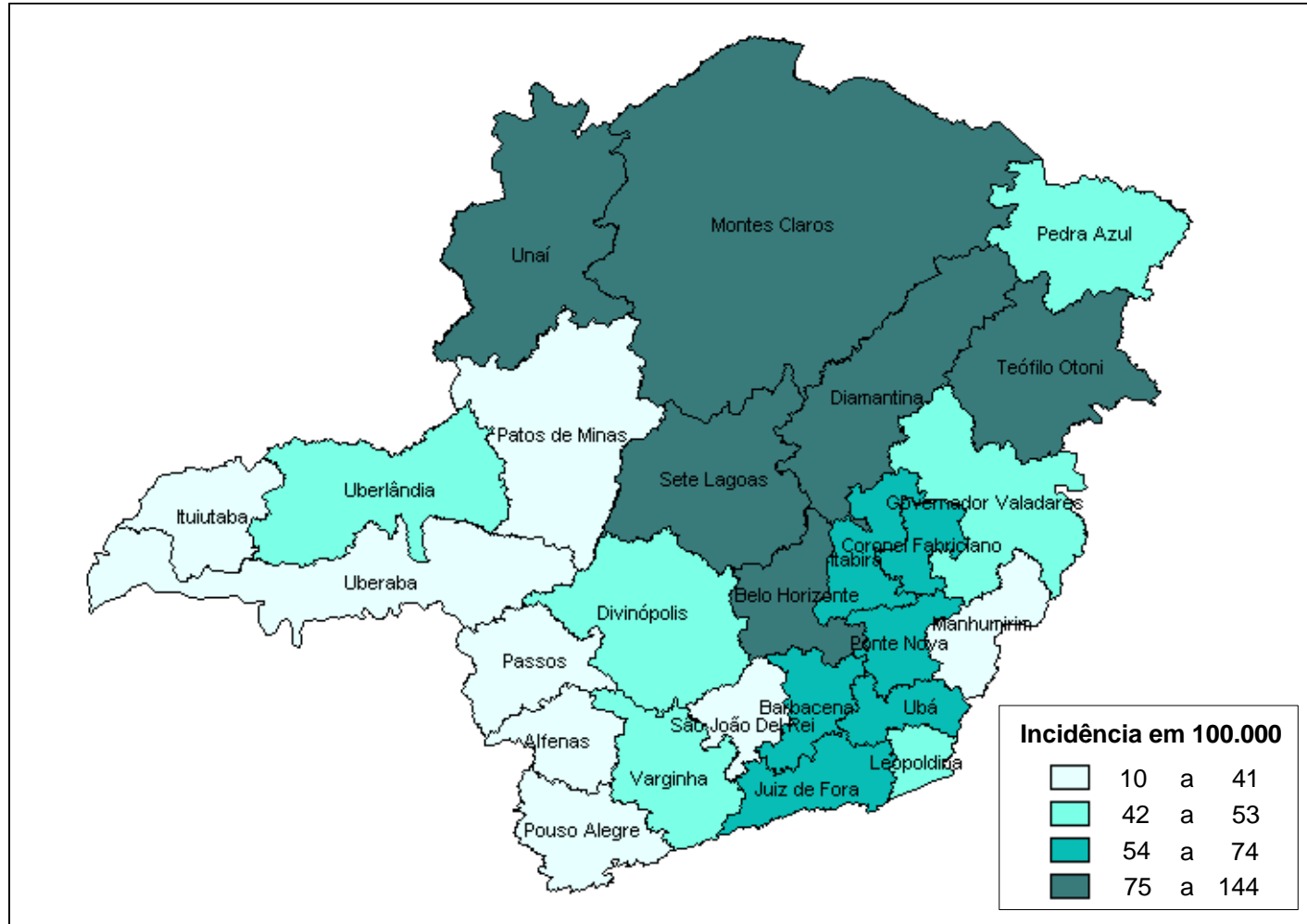
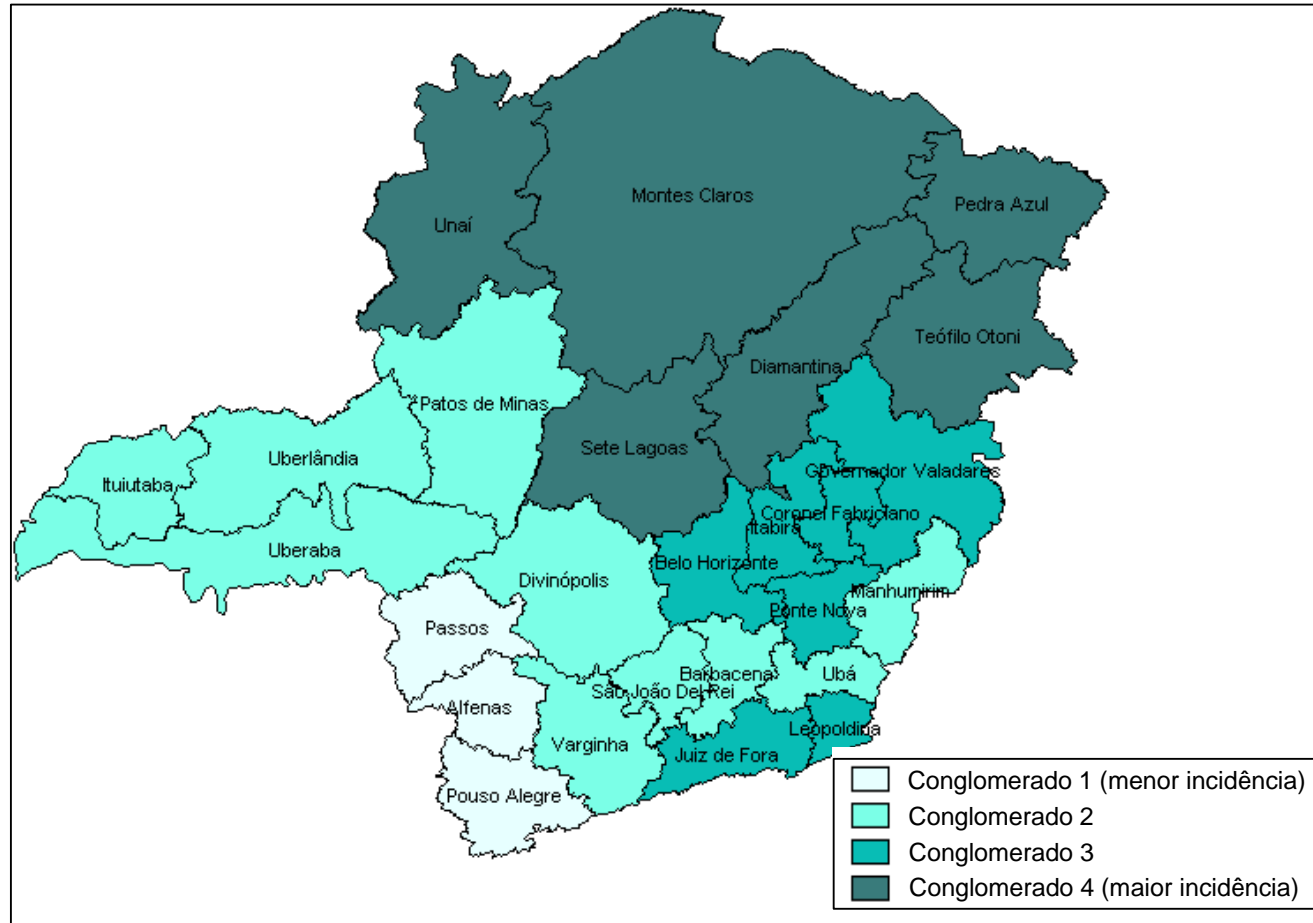


Figura 5.7 - Incidência conjunta da anemia falciforme (Hb SS) e da doença da hemoglobina SC (Hb SC) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001

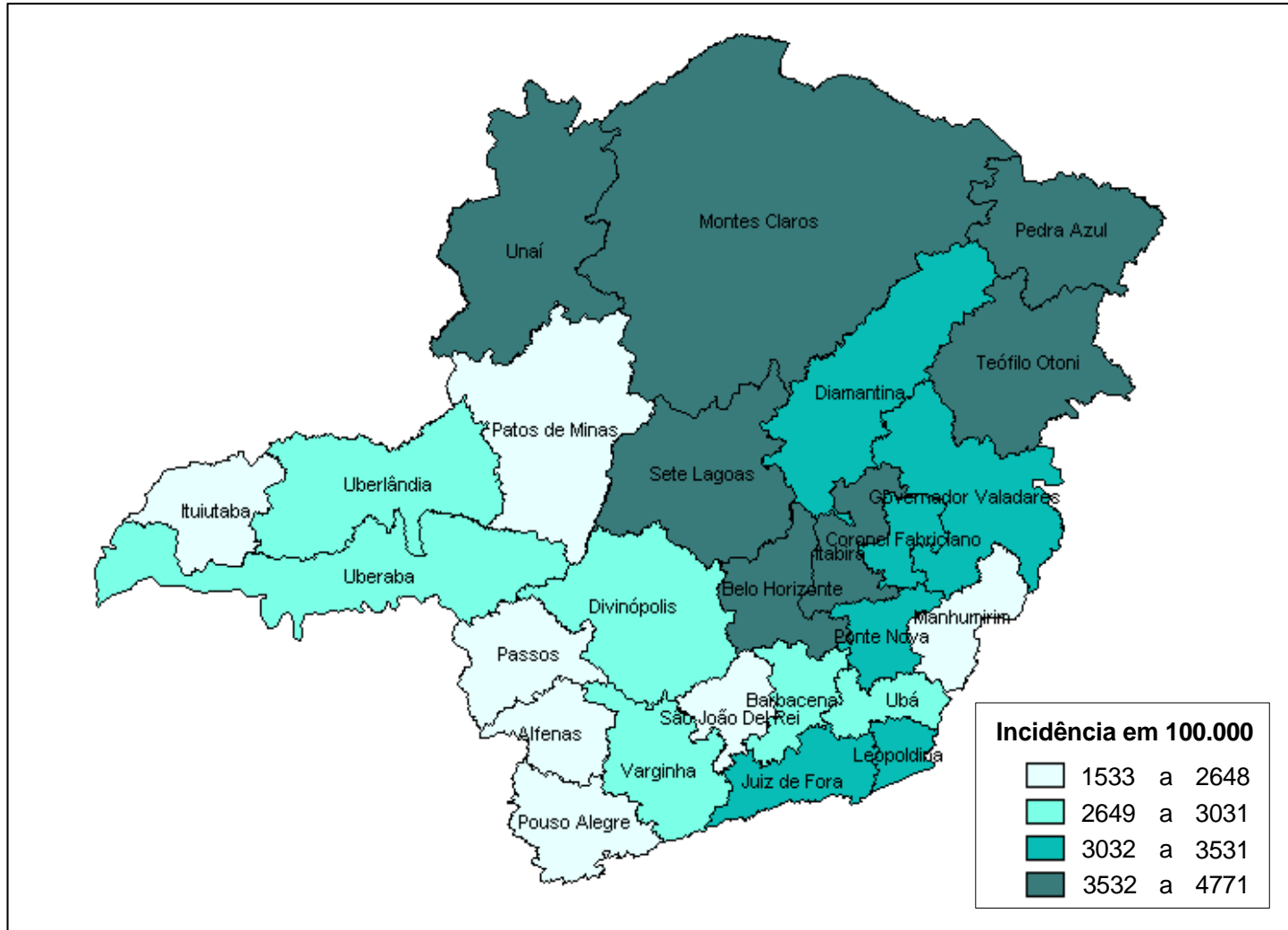


**Figura 5.8 - Incidência(*) dos fenótipos Hb SS e Hb SC em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS
Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001**
(ver resultados de análise por conglomerados – pg. 61)

