

Doença Falciforme

Conhecer para Cuidar

TELELAB
diagnóstico e monitoramento 

POLÍTICA NACIONAL DE
SANGUE E HEMODERIVADOS



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados / DAET / SAS
Universidade Federal de Santa Catarina

Ministério da Saúde
Marcelo Costa e Castro

Secretaria de Vigilância em Saúde
Antônio Carlos Figueiredo Nardi

Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais
Fábio Mesquita

Coordenação de Laboratório
Miriam Franchini

Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados - CGSH
Departamento de Atenção Especializada e Temática - DAET
Secretaria de Atenção à Saúde - SAS
João Paulo Baccara Araújo

Autores

Ana Margareth Gomes Alves - CGSH/DAET/SAS
Maria Cândida Alencar de Queiroz - Secretaria Municipal de Saúde de Salvador
Miranete Trajano de Arruda - Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco
Paulo Ivo Cortez de Araújo - Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da UFRJ

Responsáveis Técnicos

Joice Aragão de Jesus - CGSH/DAET/SAS
Rosana Rodrigues de Oliveira - CGSH/DAET/SAS

Elaboração, Contato e Informações

Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados
SAF Sul, Trecho 2, Edifício Premium, Torre II, Sala 202 - CEP. 70070-600 – Brasília/DF
E-mail: sangue@saude.gov.br

Equipe do Projeto TELELAB/UFSC

Lucy Maria Bez Birolo Parucker - Coordenadora
Breno de Almeida Biagiotti
Gregory Rocha Falavigna
Helena Cristina Ferreira Franz
Marcos Machado
Patrícia Haas
Vanoir Guarezi Zaccaron
Willian Henrique Bazzo

Design Instrucional

Adriano Sachweh

Diagramação

Willian Henrique Bazzo

Computação Gráfica

Willian Henrique Bazzo

Novembro DE 2015

©2015 Ministério da Saúde

Bem-vindo, caro aluno!

Este curso é uma oportunidade que você tem de adquirir e desenvolver conhecimentos na área da saúde, mais especificamente voltados à doença falciforme e aos cuidados que ela demanda.

Portanto, dedique-se bastante aos estudos e aproveite ao máximo os aprendizados oferecidos.

Bons estudos!

Curso:

Doença Falciforme: Conhecer para Cuidar

Introdução

A doença falciforme teve origem na África e chegou ao continente americano em função do tráfico de pessoas negras escravizadas, durante o período colonial. Atualmente, mais da metade da população brasileira apresenta traços de afrodescendência, o que faz da doença falciforme a enfermidade hereditária mais comum do Brasil.

Trata-se de uma doença decorrente da mutação em um dos genes estruturais da hemoglobina (Hb), presente nos eritrócitos (hemácias), que dá origem a uma hemoglobina mutante denominada hemoglobina S (Hb S).

A grande quantidade de brasileiros com condições genéticas de apresentarem essa enfermidade é o que nos motiva a promover iniciativas como esta: um curso específico com o objetivo de capacitar profissionais da saúde a identificar as pessoas com doença falciforme e dar o devido encaminhamento.

Uma das formas de alcançar esse objetivo é preparar as equipes da Atenção Básica a respeito das características da doença falciforme. Nós acreditamos que a qualificação desses profissionais promoverá melhoria significativa no diagnóstico, no tratamento, no acompanhamento e nos cuidados das pessoas com doença falciforme.

Origem e evolução do conhecimento científico

Em 1835 o médico **José Martins da Cruz Jobim** (Figura 1) relatou as primeiras observações científicas associadas à anemia falciforme no Brasil, em seu discurso sobre as moléstias que mais afligem a classe pobre do Rio de Janeiro; lido na sessão pública da Sociedade de Medicina, a 30 de junho de 1835.

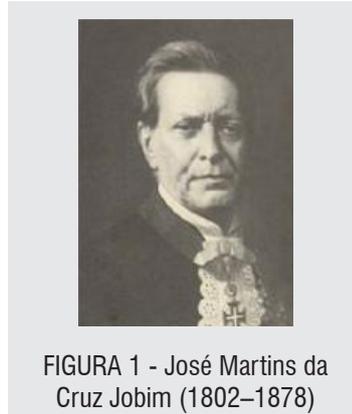


FIGURA 1 - José Martins da Cruz Jobim (1802–1878)

Cruz Jobim descreveu a associação entre opilação e anemia (por ele definida como hipolemia intertropical) e a intuição da maior resistência às febres intermitentes pelos escravos provenientes da África, posteriormente descrito como efeito protetor da Hb S contra a malária.

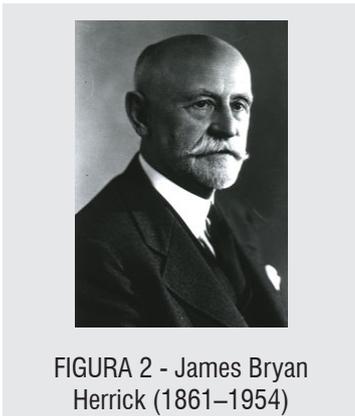


FIGURA 2 - James Bryan Herrick (1861–1954)

Em 1910, o médico **James Bryan Herrick** publicou o primeiro artigo científico sobre a doença falciforme, *Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia*, na revista americana *Archives of Internal Medicine*. Em seu artigo, Herrick demonstrou a presença de eritrócitos em formato de foice em um jovem negro com anemia grave, icterícia e com dores fortes nas articulações.