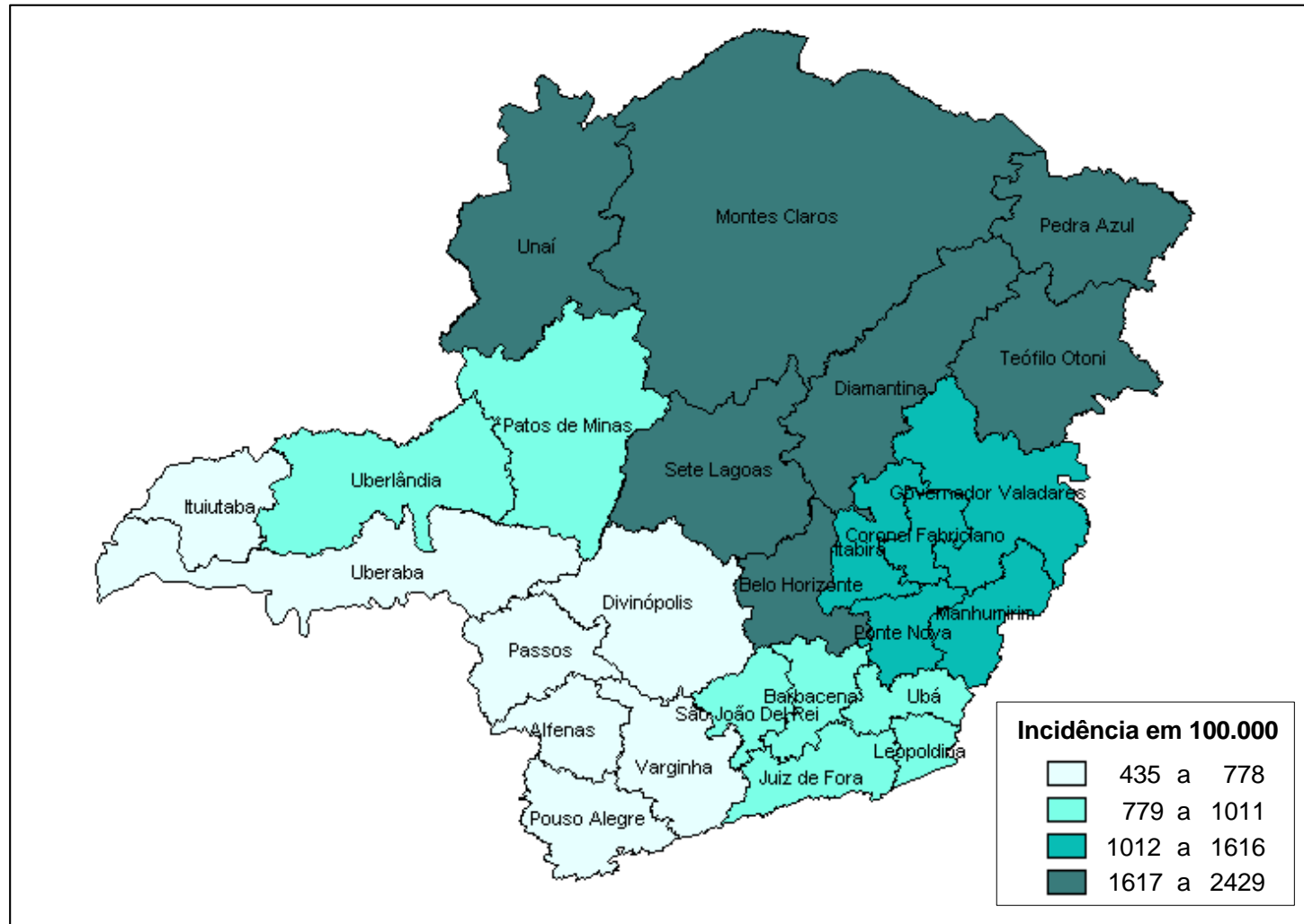


(*) Análise de Conglomerados

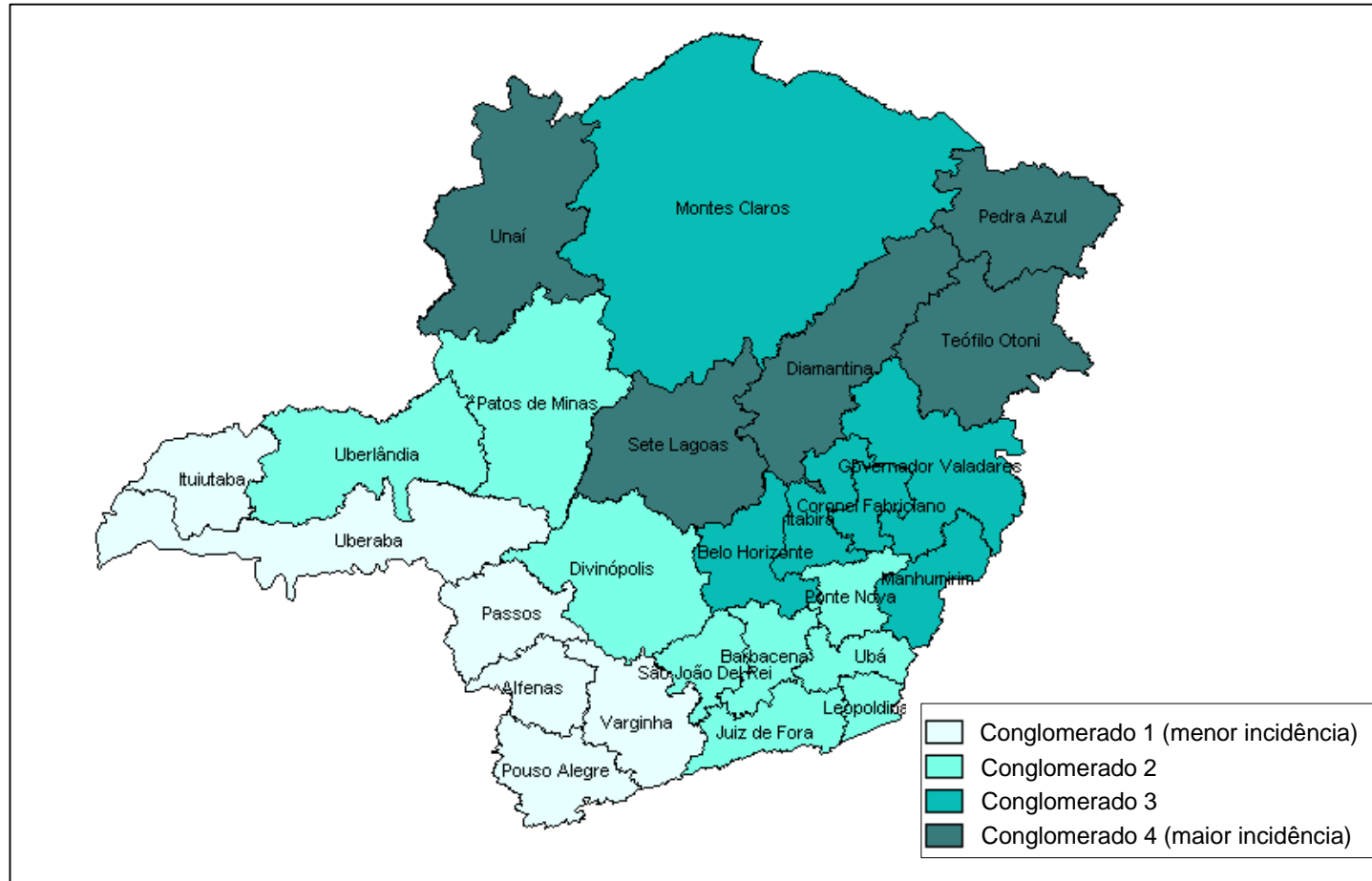
**Figura 5.9 - Incidência do traço falciforme (Hb AS) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde DRS
Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001**



**Figura 5.10 - Incidência conjunta dos fenótipos Hb CC e Hb AC em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS
Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001**

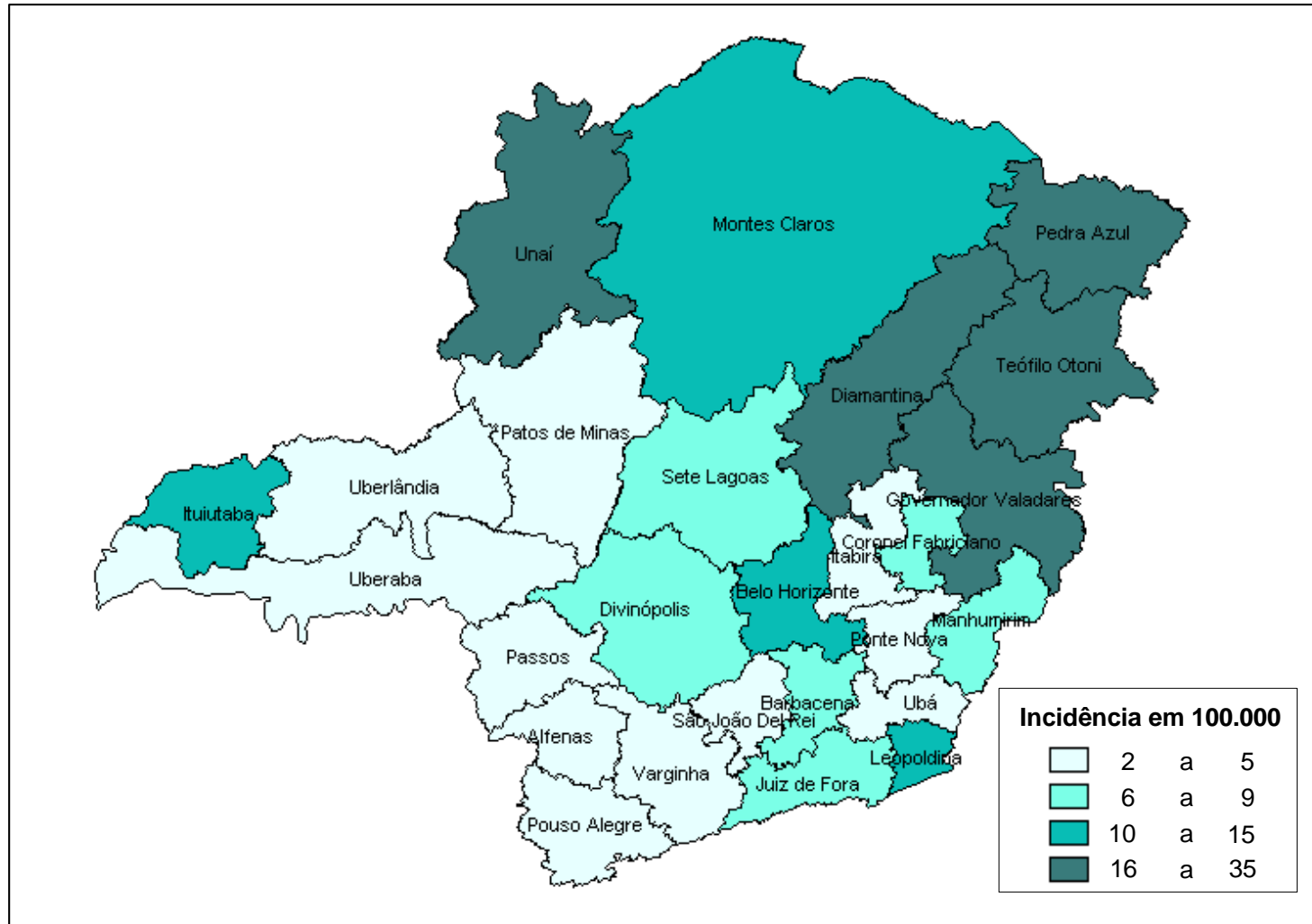


**Figura 5.11 - Incidência(*) dos fenótipos Hb CC e Hb AC em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS
Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001**



(*) Análise de Conglomerados

**Figura 5.12 - Incidência da doença da hemoglobina CC (Hb CC) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS
Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001**



**Figura 5.13 - Incidência do traço da hemoglobina C (Hb AC) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS
Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001**

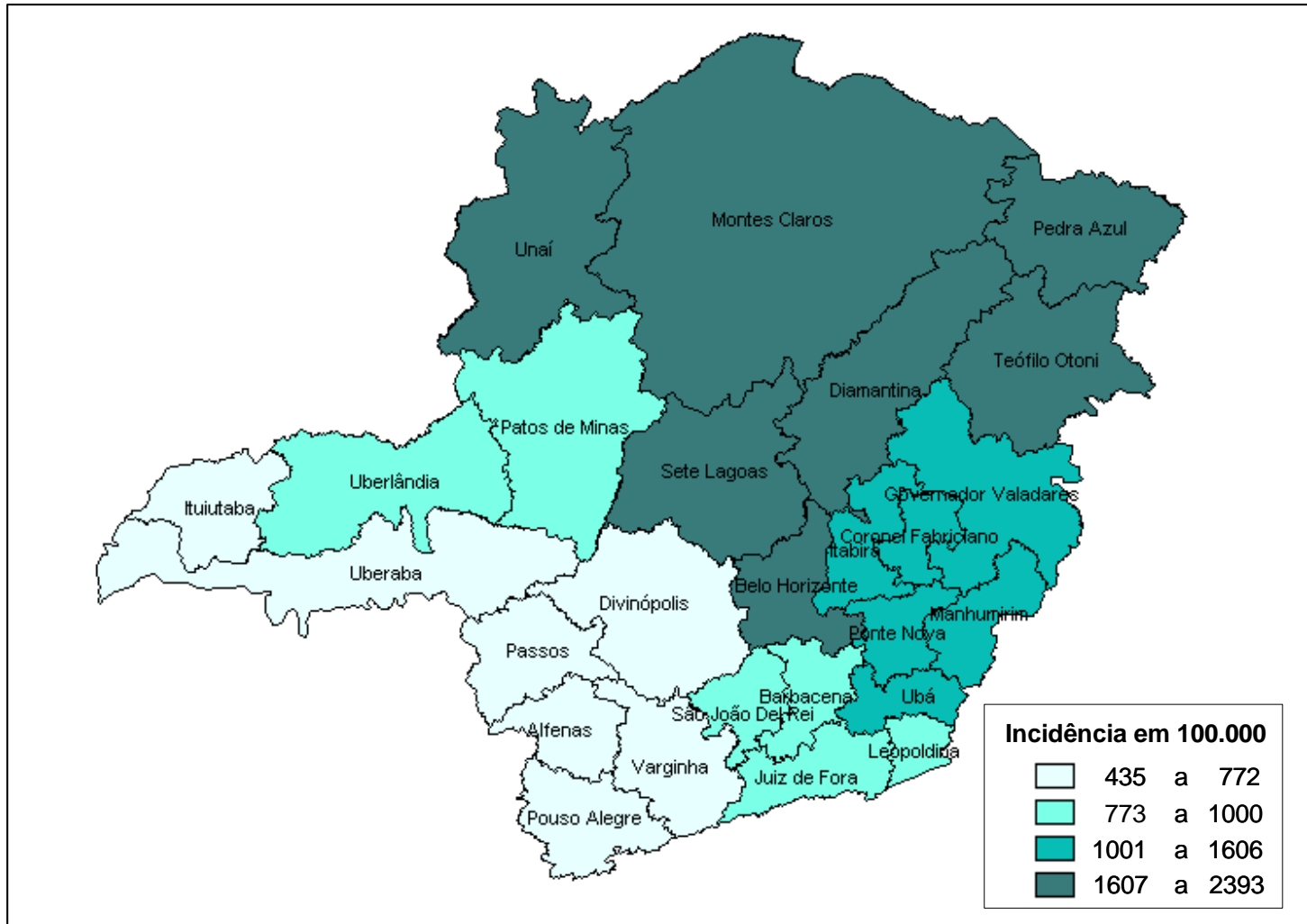
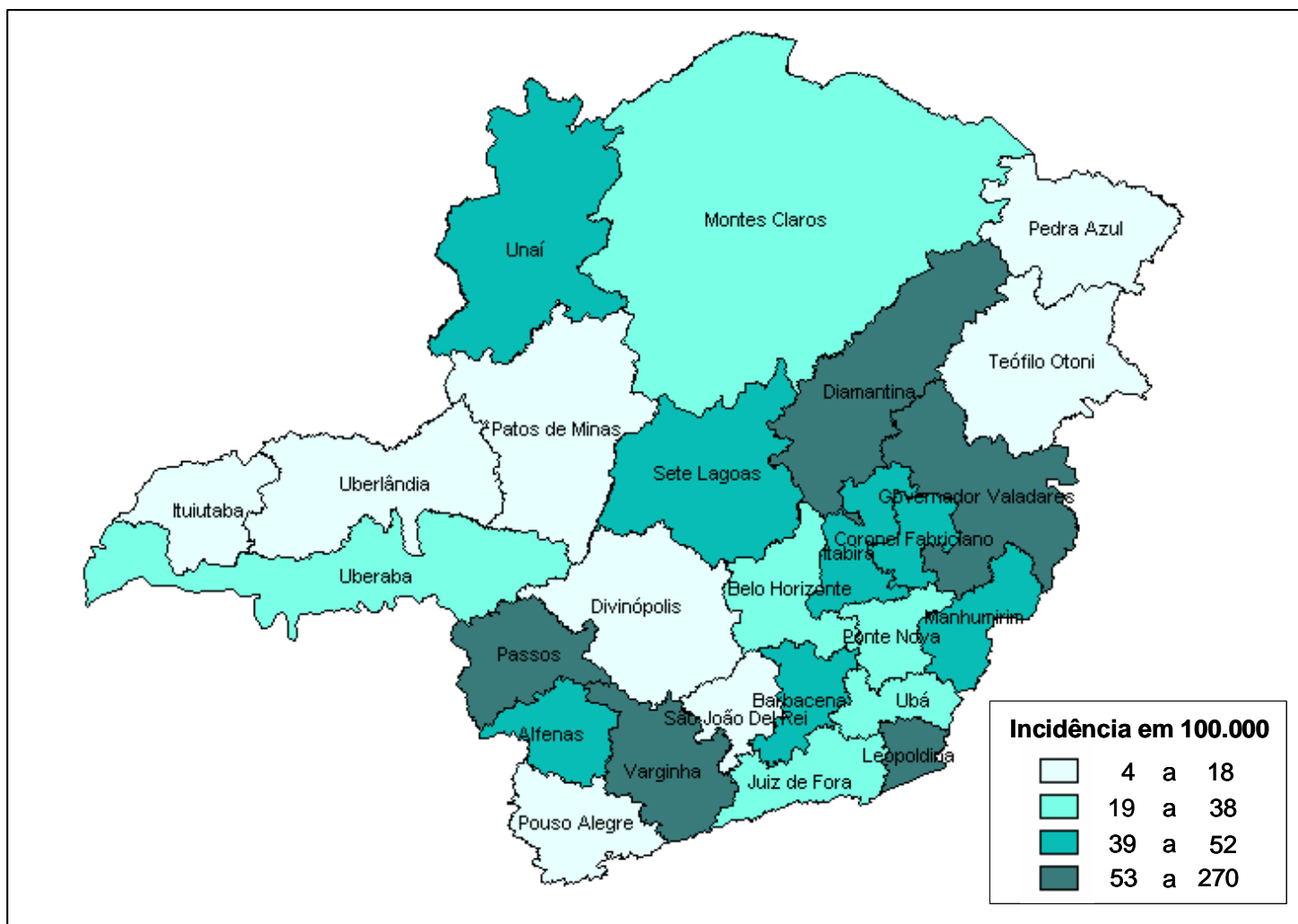


Figura 5.14 - Incidência do traço da hemoglobina D (Hb AD) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001



A partir de análise detalhada das Tabelas 5.4 e 5.5 podemos listar em ordem decrescente, cinco DRS onde a doença falciforme e os fenótipos mais comuns apresentam as maiores taxas de incidência, conforme demonstrado na Tabela 5.6.

Tabela 5.6 - Ranking das cinco maiores incidências para a doença falciforme e fenótipos mais comuns, por Diretorias Regionais de Saúde - DRS Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001

Ranking de incidência	Doença Falciforme	Fenótipos mais comuns							
	DF (766) ⁽¹⁾	Hb SS ^(*) (410) ⁽¹⁾	Hb SC (316) ⁽¹⁾	Hb SD (5) ⁽¹⁾	Hb S/β ⁺ tal (35) ⁽¹⁾	Hb AS (34.764) ⁽¹⁾	Hb AC (13.700) ⁽¹⁾	Hb AD (419) ⁽¹⁾	Hb CC (104) ⁽¹⁾
1ª	Teófilo Otoni	Unaí	Teófilo Otoni	Passos	Passos	Unaí	Teófilo Otoni	Passos	Teófilo Otoni Unaí
2ª	Unaí	Montes Claros	Sete Lagoas	Barbacena	Uberaba	Montes Claros	Pedra Azul	Diamantina	Diamantina
3ª	Montes Claros	Teófilo Otoni	Montes Claros	Sete Lagoas Uberaba	Montes Claros Ubá	Sete Lagoas	Sete Lagoas	Varginha	Pedra Azul
4ª	Diamantina	Diamantina	Diamantina		Manhumirim	Teófilo Otoni	Diamantina	Leopoldina	Governador Valadares
5ª	Sete Lagoas	Ubá	Unaí		Juiz de Fora Unaí	Belo Horizonte	Unaí	Governador Valadares	Leopoldina

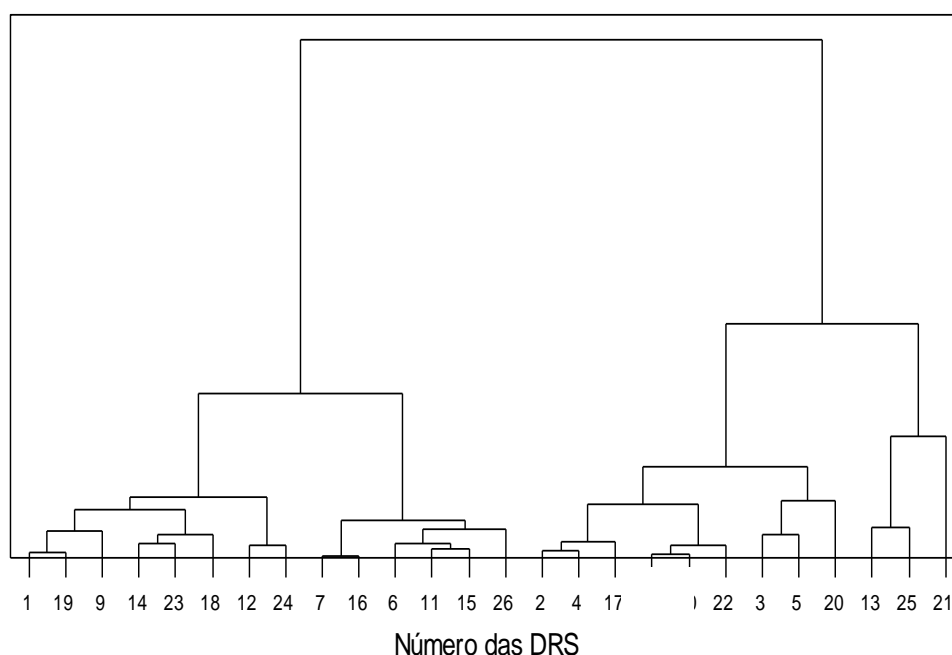
⁽¹⁾ Número de casos

^(*) Inclui S/β⁰ talassemia

Fonte: Nupad.

Considerando a incidência dos fenótipos Hb SS, Hb SC, Hb SD e Hb S/ β^+ tal, demonstrada na tabela 5.4, optou-se também pela utilização da técnica de Análise de Conglomerados, como forma de identificar diferenças e semelhanças entre as regiões. Observando a Figura 5.15 (dendograma), obtida pelo software *Minitab v. 13*, nota-se que existem quatro grupos de DRS com características internas semelhantes para a incidência dos fenótipos.

Figura 5.15 - Dendograma para as DRS considerando a incidência dos fenótipos Hb SS, Hb SC, Hb SD e Hb S/ β^+ tal



(Números atribuídos às DRS, utilizados nas tabelas 5.4 e 5.5)

Fonte: Nupad.

Na Tabela 5.7 estão relacionados os conglomerados obtidos, conforme análise do dendograma da Figura 5.15.