Os estudos iniciais discorriam sobre as mesmas características clínicas e a prevalência entre negros ou descendentes de africanos. Estes apresentavam o **fenótipo**¹ da doença, que era causada por células em formato de foice. Por esse motivo, essa patologia hematológica passou a ser conhecida como doença das células falciformes.

A descoberta da doença falciforme se deu por meio da genética clássica, sendo a primeira doença molecular humana a ser descoberta.

O médico e pesquisador brasileiro **Jessé Accioly** em 1947 propôs a hipótese da hereditariedade da doença falciforme e em 1949, **James Van Gundia Neel** a comprovou experimentalmente.

NOTAS:

1 - FENÓTIPO: É a expressão das informações determinadas pelos genes.

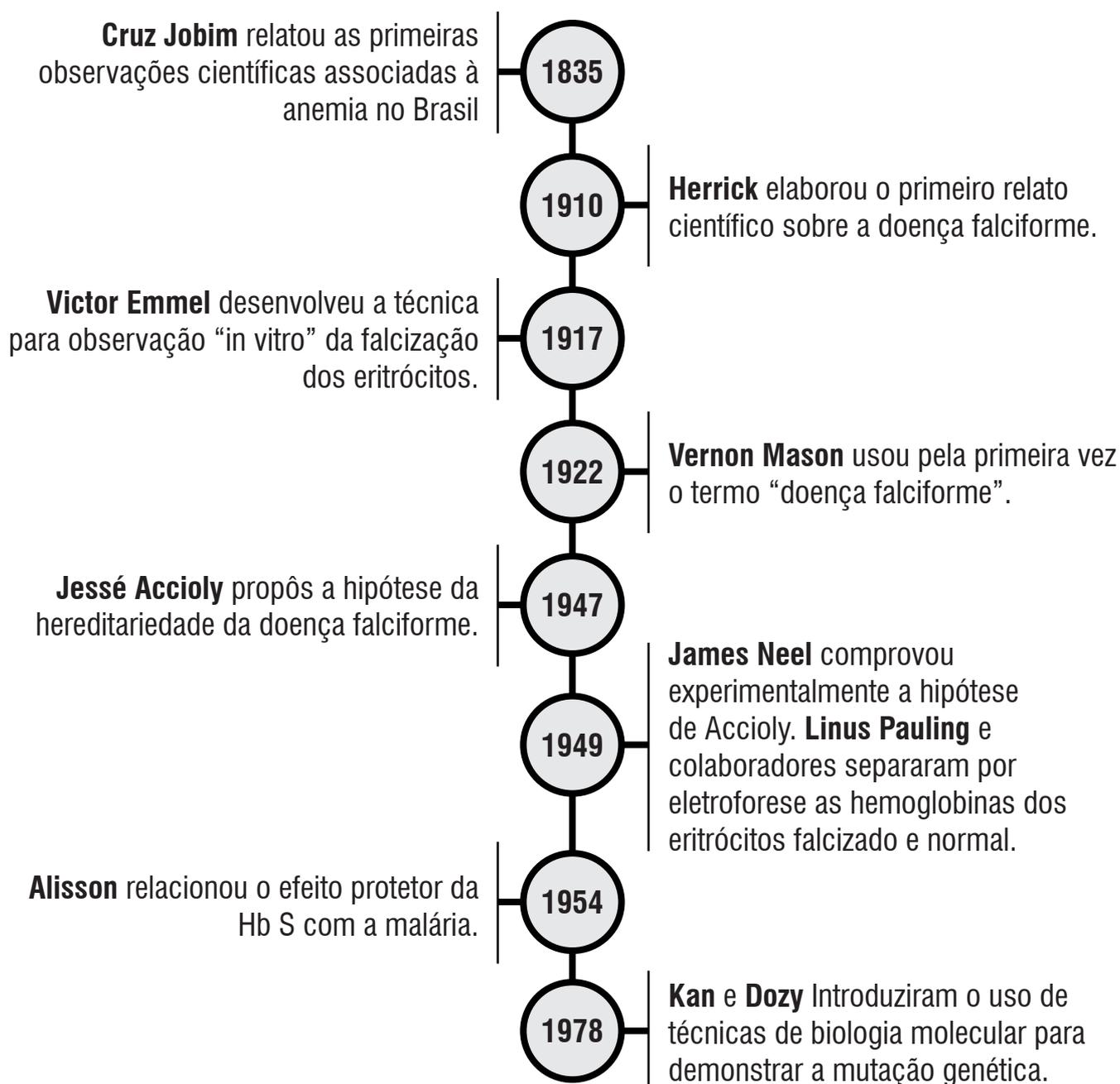
Pode ser influenciado pelo ambiente e por características específicas de cada gene.

Ainda em 1949, **Linus Pauling, Harvey Itano, Seymour Jonathan Singer e Ibert C. Wells** utilizando a técnica de eletroforese separaram a hemoglobina anormal, que foi denominada *Sickle Hemoglobin* (hemoglobina falcizante), que causava a mudança no formato do eritrócito (falcização) e cuja sigla passou a ser Hb S (S de Sickle).

Anthony Clifford Allison em 1954 associou o efeito protetor da Hb S contra a malária, corroborando as observações de 1835, feitas por José Martins da Cruz Jobim.

Em 1978, **Yuet Wai Kan e Andree M. Dozy**, utilizando técnicas de biologia molecular demonstraram diferença na sequência de bases nitrogenadas no gene que codifica a cadeia estrutural beta da hemoglobina. Com isso, foi iniciada a era da biologia molecular no estudo da doença falciforme.

A linha do tempo a seguir ilustra como se desenvolveu o conhecimento científico relacionado à doença falciforme.



As hemoglobinas humanas são compostas por quatro cadeias de aminoácidos conhecidas por globinas, porque se apresentam na forma globular.

Estas quatro subunidades, formam uma estrutura globular tetramérica com duas cadeias do tipo alfa globina e duas do tipo beta globina (Figura 3).

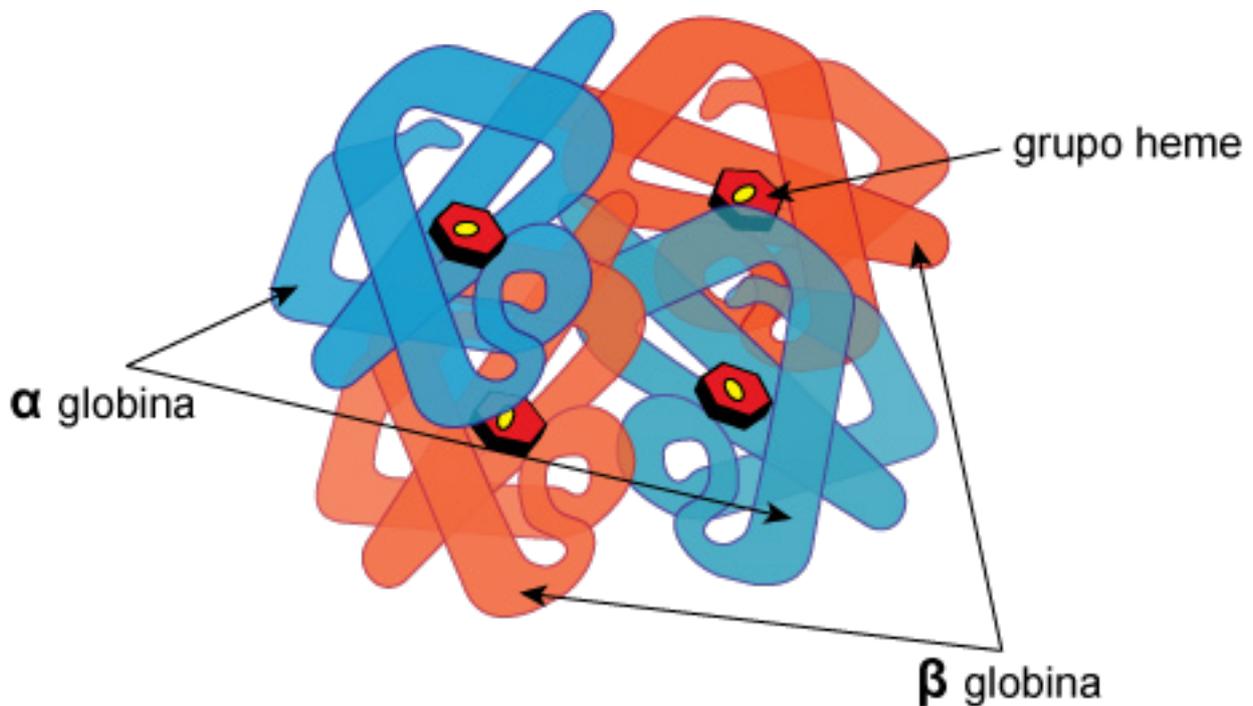


Figura 3 - Representação estrutural da cadeia globínica

Além disso, cada subunidade é composta por duas frações: uma proteica, representada pelas cadeias globínicas e outra não proteica, formada pelo grupo heme, onde se liga o átomo de Ferro. O grupo heme está ligado às cadeias globínicas em sítios específicos, favorecendo a ligação do oxigênio ao átomo de ferro, no processo de oxigenação .

No cromossoma humano, o gene estrutural que codifica a cadeia beta da hemoglobina apresenta uma mutação, que é responsável pela codificação da Hb S - hemoglobina com alteração estrutural na cadeia da globina beta. Essa mutação ocorre pela substituição de uma base nitrogenada, a adenina (A), por outra, a timina (T), no sexto códon do gene da beta globina, causando a alteração fenotípica.

Assim, a sequência
GUANINA-ADENINA-GUANINA (G-A-G)
passa para
GUANINA-TIMINA-GUANINA (G-T-G).

A Figura 4 representa o local onde ocorre essa mutação, no cromossoma humano.