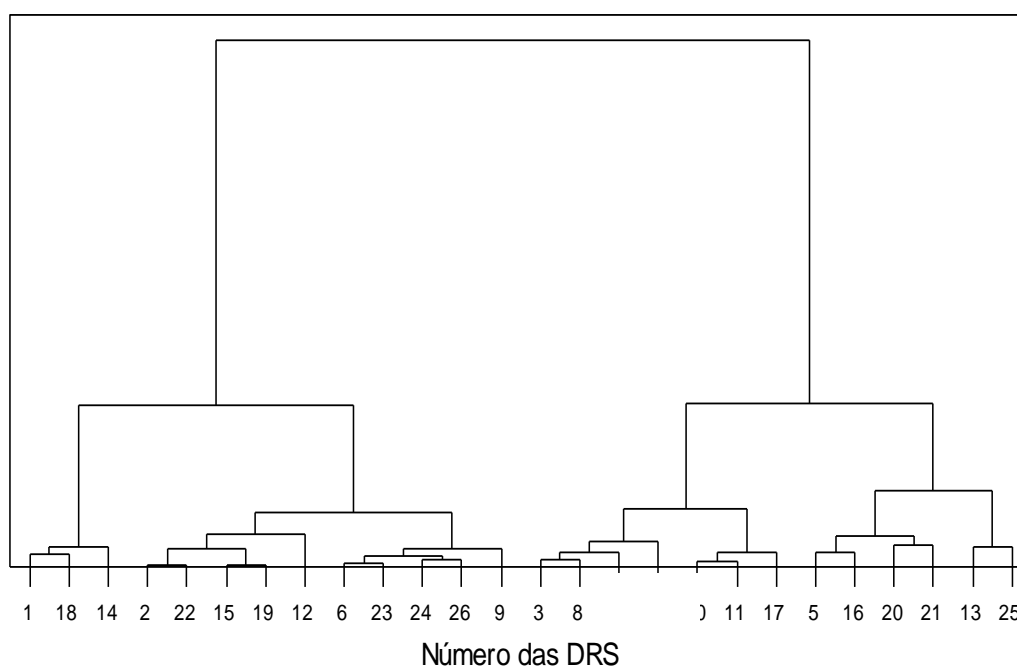
Tabela 5.7 - Agrupamento das Diretorias Regionais de Saúde por incidência dos fenótipos Hb SS, Hb SC, Hb SD e Hb S/β⁺tal

Conglomerado			
1	2	3	4
Alfenas	Barbacena	Divinópolis	Montes Claros
Ituiutaba	Belo Horizonte	Governador Valadares	Teófilo Otoni
Manhumirim	Coronel Fabriciano	Leopoldina	Unaí
Passos	Diamantina	Patos de Minas	
Pouso Alegre	Itabira	Pedra Azul	
São João Del Rei	Juiz de Fora	Varginha	
Uberaba	Ponte Nova		
Uberlândia	Sete Lagoas		
	Ubá		

Fonte: Nupad.

Utilizada a mesma técnica de conglomerados e considerada somente a incidência dos fenótipos Hb SS e Hb SC, encontramos o dendograma mostrado na Figura 5.16

Figura 5.16 - Dendograma para as DRS considerada a incidência dos fenótipos Hb SS e Hb SC



(Números atribuídos às DRS utilizados nas tabelas 5.4 e 5.5.)

Fonte: Nupad.

Nota-se, a partir da Tabela 5.8, uma modificação no agrupamento de maior incidência, (conglomerado 4), que passou a incluir as DRS de Diamantina, Pedra Azul e Sete Lagoas. Naquele grupo de municípios de menor incidência (conglomerado 1), foram excluídas cinco DRS, mantendo Alfenas, Passos e Pouso Alegre.

Tabela 5.8 - Agrupamento das DRS por fenótipos Hb SS e Hb SC

Conglomerados			
1	2	3	4
Alfenas	Barbacena	Belo Horizonte	Diamantina
Passos	Divinópolis	Coronel Fabriciano	Montes Claros
Pouso Alegre	Ituiutaba	Governador Valadares	Pedra Azul
	Manhumirim	Itabira	Sete Lagoas
	Patos de Minas	Juiz de Fora	Teófilo Otoni
	São João Del Rei	Leopoldina	Unai
	Ubá	Ponte Nova	
	Uberaba		
	Uberlândia		
	Varginha		

Fonte: Nupad.

Os agrupamentos regionais de incidência, pela técnica de conglomerados, estão demonstrados sob a forma de geoprocessamento nas Figuras 5.2, 5.5, 5.8 e 5.11, procurando – de maneira visual – facilitar a compreensão da frequência regional das incidências encontradas.

5.5 Características étnicas

A partir da divulgação pelo IBGE (Censo Demográfico 2000) de recente estatística da distribuição da população por região e cor (Tabela 5.9), podemos observar que o Estado de Minas Gerais apresenta distribuição de cerca de 54% de brancos, 7% de negros, 38% de pardos e 0,3% entre indígenas e amarelos

Tabela 5.9 - Distribuição (%) da população residente, por cor, segundo as Unidades da Federação

Unidades da Federação	Cor ou raça (*)				
	Branca	Preta	Parda	Amarela	Indígena
Acre	31,7	5,7	60,3	0,2	1,8
Alagoas	34,4	3,9	61,1	0,1	0,2
Amapá	24,5	6,7	67,8	0,2	0,6
Amazonas	25,1	3,7	66,5	0,1	4,3
Bahia	23,6	13,1	62,5	0,1	0,4
Ceará	37	3,3	59,4	0,1	0
Distrito Federal	50,9	4,9	43,3	0,3	0,4
Espírito Santo	47,4	6,5	45,6	0,1	0,3
Goiás	51,6	4,1	43,6	0,2	0,2
Maranhão	25,1	9,5	64,2	0,1	0,8
Mato Grosso	40,1	4,9	52,4	0,6	1,8
Mato Grosso do Sul	51,8	3	41,2	0,8	2,9
Minas Gerais	54	7,1	38,3	0,1	0,2
Pará	27,8	5,1	66,4	0,2	0,3
Paraíba	40,2	4	55,5	0	0,1
Paraná	78,1	3,1	17,2	1,3	0,2
Pernambuco	40,7	4,9	53,7	0,1	0,4
Piauí	27,5	8,3	63,8	0,2	0
Rio de Janeiro	54,4	11	34	0,2	0,2
Rio Grande do Norte	41,4	3,6	54,7	0	0
Rio Grande do Sul	86,5	5,2	7,8	0	0,2
Rondônia	45,8	4,7	48	0,1	1,1
Roraima	25	3,4	64,8	0,2	6,4
Santa Catarina	90,5	2,2	7,02	0	0
São Paulo	70,8	4,5	23	1,4	0,1
Sergipe	30,2	6,9	61,9	0,2	0,5
Tocantins	33,7	7,6	57,3	0,1	1
Brasil	53,7	6,1	39,1	0,5	0,4

Fonte: IBGE, Censo Demográfico 2000.

(*) O termo raça aqui é originalmente utilizado pelo IBGE.

Os seis Estados com a maior proporção de pessoas de cor preta são, nesta ordem: Bahia (13,1%), Rio de Janeiro (11%), Maranhão (9,5%), Piauí (8,3%), Tocantins (7,6%) e Minas Gerais (7,1%). Para a cor parda, a ordem é a seguinte: Amapá (67,8%), Amazonas (66,5%), Pará (66,4%), Roraima (64,8%), Maranhão (64,2%), Piauí (63,8%).

Considerando as cores preta e parda, aplicou-se novamente a mesma técnica de conglomerados, o que resultou em um agrupamento de doze Estados (conglomerado 1) com características semelhantes para essas duas cores (Tabela 5.10).

Tabela 5.10 - Agrupamento dos Estados por cor preta e parda

Conglomerado			
1	2	3	4
Acre	Distrito Federal	Mato Grosso	Paraná
Alagoas	Espírito Santo	Paraíba	Rio Grande do Sul
Amapá	Goiás	Pernambuco	Santa Catarina
Amazonas	Mato Grosso do Sul	Rio Grande do Norte	São Paulo
Bahia	Minas Gerais		
Ceará	Rio de Janeiro		
Maranhão	Rondônia		
Pará			
Piauí			
Roraima			
Sergipe			
Tocantins			

Fonte: Nupad.

Na Tabela 5.10, observa-se que os Estados do Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo (conglomerado 4) são aqueles que apresentam a menor proporção de habitantes dessas duas cores.

5.6 Tratamento e acompanhamento

Considerando a importância clínica e epidemiológica dos pacientes que apresentam os fenótipos Hb SS e Hb SC, demonstram-se na Tabela 5.11 alguns dados relativos ao tratamento e acompanhamento dos mesmos.

**Tabela 5.11 - Tratamento e acompanhamento dos pacientes detectados
com os fenótipos Hb SS e Hb SC
Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG - 1998/2001**

Fenótipo	Número triado	Mediana de idade à triagem (dias)	Mediana de idade à primeira consulta (dias)	Pacientes acompanhados pelo PETN	Óbitos	Pacientes acompanhados por outros serviços
Hb SS	411	8	53	376	26	9
Hb SC	316	8	53	305	5	6
Total	727			681	31	15

Fonte: Nupad.

Discussão

6 DISCUSSÃO

A casuística, apresentada neste estudo, de 1.060.757 indivíduos coloca-se como a maior já publicada para estudos de prevalência da doença falciforme na América Latina (Tabelas 2.1 e 2.3) e, ao lado do relato de Shafer et al⁶³ referente a 2.184.378 crianças triadas na Califórnia (EUA), coloca-se também entre as maiores já registradas na literatura médica para esta finalidade.

A introdução da triagem para a doença falciforme, em 1998, no Estado de Minas Gerais, após apresentação de seus primeiros resultados, serviu como referencial para que o modelo fosse estendido a todo País⁶⁴, como admitido pela Coordenação de Sangue e Hemoderivados - MS, em parecer de novembro de 1997⁶⁵, quando esta analisou o projeto enviado pela Secretaria de Estado da Saúde - SES/MG e Faculdade de Medicina da UFMG.

Além de o universo do estudo representar, em média, 92,8% da população de nascidos vivos do Estado, no período de 1998 a 2001 (Tabela 5.1), aspectos metodológicos como técnica laboratorial de elevada sensibilidade¹², percentual muito reduzido (0,016%) de amostras pendentes – por inadequação e desnaturação – para análise laboratorial (Tabela 5.0), além de outros a serem comentados, garantem elevado grau de precisão dos resultados apresentados.

No entanto, deve-se considerar que a ampla e rápida cobertura atingida pela triagem da doença falciforme deveu-se à existência prévia de um programa estruturado para a triagem da fenilcetonúria e do hipotireoidismo congênito. Esse programa, com cinco anos de existência à época da implantação da triagem para a doença falciforme (março/1998), já apresentava significativos índices de cobertura e organização.⁴⁸

A despeito da triagem neonatal ser recomendada para o quinto dia de vida, aceita-se, por normas internas do Programa, a inclusão de crianças com

idade até 90 dias, considerando-se as dificuldades ainda presentes em algumas áreas de Minas Gerais para o cumprimento da norma ideal. Os dados da Tabela 5.2 mostram, entretanto, que 95% das crianças foram efetivamente triadas no período neonatal, ou seja, no primeiro mês de vida, sendo 85% nos primeiros quinze dias de vida.

Outro aspecto importante, que também objetivou dar maior consistência à base de dados, foi a atualização, realizada em julho de 2002, relativa a resultados considerados não-conclusivos ao final do período de corte do estudo (dezembro/2001). Justifica-se essa atualização, neste estudo, com o intuito de oferecer maior precisão dos dados de incidência dos diferentes grupos de fenótipos, particularmente aqueles com resultados não-conclusivos após análise da primeira amostra.

A despeito de controvérsias sobre a utilização de técnicas moleculares na triagem neonatal para a doença falciforme e a existência de poucas referências na literatura nacional, consultada para essa finalidade – considerando o pioneirismo na utilização em larga escala da focalização isoelétrica –, desde o início, procedimentos moleculares foram realizados visando ao estabelecimento de um padrão laboratorial com elevado grau de confiabilidade. A experiência tem demonstrado que todo resultado alterado demanda esforços adicionais de outras seções do Programa e, particularmente, da família envolvida, devendo-se, assim, evitar reconvocações desnecessárias. Devido à necessidade de um tempo maior para o processamento das técnicas moleculares, seus resultados somente foram cotejados com os resultados definidos por focalização isoelétrica em um período posterior à liberação do resultado por IEF, visando a não-ocorrência de atraso nos procedimentos de localização e tratamento da criança afetada.

Resultados discordantes entre IEF e PCR foram submetidos a fluxograma específico para a definição do padrão final. No decorrer do desenvolvimento do Programa, após o Laboratório de Genética do Nupad colecionar um número de 780 provas moleculares, para o estudo da correlação genótipo-fenótipo entre a hemoglobina A e variantes, no período deste estudo, sedimentou-se a impressão de que o acoplamento de técnicas laboratoriais com princípios diferentes é imprescindível para resultados conclusivos em

hemoglobinopatias⁶⁶, razão pela qual iniciou-se a experimentação da técnica HPLC, a partir de 2001, como outra opção para o primeiro teste de triagem, estando já introduzida, em caráter definitivo, como teste complementar para resultados complexos.