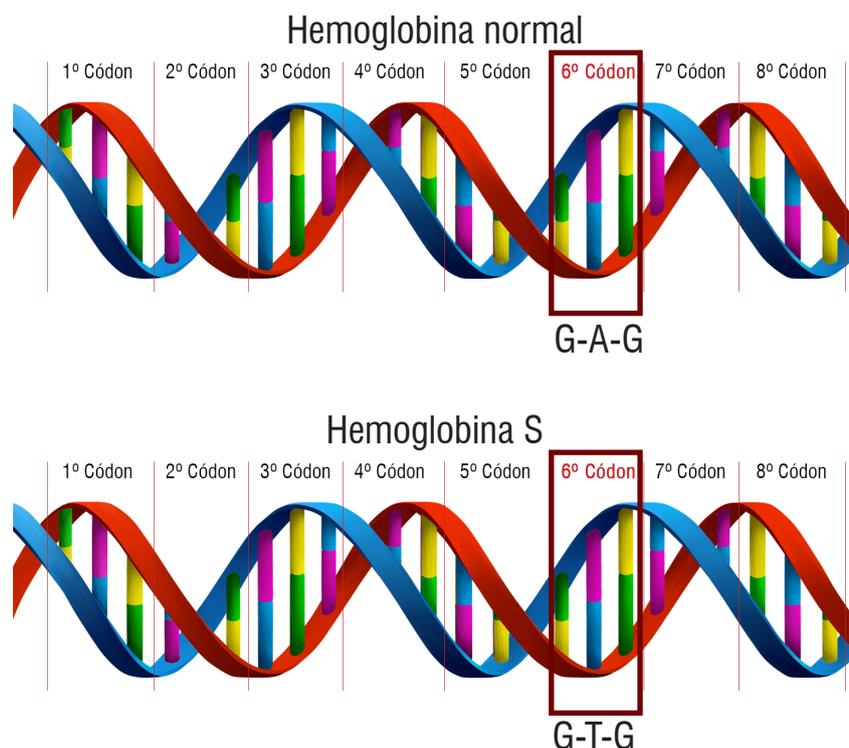


Figura 4 - Alteração na sequência de bases na molécula de DNA, da hemoglobina.

Em determinadas condições, a Hb S faz com que o eritrócito deixe de ser flexível e fique mais rígido, podendo apresentar formato de foice, daí o nome falciforme (Figura 5).

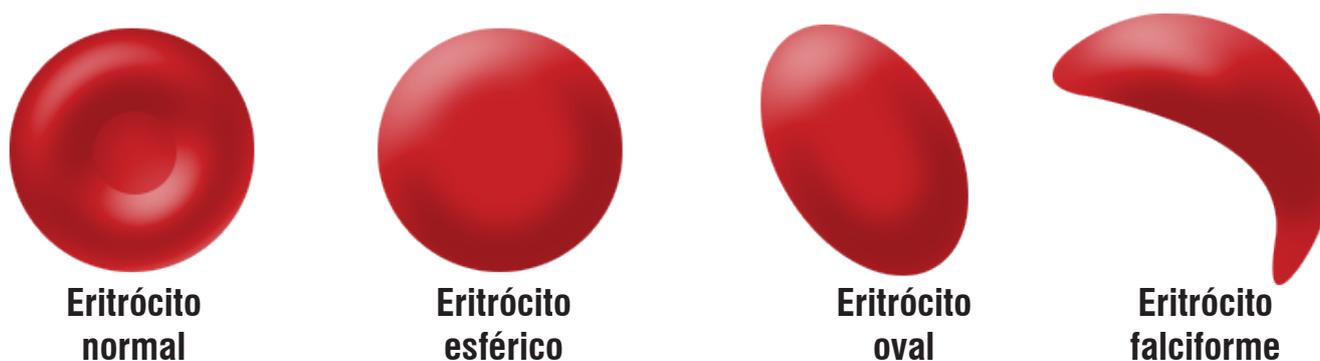


Figura 5 - Algumas formas de como a hemácia pode se apresentar.

A utilização da eletroforese de hemoglobina permitiu detectar a Hb S e outras variantes da hemoglobina (C, D e outras).

A presença de Hb S, ou sua associação com qualquer outra variante, ocasiona a doença falciforme. Estudos posteriores demonstraram que a concentração da Hb S e sua associação com outras variantes determinam a intensidade clínica da doença.

A dispersão do gene da hemoglobina S

A dispersão do gene da Hb S pode ter ocorrido quando os ancestrais humanos teriam se deslocado do continente africano, tanto para o sudeste da Ásia, quanto para o norte da Austrália. Admite-se que a mutação que deu origem à célula falciforme tenha ocorrido na África, nas regiões de Benin, Senegal, Bantu e Camarões e na Ásia nas regiões da Arábia e Índia.

O mapa abaixo (Figura 6) mostra os deslocamentos humanos que ocorreram no período entre 60 mil e 40 mil anos atrás, que ajudam a explicar a dispersão do gene da Hb S.