O cálculo de 92,8% de cobertura média do total de nascimentos nos quatro anos do estudo (1998-2001) levou em consideração, a partir da cobertura observada de 94,5% em 1999, uma estimativa de cobertura de 94% para os anos 2000 e 2001, visto que os dados do SINASC desses anos não foram divulgados até a data de finalização desta pesquisa (julho/2002). O percentual estimado de 94% pressupõe que a cobertura real de 94,5%, encontrada em 1999, seja mantida nos anos seguintes a despeito de uma queda já conhecida nos valores absolutos de crianças triadas pelo Nupad em 2000 e 2001 (Tabela 5.1). Essa queda pode estar acompanhando cronologicamente a mesma tendência de diminuição do número de nascimentos no Estado, conforme constatação do IBGE nas conclusões do Censo 2000.⁶⁷

“Entre 1991 e 2000 a taxa anual de crescimento demográfico foi de 1,64%, a mais baixa desde o Censo de 1940... Esta redução vem sendo determinada pela redução dos níveis de fecundidade que, ao final dos anos 90, segundo a série de estimativas do IBGE, vem se aproximando de valores em torno de 2,2 ou 2,3 filhos por mulheres em idade reprodutiva. Tal tendência, que prosseguiu de forma mais suave durante a década de 1990, vem determinando uma progressiva redução relativa (e, em alguns casos, absoluta) do número de nascimentos, de tal forma que é possível estimar que o processo de diminuição relativo e absoluto do crescimento da população brasileira deverá ter continuidade nos próximos anos”.

Nesse mesmo sentido, a análise da Tabela 6.1, no que diz respeito à Região Sudeste, mostra a tendência cronológica de queda da taxa média geométrica de crescimento anual.

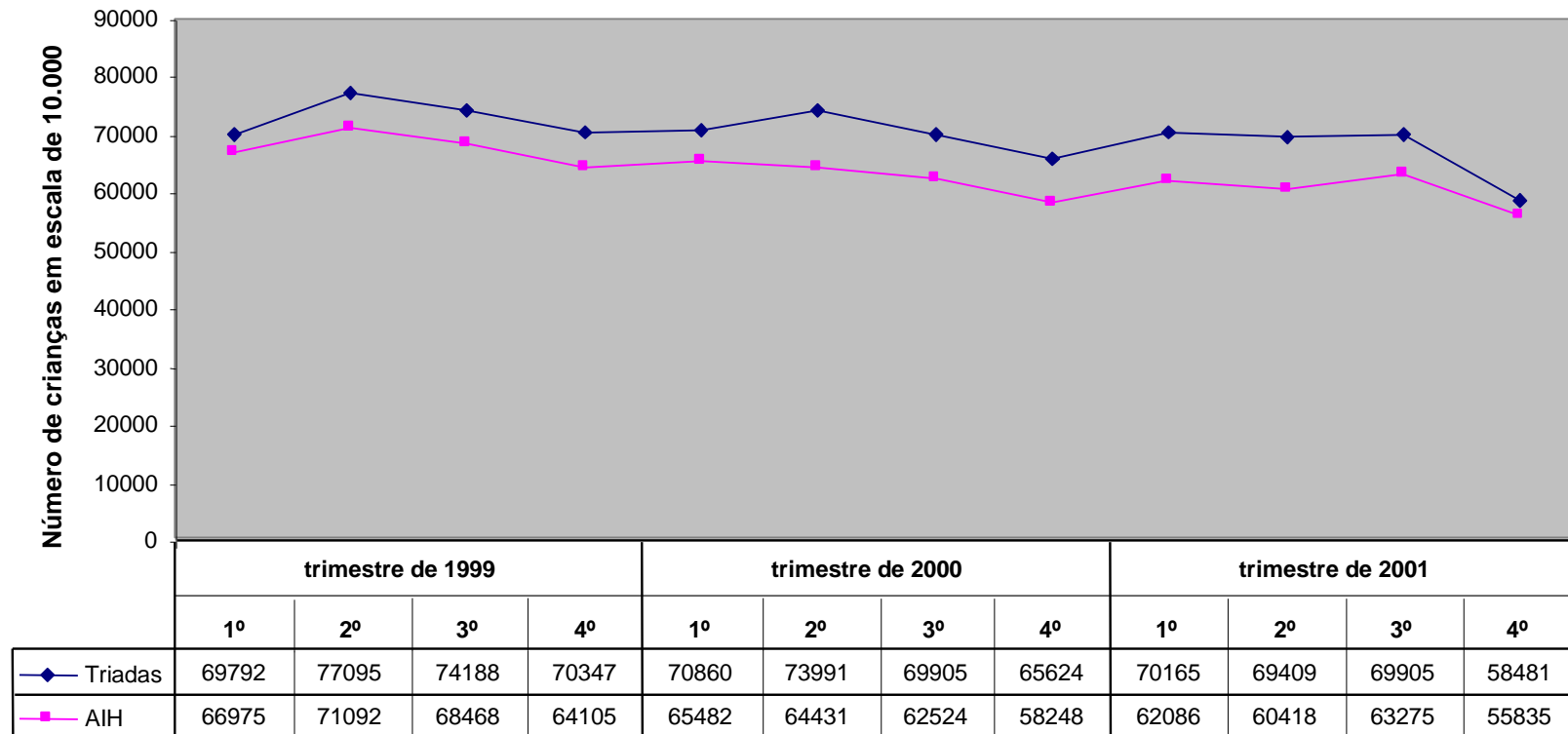
Tabela 6.1 - Taxa média geométrica de crescimento anual segundo as Grandes Regiões e situação do domicílio - 1950/2000

Grandes Regiões e situação do domicílio	Taxa média geométrica de crescimento anual (%)				
	1950/1960	1960/1970	1970/1980	1980/1991	1991/2000
Brasil	2,99	2,89	2,48	1,93	1,64
Norte	3,34	3,47	5,02	3,85	2,86
Nordeste	2,08	2,4	2,16	1,83	1,31
Sudeste	3,06	2,67	2,64	1,77	1,62
Sul	4,07	3,45	1,44	1,38	1,43
Centro-Oeste	5,36	5,6	4,05	3,01	2,39
Urbana	5,15	5,22	4,44	2,97	2,47
Norte	5,04	5,44	6,44	5,37	4,82
Nordeste	4,63	4,57	4,1	3,55	2,8
Sudeste	4,91	5,19	3,99	2,34	1,94
Sul	6,44	5,29	4,98	2,98	2,43
Centro-Oeste	8,9	9,24	7,69	4,3	3,14
Rural	1,55	0,57	(-) 0,62	(-) 0,67	(-) 1,31
Norte	2,37	2,11	3,7	2,04	(-) 0,62
Nordeste	1,02	1,1	0,53	(-) 0,28	(-) 1,38
Sudeste	1,06	(-) 1,88	(-) 2,00	(-) 1,52	(-) 1,01
Sul	2,9	2,2	(-) 2,48	(-) 2,00	(-) 1,99
Centro-Oeste	3,89	3,14	(-) 0,81	(-) 1,06	(-) 1,49

Fonte: IBGE, Censo Demográfico 1950, 1960, 1970, 1980, 1991 e 2000

Outro dado que sustenta, de maneira mais objetiva, a estimativa de cobertura de 94% do Programa para 2000 e 2001 é que a diminuição do número de exames nesse período reflete exatamente a mesma tendência de diminuição do número de internações hospitalares para partos normais e cesáreas no mesmo período, conforme pode ser visto na Figura 6.1.

Figura 6.1 - Total trimestral de crianças triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal - MG e total de autorizações para internações hospitalares (AIH) emitidas pelo SUS para partos normais e cesáreos - 1999/2001



A diferença notada de 9,1% entre o total de 839.762 crianças triadas pelo Programa e 762.939 partos e cesáreas, registrados no DATASUS, por AIH, no período de 1999 a 2001, refere-se a crianças triadas, nascidas em locais ou ambientes não cadastrados no Sistema de Informações Hospitalares do SUS - SIH/SUS, ou a possíveis enquadramentos de nascimentos em outros códigos do SIH/SUS, além de outros fatores a serem considerados em um estudo que seja delineado para essa finalidade.

Acredita-se, assim, que os dados encontrados, no período estudado, traduzem acuradamente a incidência dos diversos fenótipos de hemoglobinas no segmento de recém-nascidos. Para uma precisa estimativa de prevalência da doença na população em geral, seria necessário o acréscimo de dados de morbidade e mortalidade de outros segmentos, além de outras variáveis, o que demandaria outro tipo de delineamento.

Espera-se melhoria ainda maior nos índices de cobertura, através de medidas que serão implementadas no Programa, tais como a inclusão dos recém-nascidos retidos em maternidades e a conscientização nos serviços de pré-natal para a realização do “teste do pezinho” no quinto dia de vida.

Comparando os resultados anuais do Programa com o número de nascimentos registrados nos EUA (Tabela 6.2) – país onde se encontram os mais desenvolvidos programas estaduais de triagem neonatal do mundo, com coberturas, em geral, de 100% dos nascimentos⁶³ –, vê-se que somente os Estados norte-americanos da Califórnia e do Texas, triando, respectivamente 531.953 e 363.414 anualmente (dados de 2000), apresentam número de triados acima de Minas Gerais.

Fonte: National Center for Health Statistics/

Tabela 6.2- Nascidos vivos⁽⁺⁾ por raça da mãe, segundo Estados e territórios dos EUA - Ano 2000

Estado	Todas as raças	Branca	Preta	Indígena1	Asiática
Estados Unidos	4.058.814	3.194.005	622.598	41.668	200.543
Alabama	63.299	42.061	20.512	182	544
Alasca	9.974	6.364	462	2.509	639
Arizona	85.273	74.760	2.787	5.675	2.051
Arkansas	37.783	29.071	7.969	242	501
Califórnia(*)	531.953	429.638	35.046	3.032	64.243
Colorado	65.438	59.684	3.031	644	2.079
Connecticut	43.026	35.819	5.273	129	1.805
Delaware	11.051	8.009	2.634	39	369
Distrito de Columbia	7.666	2.323	5.157	9	177
Flórida(*)	204.125	150.608	47.367	1.129	5.021
Geórgia	132.644	84.646	44.161	303	3.534
Havai	17.551	4.022	472	189	12.868
Idaho	20.366	19.705	75	288	298
Illinois(*)	185.036	142.390	34.317	277	8.052
Indiana	87.699	76.845	9.521	142	1.191
Iowa	38.266	35.887	1.234	226	919
Kansas	39.666	35.297	2.870	432	1.067
Kentucky	56.029	50.216	5.127	75	611
Louisiana	67.898	38.125	28.351	390	1.032
Maine	13.603	13.185	112	118	188
Maryland	74.316	45.554	24.910	237	3.615
Massachusetts	81.614	68.553	8.086	163	4.812
Michigan	136.171	107.362	24.314	680	3.815
Minnesota	67.604	58.431	4.450	1.232	3.491
Mississippi	44.075	23.540	19.893	248	394
Missouri	76.463	63.168	11.474	344	1.477
Montana	10.957	9.470	45	1.328	114
Nebrasca	24.646	22.261	1.377	431	577
Nevada	30.829	26.033	2.369	433	1.994
New Hampshire	14.609	14.070	182	28	329
New Jersey	115.632	84.844	21.131	184	9.473
Novo México	27.223	22.890	498	3.433	402
Nova Iorque(*)	258.737	183.668	54.822	713	19.534
Carolina do Norte	120.311	86.428	29.369	1.740	2.774
Dakota do Norte	7.676	6.709	82	788	97
Ohio	155.472	128.527	23.726	324	2.895
Oklahoma	49.782	38.787	4.787	5.214	994
Oregon	45.804	41.710	1.020	729	2.345
Pensilvânia	146.281	121.256	20.684	384	3.957
Rhode Island	12.505	10.795	1.121	153	436
Carolina do Sul	56.114	35.341	19.734	188	851
Dakota do Sul	10.345	8.424	106	1.684	131
Tennessee	79.611	61.224	16.909	154	1.324
Texas(*)	363.414	309.552	41.308	818	11.736
Utah	47.353	44.896	328	693	1.436
Vermont	6.500	6.367	32	19	82
Virginia	98.938	71.187	22.529	109	5.113
Washington	81.036	68.676	3.497	1.972	6.891
West Virginia	20.865	19.967	778	12	108
Wisconsin	69.326	59.790	6.502	936	2.098
Wyoming	6.253	5.870	57	267	59
Porto Rico	59.333	54.552	4.773	--	--
Virgin Islands	1.564	320	1.191	51	2
Guam	3.766	287	36	3	3.440
American Samoa	1.731	4	-	-	1.727
Northern Marianas	1.431	24	-	-	1.407

(+) Por local de residência da mãe

(*) Em sombreado os cinco maiores Estados por total de nascimentos

Fonte: National Center for Health Statistics/

Fonte: National Center for Health Statistics⁶⁸

No plano nacional, a implementação de ações para reduzir as graves conseqüências produzidas pela doença falciforme, somente nos anos recentes, vem merecendo a atenção oficial, em que pesem estudos e ações desencadeadas por diversos segmentos da sociedade particularmente interessados no problema.⁶⁹⁻⁷¹

Após análise de diversos documentos que tratam desta questão, em particular daquele que alentou expectativas de solução para o problema, o Programa de Anemia Falciforme⁴, acreditamos que o tema ganhou repercussão nacional a partir de 1997, com a contundente denúncia realizada pelo jornal *Folha de São Paulo*.¹ O reconhecimento do papel desse periódico é também compartilhado por Kikuchi.⁷¹

A edição da Portaria n. 822 do Ministério da Saúde, de junho de 2001, criando uma política nacional para a triagem neonatal, apresenta, pela primeira vez, uma ação nacional de intervenção à semelhança do modelo implantado em Minas Gerais em 1998.