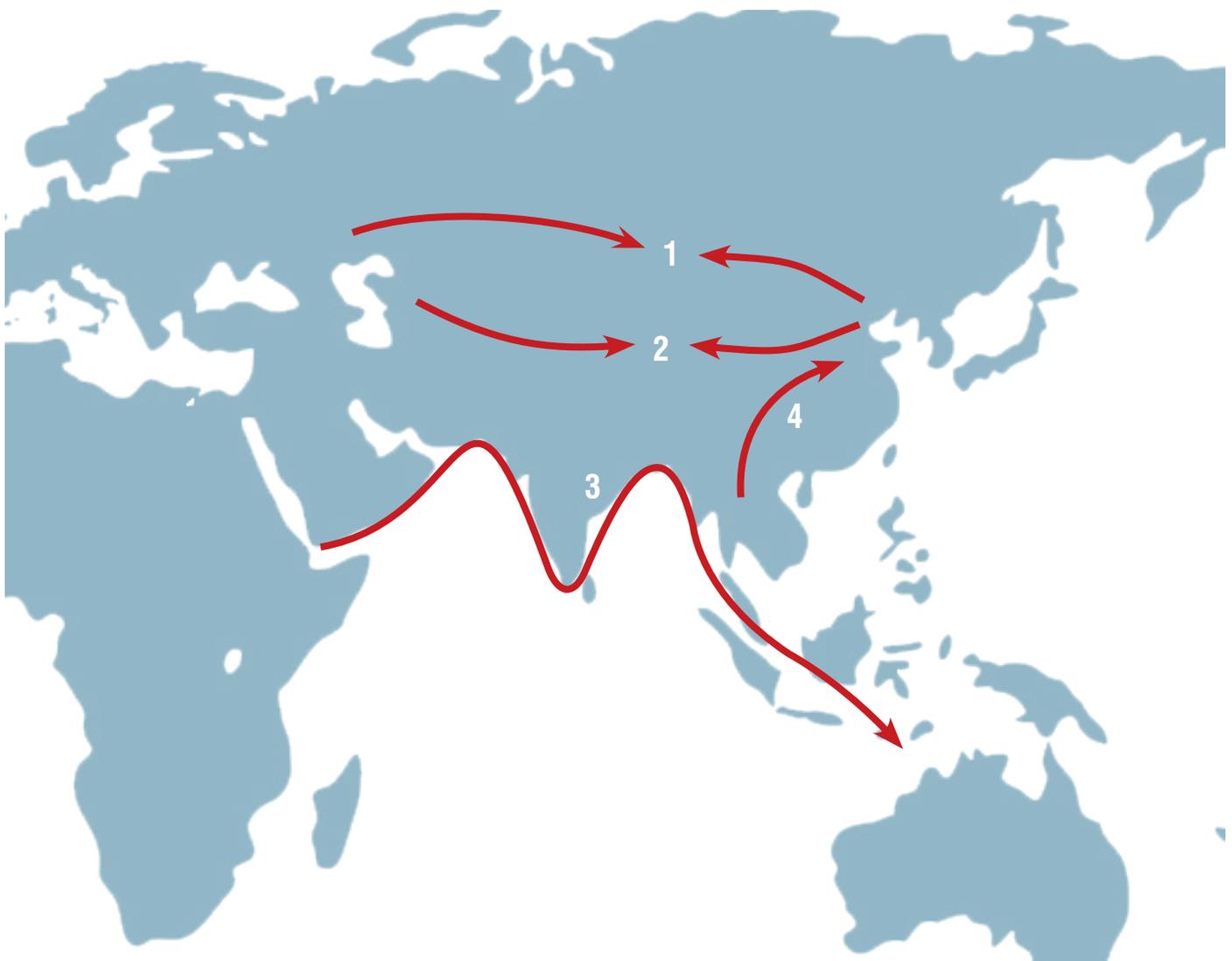


Figura 6 - Mapa ilustrativo da movimentação humana entre 60 mil e 40 mil anos atrás. Há cerca de 60 mil anos a migração se deu no sentido Ásia e Austrália (seta 3), e há 40 mil anos a movimentação ocorreu para diversas regiões da Ásia (setas 1 e 2), com destaque ao Oriente Médio e à Sibéria (seta 4).

O quadro a seguir apresenta a evolução cronológica da mutação do gene Hb A para Hb S

EVOLUÇÃO CRONOLÓGICA DA MUTAÇÃO DO GENE PARA HbS		
Período	Ano	Evento
Paleolítico/Mesolítico	50 mil – 100 mil a.C.	Ocorrência da mutação do gene HbA para HbS em três regiões da África.
Pré-Neolítico	10 mil – 2 mil anos a.C.	Crescimento populacional no Saara com marcante miscigenação entre os povos.
Neolítico	3 mil – 500 anos a.C.	O aumento da transmissão da malária acompanha a revolução agrícola e exerce possível pressão seletiva para o gene HbS.
Neolítico Posterior	2 mil – 500 anos a.C.	A desertificação do Saara promove intensa migração populacional para todas as direções e, conseqüentemente, ocorre a dispersão de gene HbS.
Medieval	700 anos d.C. – século XV	Dispersão do gene HbS para o sudeste e o leste europeu.
Moderno	Séculos XV – XVIII	Dispersão do gene HbS pelo tráfico de negros africanos escravizados para as Américas e o Caribe.
Contemporâneo	Século XIX	Fase final do tráfico de africanos escravizados (1880) e início da imigração europeia para o Brasil. Tem início o processo de expressiva miscigenação da população brasileira.

Fonte: NAOUM, Paulo César; NAOUM, Flávio Augusto. Doença das células falciformes. São Paulo: Sarvier, 2004.

A mutação causadora da doença falciforme era inexistente, nas Américas, antes do fluxo migratório de povos africanos desenraizados de suas regiões, trazidos pelos europeus para trabalho escravo.

Análises em indígenas brasileiros não miscigenados revelaram ausência de hemoglobinas anormais entre diversas tribos de diferentes regiões, reforçando a influência do tipo de colonização do Brasil.