A significativa incidência de 1:1.383 para a doença falciforme, encontrada neste estudo (Tabela 5.0), e a caracterização étnica do Estado de Minas Gerais (Tabela 5.9), comparada com a dos demais Estados⁷², corroboram a inclusão de sua detecção em programas de triagem neonatal no País, considerando outras doenças congênitas com incidências bem inferiores, como a fenilcetonúria (1:18.000) e o hipotireoidismo congênito (1:4.000)⁴⁸, cujos testes vêm sendo financiados pelo Sistema Único de Saúde, com triagens iniciadas há muitos anos em diversas regiões do País. A partir de 1993 a triagem para estas duas condições foi implantada para SES-MG, em parceria técnica com o Nupad.

Se for considerado o total encontrado de 51.086 indivíduos, portadores de alguma hemoglobina variante, pode-se afirmar que este conjunto está presente de maneira expressiva em 4,8% da população estudada. Este percentual corresponde ao mesmo encontrado recentemente por Lobo¹⁵, em 129.637 amostras de triagem neonatal, no Estado do Rio de Janeiro. Conforme afirma Zago et al⁷³, estudos para caracterização de hemoglobinopatias devem levar em conta uma série de fatores ou etapas que envolvem aspectos clínicos e laboratoriais. A partir do momento que se utilizam técnicas de alta sensibilidade⁹.

12, 59, 74 na detecção precoce, são criadas condições bastante facilitadoras para a abordagem em geral das hemoglobinopatias.

A eficácia de medidas profiláticas na redução da morbi-mortalidade pela doença falciforme é sabidamente conhecida e experimentada, particularmente por programas norte-americanos, desde a década de 80, ganhando relevo a partir de estudos, concluídos em 1986, que consagraram o uso profilático da penicilina na infância.⁵²

Somente dezesseis anos após, essa conclusão é reconhecida oficialmente no Brasil, através de implantação da primeira política de âmbito nacional ampliando a triagem neonatal e incorporando o uso diário da penicilina pelas crianças drepanocíticas; medidas essas que, associadas a outras, são essenciais para a redução da morbidade e mortalidade causadas pela doença falciforme.

Assim como o conhecimento da real distribuição do gene β^s é limitado pela insuficiência de dados relativos aos vários Estados do País, também é incipiente o conhecimento da distribuição precisa das etnias na composição da população brasileira. O quesito cor tem sido reivindicado como dado importante a ser valorizado em estatísticas oficiais, conforme pronunciamento de movimentos organizados de afro-descendentes.⁶⁹

Apesar de controvérsias sobre a importância da correlação entre haplótipos e gravidade clínica⁹, são pertinentes as observações de Oliveira⁷⁰, que aponta um enfoque de análise, na abordagem étnica das hemoglobinopatias:

“A anemia falciforme é paradigmática. Originária da África incide majoritariamente em negros; logo, podemos afirmar que é uma 'doença racial'. Através de técnicas de DNA podemos classificar a anemia falciforme, conforme o foco original, em cinco tipos: Senegal (de média gravidade), Benin (de pouca gravidade), Banto (o tipo mais grave), Camarões e Árabe-indiano (ambos de forma clínica dita benigna). Como vimos, três tipos são oriundos de focos denominados geográficos (Benin, Senegal e Camarões), cujos agrupamentos populacionais são diferenciados, inclusive culturalmente; e dois tipos são coincidentes com grupos étnicos (Banto e Árabe-indiano). Portanto trata-se também de uma 'doença étnica'. No Brasil predomina a anemia falciforme do tipo Banto(70%)”.

Apenas recentemente⁷², dispomos de dados oficiais, no País (Tabela 5.9), obtidos no Censo 2000 por amostragem, sobre a distribuição da população brasileira por alguns grupos étnicos e raciais.

Nesse inquérito, Minas Gerais apresenta a sexta maior incidência (7,1%) para a cor preta, sendo superado pelos Estados da Bahia (13,1%), Rio de Janeiro (11%), Maranhão (9,5%), Piauí (8,3%) e Tocantins (7,6%).

A análise de conglomerados, levando em consideração as cores preta e parda (Tabela 5.10), mostrou um agrupamento de doze Estados brasileiros, no primeiro conglomerado, com características semelhantes referentes a essas duas cores. Isso faz supor, considerando a estreita associação da maior prevalência da doença falciforme entre as cores preta e parda, uma semelhança de aspectos epidemiológicos da doença nesse grupo de Estados. Observando na Tabela 2.4 as incidências encontradas em recentes programas de triagem neonatal para a doença falciforme nos Estados do Acre, Bahia, Pará e Roraima, percebe-se que Estados de elevada incidência, já comprovada, como Rio de Janeiro e Minas Gerais, não estão incluídos. Provavelmente a cor parda, representou um peso importante nesta estatística.

O mesmo estudo de conglomerados mostrou um quarto agrupamento (Tabela 5.10) com características semelhantes para essas duas cores entre os Estados do Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo, sabidamente com taxas menores de prevalência da doença.

O Estado de Minas Gerais junto com o Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro e Rondônia pertencem ao segundo agrupamento encontrado. Interessante notar, à luz deste estudo estatístico, uma aproximação dos dados encontrados por Lobo¹⁵, relativos ao Estado do Rio de Janeiro, com os dados encontrados em Minas Gerais. Lobo refere, em sua expressiva estatística de 129.637 amostras, a taxa de 4,8% para hemoglobinopatias em geral; 4,0% para o traço falciforme e 0,083% para a doença falciforme. Nessa mesma ordem, encontrou-se em Minas Gerais, a partir deste estudo, o mesmo percentual para as hemoglobinopatias em geral (4,8%): 3,3% para o traço falciforme e 0,072% para a doença falciforme.

Não se pretende, entretanto, inferir, a partir dos dados de Minas Gerais, a prevalência da doença falciforme em outros Estados. Apenas são apontadas algumas possibilidades de estudos que poderão ser aprofundadas, visando um conhecimento bastante aproximado da distribuição do gene β^s no País.

O agrupamento regional dos municípios mineiros por DRS, neste estudo, visa fornecer elementos que possam auxiliar a administração estadual, de maneira mais acurada, na promoção de ações globais ou regionalizadas de planejamento e intervenção referentes à doença falciforme.

A partir de exame dos percentuais encontrados para os fenótipos mais comuns em cada DRS e do estabelecimento de uma ordem decrescente de incidência para os mesmos (Tabela 5.6), podemos observar grande variação nesse ranking, dependendo do fenótipo analisado. Por outro lado, variações aparentemente com destaque nesta tabela podem referir-se a diferenças mínimas, ou sem significado algum, considerando-se o pequeno número de casos envolvidos.

Com a utilização da faixa de incidência de *quartis* para realizar o geoprocessamento das incidências regionais, conforme mostrado pelas Figuras 5.1, 5.3, 5.4, 5.6, 5.7, 5.9, 5.10 e 5.12 a 5.14 observa-se certa coincidência e homogeneidade entre a distribuição regional dos padrões mais importantes, Hb SS, Hb SC e Hb AS, e as altas incidências predominantes nas regiões norte e nordeste do Estado e em algumas áreas centrais. No entanto, uma análise descritiva das Tabelas 5.4 e 5.5 contendo as taxas de incidência por cada DRS sugere maior diversidade.

A análise de conglomerados, considerando o conjunto dos fenótipos responsáveis pela doença falciforme (Tabela 5.7 e Figura 5.15), indica as DRS de Montes Claros, Teófilo Otoni e Unaí como aquelas de maior incidência para a doença. Esta informação geoprocessada (Figura 5.2), mostra alguma diferença em relação ao obtido na Figura 5.1, em que se utiliza a definição de faixa de incidência por *quartis*. No entanto, percebe-se um espectro de distribuição semelhante no âmbito de todo o Estado. A escolha de uma ou outra abordagem, vai depender de objetivos e interesses específicos no campo do planejamento em saúde.

Estudando somente a distribuição dos fenótipos Hb SS e Hb SC, fenótipos de maior interesse clínico e epidemiológico, pela análise de conglomerados (Figura 5.8 e Tabela 5.8), encontramos uma concentração mais definida nas regiões norte e nordeste do Estado, algo diferente do encontrado por faixa de *quartis*.

A Figura 5.3 (*quartis*) mostra as DRS de Ubá e Belo Horizonte na mesma faixa de incidência da DRS de Unaí, para o fenótipo Hb SS – o mais importante de todos – o que não corresponde à análise quantitativa da Tabela 5.6, onde estas DRS não se encontram entre aquelas cinco de maior incidência para este fenótipo, e Unaí aparece como a primeira colocada.

Em uma tentativa, a partir desses dados, de apreciar a distribuição de genótipos exclusivos para o gene β^s (Hb SS e Hb AS), através das duas estatísticas representadas pelas Figuras 5.4 e 5.5, percebe-se uma certa semelhança, exceto em regiões centrais.

A partir destas impressões, pode-se evoluir para maior desagregação das incidências regionais, por exemplo, por microrregiões, realçando-se tais diversidades. Isto é plenamente possível, considerando que os dados são registrados na base de dados e que a estatística é feita por município.

A identificação de áreas onde exista concentração significativa de determinados fenótipos poderá propiciar estudos mais dirigidos de correlação entre aspectos étnicos, epidemiológicos e clínicos. Isto ganha relevância na medida em que as ações de saúde encontram-se, hoje administradas e organizadas no plano regional e, principalmente, municipal.

A alta prevalência do genótipo Hb SC corresponde à taxa encontrada para os portadores da hemoglobina C (Hb C). Nas estatísticas recentes dos programas de triagem neonatal (Tabela 2.4), a incidência média do traço Hb AC só foi superada pelo Estado da Bahia (2,5%). Na região de Teófilo Otoni, situada no nordeste do Estado, esta taxa chega a 2,4%.

Carvalho et al⁷⁵ encontraram, em 1994, presença da hemoglobina C em 1,5% dos doadores de sangue da Fundação Hemominas, dado muito semelhante àquele encontrado neste estudo, levando em consideração a DRS

de Belo Horizonte, onde foi observada a taxa de 1,62% para portadores do traço da hemoglobina C.

Silva⁷⁶, utilizando critério de idade – crianças abaixo de oito anos – para estudo prospectivo, realizado em 1998 na Fundação Hemominas, encontrou 27 e 73 crianças, respectivamente, para os genótipos Hb SC e Hb SS. Essa pequena proporção, em relação ao Hb SS, encontrada para o genótipo Hb SC é muito inferior ao encontrado nesta casuística da triagem neonatal, em que foram detectados 316 casos Hb SC e 410 casos Hb SS. Certamente, este aumento na detecção dos casos de Hb SC ocorreu pelo diagnóstico neonatal precoce, considerando que este genótipo expressa-se clinicamente por formas mais brandas da doença, algumas vezes até não diagnosticadas. Essa constatação foi feita por Silva⁷⁶ em seu estudo que encontrou uma mediana de idade de 13 meses para o diagnóstico da forma Hb SS e 36 meses para a forma Hb SC. Outro exemplo neste sentido é o Cadastro Nacional de Doentes Falciforme⁵, iniciado em 1997, por ocasião do PAF, que mostrou 5.410 casos Hb SS, 976 Hb SC e 374 Hb S/β⁺tal em um total de 6.760 pacientes cadastrados em 88 instituições (75% da região Sudeste).

Certamente, estes achados refletem o movimento migratório de determinados grupos étnicos africanos⁷⁰, durante todo o período de tráfico de escravos, para diversas regiões e microrregiões do Estado de Minas, influenciando sua composição étnica atual.