Considera-se que a introdução do gene da beta globina S ocorreu, no Brasil, em regiões específicas e durante a colonização, ao longo dos 300 anos de tráfico de pessoas escravizadas, entre os séculos XVI e XVIII.

A distribuição heterogênea do gene na população brasileira deve-se a esse fato histórico, sobretudo aos processos de miscigenação racial que ocorreram e ocorrem com intensidades variáveis nas diversas regiões do país.

Segundo o censo do IBGE de 2010, a população de 191 milhões de brasileiros recenseada mostrou mudanças na composição da cor ou raça declarada. Noventa e um (91) milhões de pessoas classificaram-se como brancos; 15 milhões como pretos, 82 milhões como pardos, 2 milhões como amarelos e 817 mil como indígenas.

Registrou-se uma redução da proporção de brancos de 53,7%, em 2000, para 47,7%, em 2010; um crescimento de pretos de 6,2% para 7,6% e de pardos de 38,5% para 43,1%. Deste modo, em 2010, a população de brasileiros pretos e pardos passou a ser maioria, totalizando 50,7%. Confira essas mudanças nos gráficos abaixo (Figura 7).

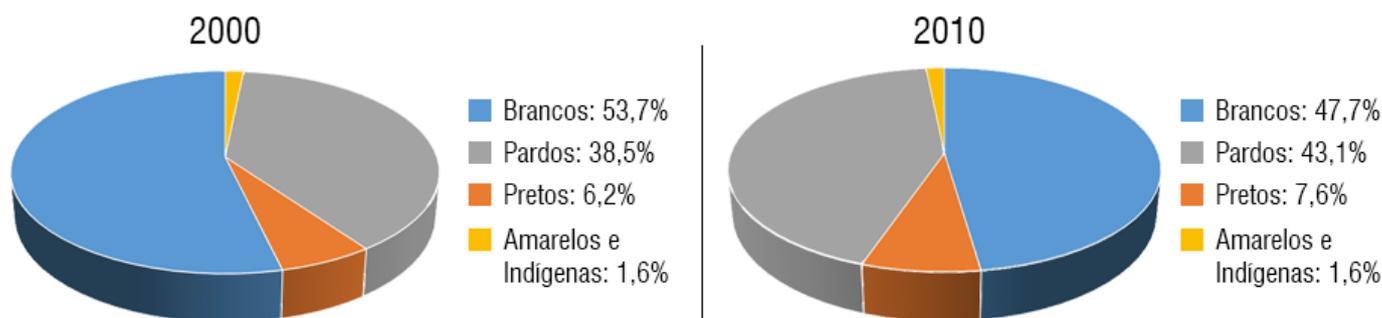


Figura 7 - Mudanças na composição da população brasileira. Fonte: IBGE, 2010.

O Censo de 2010 destacou que persistem as diferenças na distribuição dos grupos raciais, com maior concentração de pretos e pardos no Norte e no Nordeste, de brancos no Sudeste e no Sul, o que acompanha os padrões históricos de ocupação do país. Na região Centro-oeste, ocorre uma distribuição mais homogênea.

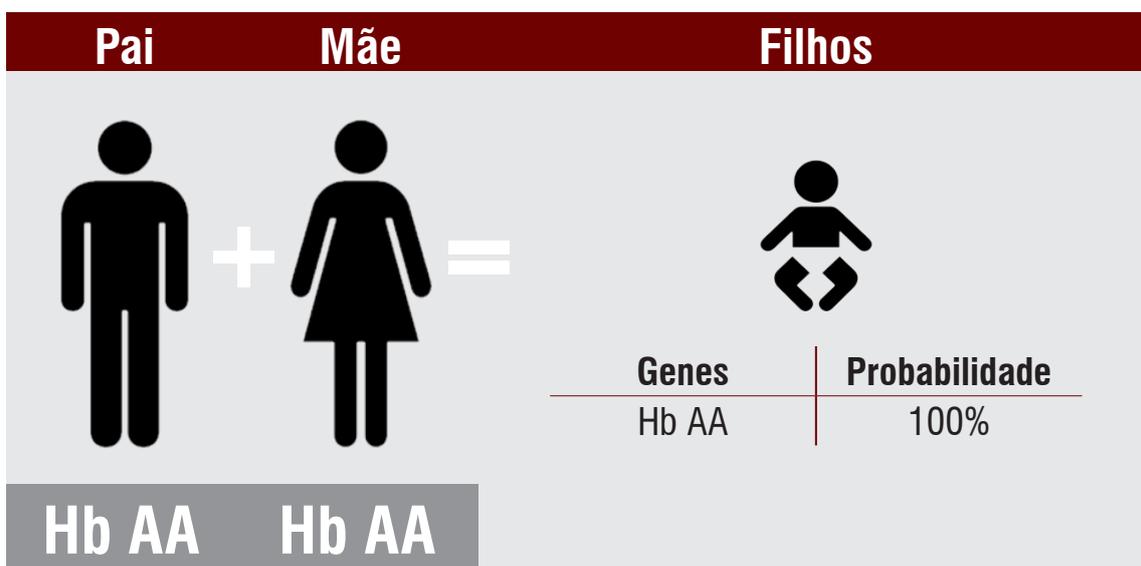
Essa característica da composição racial sinaliza para um novo perfil epidemiológico, com alteração na frequência e na distribuição das doenças associadas a grupos raciais.

Herança genética

Hemoglobina normal

A constituição genética humana é determinada pela expressão de pares de genes alelos, herdados um alelo do pai e outro da mãe.

No caso da hemoglobina A (**Hb A**), considerada normal, os genes que codificam as frações beta da hemoglobina, herdados dos pais, estão em homozigose e resultam no padrão **Hb AA**.



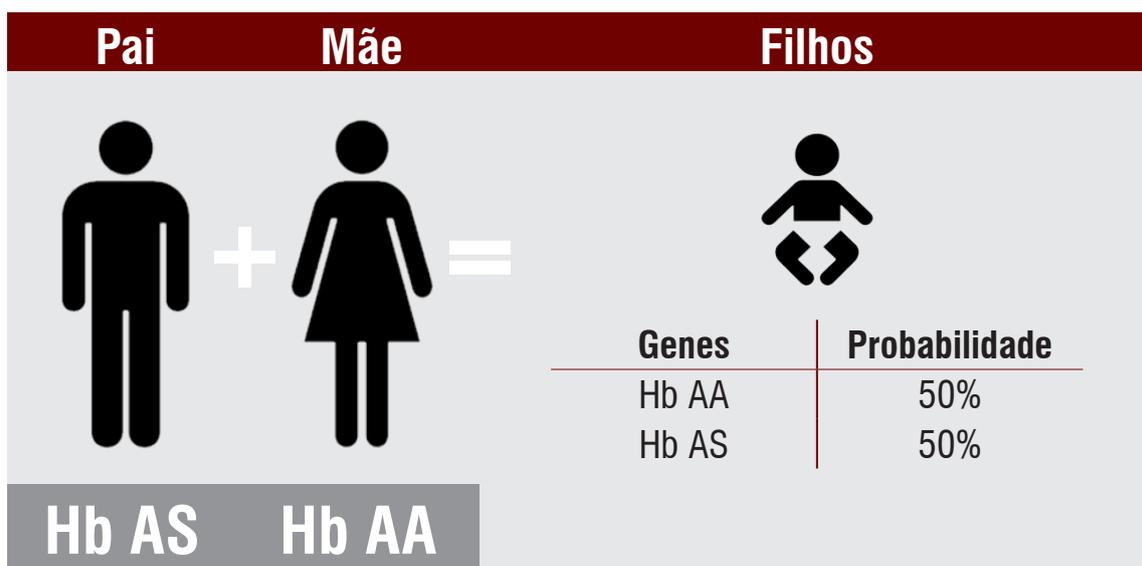
Probabilidade do padrão Hb AA

Traço falciforme.

A presença de apenas um alelo da **globina beta A**, combinado com outro alelo da **globina beta S**, apresenta um **padrão genético AS** (heterozigose) que não produz manifestações da doença falciforme, sendo o indivíduo caracterizado como portador de **traço falciforme (TF)**.

A identificação da condição de portador de traço falciforme é importante para sua orientação genética e de sua família.

Quando um dos pais for portador de TF, em cada gestação o casal terá 50% de probabilidade de ter filho com o gene Hb AA (normal) e 50% de ter filho com o gene Hb AS (portador de TF).



Probabilidade de Traço Falciforme

O traço falciforme é uma característica genética com alta prevalência no Brasil. Assim, é necessário fornecer informações e orientações que respeitem os direitos sexuais e reprodutivos dos portadores de traço falciforme, de tal modo que os indivíduos conheçam sua condição genética e possam decidir livremente sobre seu futuro reprodutivo.

A informação e a orientação genéticas devem estar inseridas na Atenção Básica, sendo responsabilidade da equipe multiprofissional. Por sua vez, o aconselhamento genético é de responsabilidade de um profissional de saúde habilitado e com treinamento adequado para essa atividade.

Doença falciforme

O padrão da herança genética da doença falciforme é autossômico recessivo.

O indivíduo expressa a doença quando o gene da globina beta S está em homozigose (Hb SS), ou quando está em heterozigose, em associação do gene globina beta S com outras variantes, como Hb C, Hb D e Hb E, ou ainda na interação com a talassemia beta.



As talassemias são as anemias hereditárias que ocorrem por mutações que afetam a síntese da hemoglobina, diferenciando-se das hemoglobinas variantes por essas serem formadas por uma cadeia de globinas estruturalmente anômala.

A doença falciforme é um termo utilizado para denominar um grupo de alterações genéticas caracterizadas pela presença do gene da globina beta S em homocigose (SS), em heterocigose com outras variantes (SC, SD, SE) ou em interação com a talassemia beta.

A herança autossômica recessiva se expressa em homocigotos, que herdaram um alelo variante de cada genitor.