A taxa média de distribuição do traço falciforme (3,2%) encontra-se abaixo somente dos Estados da Bahia e Rio de Janeiro, nas recentes estatísticas de programas de triagem neonatal. A região de Unaí, localizada no noroeste do Estado, divisa com o Estado de Goiás, apresenta a maior taxa encontrada (4,8%).

Dados do Laboratório de Hematologia da Fundação Hemominas⁷⁶, obtidos em 3.820 doadores de sangue, mostraram uma taxa de 3,5% de portadores do traço falciforme, muito próxima da de 3,7% encontrada para os nascimentos ocorridos na DRS de Belo Horizonte (Tabela 5.5).

Não dispomos ainda de dados regionalizados para Minas Gerais que avaliem o quesito cor para efeito de comparações. Observa-se que a distribuição

do gene β^s e do gene da variante Hb C, é mais difundida nas regiões norte e nordeste do Estado, conforme demonstrado nas Figuras 5.1 a 5.14. Caracteristicamente, a distribuição do gene β^s incide em proporção bem inferior nas regiões limítrofes ao Estado de São Paulo.

A necessidade de um conhecimento real da incidência da doença falciforme em nosso meio, e de suas particularidades regionais, considerando a enorme extensão territorial do Brasil, tem implicações decisivas na implementação de ações governamentais e da sociedade.

Este trabalho pretendeu, principalmente, fornecer os resultados encontrados para a distribuição da doença falciforme no Estado de Minas Gerais e também de outros fenótipos relacionados a hemoglobinas anormais, que possam ser detectados pela IEF. Não é propósito, neste momento, avaliar resultados relativos ao desempenho das múltiplas e, às vezes, complexas etapas da triagem neonatal para detecção e caracterização de hemoglobinopatias, assim como das decorrentes etapas de acompanhamento dos casos afetados e seus resultados.

À guisa de informação, análise preliminar de dados do PETN⁷⁷ indica probabilidade de sobrevida aos três anos de 92,4% para as crianças com o fenótipo Hb SS (n= 344) e de 97,6% para o fenótipo Hb SC (n=260) No entanto, estes dados necessitam ser validados por estudos específicos de mortalidade com maior tempo de seguimento.

Atenção especial deve ser dada ao sistema de atenção à saúde do paciente com doença falciforme, pois os esforços despendidos para a realização de uma triagem neonatal exemplar, não podem ser anulados por inadequada atenção ao paciente que, associada às precárias condições de vida, particularmente do segmento da população negra, tende a diminuir o impacto que se espera da detecção neonatal da doença. A partir do momento em que cesse a subestimação da ocorrência da doença – pelo diagnóstico precoce –, o afluxo aos serviços de atenção médica de casos afetados ocorrerá em escala muito superior ao anteriormente existente, em particular no atendimento de eventos e complicações graves que marcam a vida das pessoas nesta condição.

Acreditamos que o estudo realizado possa ser utilizado principalmente no sentido de orientar políticas públicas que visem propiciar, em curto prazo, melhor qualidade de vida ao doente falciforme.

A implantação de uma política nacional referente aos mais variados aspectos da doença falciforme faz-se urgente: não somente voltada para o setor saúde, mas também envolvendo outros setores da sociedade, como o educacional, a fim de que a consciência das implicações desta condição hereditária possa contribuir para que, em futuro próximo, haja, de fato, uma redução na prevalência da doença falciforme em nosso meio e, tão importante quanto este objetivo, seja possível diminuir a morbi-mortalidade provocada pela doença.

Conclusões

7 CONCLUSÕES

- A incidência encontrada de 72 recém-nascidos com doença falciforme em cada 100.000 estudados, coloca o Estado entre aqueles do país com uma das maiores incidências para esta condição, corroborando a importância da implementação de programas de triagem neonatal em populações com configuração étnica semelhante.
- A introdução da triagem para a doença falciforme, em 1998, no Estado, serviu como importante referencial para que o modelo fosse estendido a todo País.
- A estruturação prévia do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais para hipotireoidismo congênita e fenilcetonúria, sob gestão da Secretaria de Estado da Saúde e execução técnica do Nupad/UFMG, favoreceu a ampla cobertura da triagem para doença falciforme, desde sua implantação.
- O gene β^s e o gene da hemoglobina variante C são mais difundidos nas regiões norte e nordeste do Estado e incidem em proporção bem inferior nas regiões limítrofes ao Estado de São Paulo, Mato Grosso do Sul e sul de Goiás.
- A distribuição territorial dos heterozigotos e dos homozigotos para a hemoglobina C apresenta conformação diferente daquela relacionada à hemoglobina S em algumas grandes regiões.
- As significativas diferenças regionais encontradas na distribuição da doença falciforme devem ser consideradas no planejamento estadual de ações de saúde.

- A implantação de uma política nacional referente aos mais variados aspectos da doença falciforme faz-se urgente, envolvendo, além da saúde, outros setores da sociedade.
- A doença falciforme deve ser incorporada ao rol de preocupações dos crescentes programas municipais multidisciplinares de atenção primária.
- Alerta-se para a necessidade de adoção imediata de estratégia nacional com enfoque na adaptação da rede hospitalar e dos serviços de urgência, oferecendo cuidados clínicos adequados ao doente falciforme, considerando a gravidade e o polimorfismo de sua condição.

Abstract e Resumen

8 ABSTRACT

Keywords: Anemia, Sickle Cell; Hemoglobin SC Disease; Sickle Cell Trait; Hemoglobin C Disease; Hemoglobinopathies; Neonatal Screening; Newborn Screening; Sickle Cell Disease

The objective of this observational and descriptive study is to evaluate the incidence of the sickle cell disease (SCD) in 1,060,757 newborns of the State of Minas Gerais – Brazil, from March 1998 to December 2001. The estimated birth coverage was 92,8% in that period.

The dried blood sample collection, recall and children tracking were done by health center personnel all over the Public Health Center, – a network primary care.

The SCD incidence was: 1 in 1,383 for SCD (all phenotypes); 1 in 2,581 for Hb SS, and 1 in 3,357 for Hb SC. The sickle cell trait incidence was 3.3% (1.5% to 4.8% in different regions). Hemoglobinopathy C (Hb CC) was found in 0.01%, and Hb AC trait in 1.3%. The hemoglobin D trait occurred once every 2,321 births. Hb Bart's disease was identified with high laboratorial probability in seven cases. Incidence of 4.8% (n = 50.623) for all homozygous or heterozygous hemoglobinopathies was observed. Diagnosis confirmation for some phenotypes involved family studies and molecular techniques (PCR). Children with clinical criteria for treatment sent to the hematological center of HEMOMINAS, a section of Health Administration.

The highest incidence for SCD was observed in the north and northeastern Health Administration Districts of Unaí, Montes Claros and Teófilo Otoni. Districts in the border of the States of São Paulo, Mato Grosso do Sul, and Goiás (south) showed the lowest incidences. The striking regional differences in the distribution of SCD must be considered in the state planning of health action.

Territorial distribution of the heterozygous and homozygous children for Hb C was somewhat different from that for Hb S. Disaggregation of the data in micro-regions is recommended in future studies.

It is strongly suggested a nationwide government strategy for hospital care and emergency service for sickle cell patient, considering the severity and polymorphism of the disease. Given the high incidence of SCD in Minas Gerais it should be approached as a priority disease in the increasing family care programs.

Neonatal screening programs for SCD, increasingly expanding in Brazil, must be accurately evaluated to get the best results derived from the early neonatal diagnosis, a successful worldwide experience.

9 RESUMEN

Palavras-Chave: Anemia de Células Falciformes, Enfermedad de la Hemoglobina S, Tamizaje neonatal, Hemoglobinopatías, Enfermedad de Células Falciformes, Enfermedad de la Hemoglobina SC, Enfermedad de la Hemoglobina C, Caracter de Células Falciformes, Rasgo Drepanocítico, Rasgo Falciforme, Hemoglobina Falciforme,

Se trata de un estudio descriptivo, dirigido a evaluar la incidencia y distribución de la enfermedad falciforme en la población de nacidos vivos del Estado de Minas Gerais, basado en exámenes de tamizaje neonatal realizados entre marzo de 1998 y diciembre del 2001, referente a 1.060.757 niños. La cobertura obtenida por el tamizaje en los nacidos vivos en el período estudiado fué estimada en 92,8%.

La colecta de la primera muestra, la búsqueda-activa, la remisión de los casos confirmados, y la colecta de nuevas muestras para los casos con sospecha fueron realizadas principalmente por equipos de salud de las Unidades Básicas de Salud en todos los municipios del Estado.

Las incidencias encontradas considerando los fenotipos de mayor interés fueron: 1:1.383 para la enfermedad falciforme; 1:2.581 para la Hb SS y 1:3.357 para la Hb SC. El rasgo falciforme presentó un porcentaje medio de incidencia de 3,3% con variaciones de 1,5% a 4,8% en las diferentes regiones del Estado. La hemoglobinopatía C (Hb CC) fué encontrada en 0,01% y el estado de portador AC en 1,3% de los niños estudiados. Los portadores de hemoglobina D (Hb AD) fueron encontrados en cada 2.321 nacimientos. La enfermedad de la hemoglobina H (Hb Bart's) fué identificada con alta probabilidad de positividad en 7 casos.

Fué constatada una incidencia de 4,8% (n=50.623) para todas las hemoglobinopatías encontradas en homocigosis o heterocigosis. Para la definición de algunos fenotipos, fueron asociadas técnicas moleculares como la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) junto con estudios familiares para

confirmación del diagnóstico. Los pacientes con criterio clínico para tratamiento fueron remitidos a la Fundación Centro de Hematología e Hemoterapia de Minas Gerais (Hemominas).

Las mayores cifras de incidencia de la anemia de células falciformes ocurren en el norte y nordeste del Estado (Direcciones Regionales de Salud de Unaí, Montes Claros y Teófilo Otoni). Regiones limítrofes con el Estado de São Paulo, Mato Grosso do Sul y sur de Goiás presentaron las menores incidencias. Las diferencias significativas encontradas en las regiones deben ser consideradas en la planificación estatal de acciones de salud.

Fue constatado que la distribución territorial de los heterocigotos y los homocigotos para la hemoglobina C presentan una conformación diferente a la de la hemoglobina S en algunas grandes regiones, por lo que se recomienda dar continuidad a estos estudios con desagregación de los datos.

Se alerta sobre la necesidad de adoptar una estrategia inmediata en el ámbito nacional, dirigida a la adaptación en las redes de hospitales y especialmente en los servicios de urgencia para brindar los cuidados clínicos adecuados al enfermo falciforme, considerando la gravedad y el polimorfismo de su condición. Al mismo tiempo, considerando la alta prevalencia de la enfermedad falciforme, esta debe ser incluida en las prioridades de los crecientes programas multidisciplinarios de atención primaria.

Se resalta que los programas de tamizaje neonatal para la anemia de células falciformes en franca expansión en el país, deben ser sometidos a rigurosos procesos de evaluación de los resultados obtenidos en el tratamiento y seguimiento de los casos detectados, debido a que el beneficio del diagnóstico neonatal precoz es un logro a nivel mundial.

Referências

10 REFERÊNCIAS

1. Sá V, Freire VT. Saúde pública ignora doença hereditária mais comum no Brasil. Folha de São Paulo, 1997 jan 19; Caderno Ciência: 5-7.
2. Lopez I. Anemia falciforme: cuide da saúde de seus anjinhos. Raça Brasil 1999 jul: 76-8.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Grupo de Trabalho Interministerial para Valorização da População Negra. Construindo a democracia racial. Brasília; 1998.
4. Programa de anemia falciforme. Boletim Cosah 1996 ago; (10):13.
5. Gualandro S. Programa de anemia falciforme. Anais do 16º Congresso Nacional de Hematologia. 1997; Belo Horizonte. [videocassete]. São Paulo: TV MED; 1997.
6. Santiago CH. Minas terá campanha contra anemia. Folha de São Paulo, 1998 fev 15; Cotidiano: 7.
7. Streetly A. International Workshop on Haemoglobinopathy Screening to Inform the screening developments in England. Londres; 2001 jul. Disponível em:URL:<http://www-phm.umds.ac.uk/haemscreening/downloads/International%20%20Workshop%20Report.pdf>
8. Serjeant GR. Screening for sickle-cell disease in Brazil. Lancet 2000; 356(9224): 168-9.
9. Serjeant GR, Serjeant BE. Sickle cell disease. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2001.

10. Brandalise S, Gabetta CS. Programa de Triagem Neonatal para Doença Falciforme - CIPOI/UNICAMP: dados preliminares. Campinas: 2002 jul. (comunicação recebida por <nelio@medicina.ufmg.br> em 04 jul. 2002).
11. Consensus conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. JAMA 1987; 258(9): 1205-9.
12. Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, Maryland. Sickle cell disease: guideline overview. J Natl Med Assoc 1993; 85(8): 581-3.
13. Abraão JS, Oliveira NS. Incidência da anemia falciforme e outras hemoglobinopatias no período de outubro de 2001 a julho de 2002. Florianópolis: Laboratório Central de Saúde Pública; 2002 jul. (fax).
14. Botelho CA. Relatório de crianças atendidas no Instituto de Pesquisas e Diagnósticos - APAE. Campo Grande: APAE; 2002 jul. (fax).
15. Lobo CLC. Programa Primeiros Passos: resultados no Rio de Janeiro. [10 slides, color, 3,5 x 2,5 cm]. Apresentado na 33ª Jornada de Hematologia e Hemoterapia - Hemorio. 2002 jul, Rio de Janeiro. .
16. Santos HMPG. Tipos de hemoglobinas detectadas em recém-nascidos - CDP/SRTN - APAE. Salvador: 2002 jul. (comunicação recebida por <nelio@medicina.ufmg.br> em: 25 julho 2002).
17. Martins AM, Goldberg AS. Triagem neonatal: testes alterados. Porto Alegre: PNTN/RS; 2002 jul. (comunicação recebida por <nelio@medicina.ufmg.br> em 25 jul. 2002).
18. Meiguins MS. Estatística de 2002. Belém: Laboratório Especializado em Triagem Neonatal CCBS/UEPA; 2002 jul. (comunicação recebida por <nelio@medicina.ufmg.br> em 25 jul. 2002).
19. Nunan BF. Aspectos Clínicos da Drepanocitose na Infância [Cátedra]. Belo Horizonte: Universidade de Minas Gerais; 1949.
20. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red corpuscles in a case of severe anemia, apud Serjeant GR, Serjeant BE. Sickle cell disease. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2001.
21. Zago MA. Hemoglobinopatias: prevalência e variabilidade. Rev Paul Med 1986; 104(6): 300-4.
22. Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. Inf Epidemiol SUS 1996; 5(4): 45-53.

23. Frempong KO. Doença falciforme na África. Anais do 24^o Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia/HEMORIO. 1997, Rio de Janeiro. [Videocassete]. São Paulo: TV MED; 2000.
24. Kulozik AE, Wainscoat JS, Serjeant GR, Kar BC, Al-Awamy B, Essan GJ, et al. Geographical survey of beta S-globin gene haplotypes: evidence for an independent Asian origin of the sickle-cell mutation. *Am J Hum Genet* 1986; 39(2): 239-44.
25. Scott RB. Health care priority and sickle cell anemia. *JAMA* 1970; 214(4): 731-4.
26. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1989; 84(3): 500-8.
27. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease - life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330(23): 1639-44.
28. National Sickle Cell Anemia Control Act of 1972. Disponível em: URL:<<http://www.nih.gov/about/almanac/1998/historical-data/legislative.html>>.
29. Hoffbrand V, Pettit JE. The genetic disorders of haemoglobin. In: Sandoz Atlas - Clinical Haematology. London: Mosby-Wolfe; 1994:86.
30. Granda H, Gispert S, Dorticos A, Martin M, Cuadras Y, Calvo M, et al. Cuban programme for prevention of sickle cell disease. *Lancet* 1991;337(8734):152-3.
31. Serjeant GR, Serjeant BE, Forbes M, Hayes RJ, Higgs DR, Lehmann H. Haemoglobin gene frequencies in the Jamaican population: a study in 100,000 newborns. *Br J Haematol* 1986; 64(2): 253-62.
32. Jaramillo M, Sáenz I, Pereira F. Tamizaje para anemia de células falciformes en recién nacidos del Hospital Universitario del Valle y del Hospital Mario Correa Renjifo. *Actual Pediatr* 1997; 7(1): 3-13.
33. Abreu MS, Penalver JA. Hemoglobinopatías S en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 1992; 52(4): 341-6.
34. Abreu de Miani MS, Penalver JA. Incidence of beta-thalassemia carriers and those deficient in erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase in the greater Buenos Aires area. *Sangre (Barc)* 1983; 28(5): 537-41.

35. Bernal MP, Giraldo A, Bermúdez AJ, Moreno E. Estudio de la frecuencia de hemoglobinopatías en las islas de San Andrés y Providencia, Colombia. *Biomedica (Bogota)* 1995; 15(1): 5-9.
36. Torres Guerra E, Torres Guerra T, Valbuena G, Arteaga Vizcaíno M, Soto L. Frecuencia de anemia falciforme en la población de "Cuatro Bocas", Parroquia Ricaurte, Municipio Mara, Estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin* 1993; 34(2): 99-105.
37. Selman H. López FJ, Miller EI, Galindo FI, Peña Hernandez A. Frecuencia de la hemoglobinopatía "s" en una muestra de población de la raza negra en Trujillo, Colón. *Rev Med Hondur* 1992; 60(4): 155-9.
38. Abreu MS, Peñalver JA. Hemoglobinopatías S en la Argentina. *Medicina (B.Aires)* 1992; 52(4): 341-6.
39. Sant'Anna AL, Domingos MT, Cat I, Pianovski MD, Wittig EO. A Hemoglobinopatia S no Estado do Paraná: Instalação do Programa de Triagem Neonatal e Orientação dos Pais dos Heterozigotos. Curitiba: Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional; 2001 nov.
40. Naoum PC. Distribuição geográfica das hemoglobinopatias. In: Naoum PC. *Hemoglobinopatias e talassemias*. São Paulo: Sarvier; 1997:137-43.
41. Ramalho AS, Paiva e Silva RB, Teixeira RC, Compri MB. Hemoglobin screening: response of a Brazilian community to optional programs. *Cad Saude Publica* 1999; 15(3): 591-5.
42. Gomes RR, Ramalho AS. Hemoglobin SC disease in a brazilian population. *Rev Bras Genet* 1989; 12(2): 369-78.
43. Compri MB, Polimeno NC, Stella MB, Ramalho AS. Programa comunitário de hemaglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. *Rev Saúde Pública* 1996; 30(2): 187-95.
44. Medeiros TMD, Abreu A, Albuquerque LMM, Lins MRS. Hemoglobinas anormais e deficiência de glicose -6- fosfato desidrogenase em Natal, RN. *Rev Bras Patol Clin* 1992; 28(2): 43-7.
45. Veras MS, Coelho SBV, Sousa J, Cardoso L, Santos JF. Prevalência do traço falciforme em doadores de sangue do Distrito Federal. *Rev Saúde Dist Fed* 1998; 9(1): 9-12.
46. Teixeira RC, Ramalho AS. Genetics and public health: response of a brazilian population to an optional hemoglobinopathy program. *Rev Bras Genet* 1994; 17(4): 435-8.

47. Brandalise S, Gabetta CS. Programa de Triagem Neonatal para Doença Falciforme - CIPOI/UNICAMP: dados preliminares. Campinas: 2002 jul. (comunicação recebida por <nelio@medicina.ufmg.br> em 04 jul. 2002).
48. Januario JN, Mourão OG. Manual de organização e normas técnicas para triagem neonatal. Belo Horizonte: CoopMed; 1998.
49. Campos JO. Hemoglobinas anormais em 1.000 pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da U.M.G. [Doutorado]. Belo Horizonte: Universidade de Minas Gerais; 1962.
50. Araújo JT. Simpósio Internacional sobre anemias. 1997, Belo Horizonte. [videocassete]. São Paulo: TV MED, 1997.
51. Agency for Health Care Policy and Research, US Public Health Service, US Department of Health and Human Services. Sick cell disease guideline panel. Sick cell disease: screening, diagnosis, management, and counseling in newborns and infants. Rockville, Maryland: 1993. (Clinical Practice Guideline no.6).
52. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. N Engl J Med 1986; 314(25): 1593-9.
53. Lorey F, Cunningham G, Shafer F, Lubin B, Vichinsky E. Universal screening for hemoglobinopathies using high-performance liquid chromatography: clinical results of 2.2 million screens. Eur J Hum Genet 1994; 2(4): 262-71.
54. Wilson JB, Headlee ME, Huisman TH. A new high-performance liquid chromatographic procedure for the separation and quantitation of various hemoglobin variants in adults and newborn babies. J Lab Clin Med 1983; 102(2): 174-86.
55. Campbell M, Henthorn JS, Davies SC. Evaluation of cation-exchange HPLC compared with isoelectric focusing for neonatal hemoglobinopathy screening. Clin Chem 1999; 45(7): 969-75.
56. Bardakjian J, Benkerrou M, Bernaudin F, Briard ML, Ducrocq R, Lambilliotte A, et al. Neonatal screening of sickle cell anemia in metropolitan France. Arch Pediatr 2000; 7(12): 1261-3.
57. Ducrocq R, Benkerrou M, Brahimi L, Belloy M, Briard ML, Vilmer E, et al. Neonatal screening for sickle cell anemia: evaluation of a five-year experience in an area of northern Paris. Arch Pediatr 2001; 8(5): 474-80.

58. Fleming AF. The presentation, management and prevention of crisis in sickle cell disease in Africa. *Blood Rev* 1989; 3(1): 18-28.
59. Paixao MC, Cunha Ferraz MH, Januario JN, Viana MB, Lima JM. Reliability of isoelectrofocusing for the detection of Hb S, Hb C, and HB D in a pioneering population-based program of newborn screening in Brazil. *Hemoglobin* 2001;25(3):297-303.
60. Pires EC, Silva CG, Siqueira AL, Januario JN. Estudo de conglomerados para distribuição da doença falciforme em Minas Gerais e do quesito cor em Unidades da Federação. Belo Horizonte: NUPAD, 2002 jun: 6.
61. Johnson RA, Wichern DW. Clustering, distance and ordination. In: Johnson, R. A. *Applied multivariate statistical analysis*. 4th ed. New Jersey: Prentice Hall; 1998: 726-60.
62. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 386, de 19 de setembro de 2001. Cadastra o Serviço de Referência em Triagem Neonatal - Faculdade de Medicina da UFMG/NUPAD.
63. Shafer FE, Lorey F, Cunningham GC, Klumpp C, Vichinsky E, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: 4 years of experience from California's newborn screening program. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18(1): 36-41.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 822, de 06 de junho de 2001. Instituto no âmbito do SUS o Programa Nacional de Triagem Neonatal.
65. Brasil. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação de Sangue e Hemoderivados. Parecer SINPS 58514/97-9. Relator: Hélio Morais de Souza. 26 nov. 1997. Brasília: Ministério da Saúde; 1997 nov.
66. Paixão MC. Biologia molecular na doença falciforme. [18 slides, color, 3,5 x 2,5 cm]. Apresentado no 28º Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia. 1999, Rio de Janeiro.
67. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Características da população e dos municípios - resultados do universo. Censo demográfico 2000. Rio de Janeiro; 2001: 519.
68. National Center for Health Statistics. Disponível em: URL:<<http://www.cdc.gov/nchs/releases/02news/womenbirths.htm>>.
69. Pré-conferência cultura & saúde da população negra - relatório final. *J Rede Saúde* 2000;(22): 1-16.

70. Oliveira F. Recorte racial/étnico e a saúde das mulheres negras. *Jornal da Rede Saúde* 2000;(22):5-9.

71. Kikuchi BA. Anemia falciforme: manual para agentes de educação e saúde. São Paulo: Editora Health; 1999.

72. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Distribuição da população brasileira por região e cor. Disponível em:
URL:<<http://www.ibge.net/home/default.php>>.

73. Zago MA, Costa FF, Tone LG, Bottura C. Hereditary hemoglobin disorders in a Brazilian population. *Hum Hered* 1983; 33(2): 125-9.

74. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151(9): 839-45.

75. Carvalho MG, Souza MO, Silva MBS, Oliveira JMC, Cardoso ICRA, Carvalho IP, et al. Hemoglobinas Anormais: perfil estatístico em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais. *Rev Bras Anal Clin* 1994; 26(2): 39-40.

76. Silva CM. Avaliação do estado nutricional e da gravidade da doença falciforme em crianças abaixo de oito anos de idade: um estudo prospectivo [Dissertação]. Belo Horizonte: UFMG; 1998.

77. Viana MB. Programa de acompanhamento a pacientes portadores de hemoglobinopatias. [23 Slides, color, 3,5 x 2,5 cm]. Apresentado no 1º Simpósio de Hemoglobinopatias. 2001 jun. Salvador.