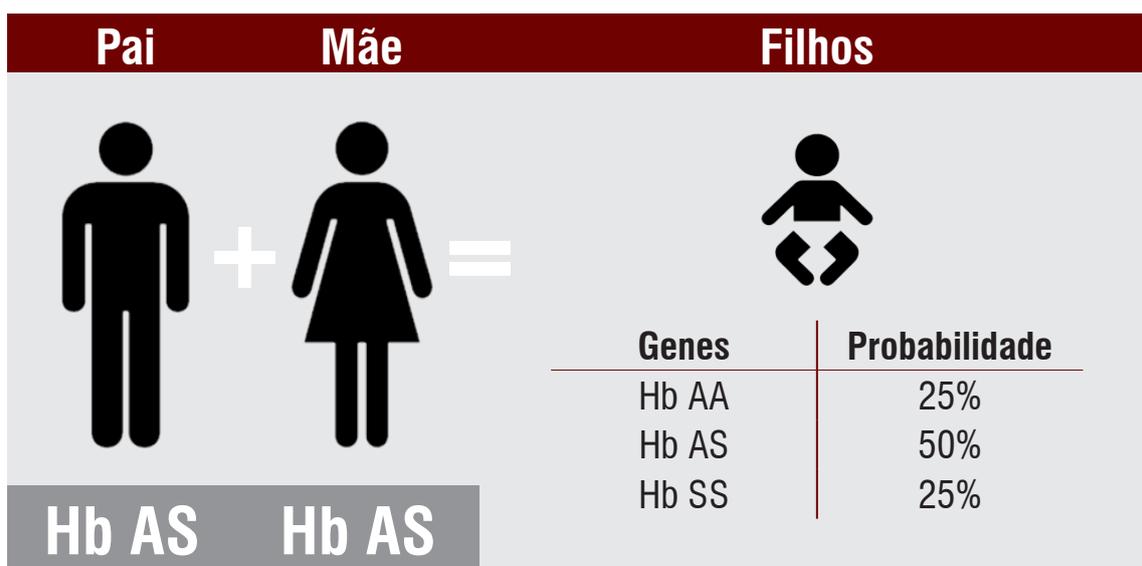
A doença falciforme mais comum é a caracterizada pela presença do **gene da globina beta em homocigose (SS)** e que foi inicialmente denominada anemia falciforme.

Apesar das particularidades que as distinguem, todas essas combinações têm manifestações clínicas e hematológicas semelhantes. Por isso, universalmente, as condutas são iguais para todas, levando-se em consideração apenas o curso mais ou menos severo de cada uma delas.

Para o nascimento de uma criança com a doença falciforme é necessário que ela tenha recebido do pai e da mãe a herança do gene alterado, conforme aparece exemplificado na ilustração ao lado. Assim, a criança apresenta o **genótipo**² homocigoto Hb SS, ou seja, doença falciforme.

A cada gestação, esse casal terá 25% de probabilidade de ter filho com o gene normal (Hb AA), 50% com o gene Hb AS (traço falciforme) e 25% com o gene Hb SS (doença falciforme).

2 - Genótipo: Constituição genética de uma pessoa. É formado pelo conjunto de genes que foram herdados do pai e da mãe.



Probabilidade de Doença Falciforme

A tabela a seguir apresenta uma relação entre diagnóstico e determinação do genótipo.

Diagnóstico	Determinação do genótipo
Padrão normal	Hb AA
Doença falciforme	Hb SS, Hb SC, Hb SD, Hb S/ β tal.
Traço falciforme	Hb AS
Traço	Hb AC, Hb AD, Hb E

Perfil demográfico da doença falciforme no Brasil

A doença falciforme é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um grave problema de saúde pública mundial, com grande impacto na morbimortalidade da população afetada. No Brasil, a partir da década de 1990, surgiram as primeiras ações governamentais, no sentido de reconhecer a importância da doença falciforme na população.

Até então, diversos estudos estimavam uma prevalência média de 2% de traço falciforme na população geral e de 6% a 10% entre pretos e pardos, de modo que se confirmava a predominância na população negra.

Em 2001 a portaria GM 822/2001 do Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), visando a ampliar o acesso ao programa de triagem neonatal, conhecido como teste do pezinho, ampliar a gama de doenças congênitas e definir critérios de eleição daquelas que devam ser inseridas, prioritariamente, num programa de triagem neonatal de características nacionais com o objetivo de diagnosticar e iniciar precocemente o tratamento de doenças ainda incuráveis, mas possíveis de cuidar – dentre elas, a doença falciforme.

A implantação do PNTN ocorreu de forma heterogênea, no país, em virtude dos diferentes níveis de organização das redes assistenciais existentes. Levou em consideração a cobertura do teste do pezinho e as características populacionais dos estados brasileiros.

Atualmente, a triagem neonatal da doença falciforme é realizado em todos os estados brasileiros, possibilitando o diagnóstico precoce, o tratamento e a melhoria da qualidade de vida das pessoas que apresentam essa doença genética.

Com base nos dados produzidos pelo PNTN sabe-se que, a cada mil crianças nascidas vivas no país, uma tem a doença falciforme, estimando-se o nascimento de cerca de 3.000 crianças por ano com doença falciforme e de 180.000 com traço falciforme.

A distribuição da doença falciforme, por região do país, não é homogênea. As regiões Norte e Nordeste que apresentam alta prevalência de população afrodescendente, também apresentam as maiores taxas de incidência e de prevalência da doença. Assim, as regiões Norte e Nordeste apresentam prevalência de 6% a 10%, ao passo que, no Sul e no Sudeste, esta taxa é de 2% a 3%.

O mapa a seguir (Figura 8) mostra a prevalência percentual de doença falciforme na população das regiões Norte e Nordeste e da população das regiões Sul e Sudeste .

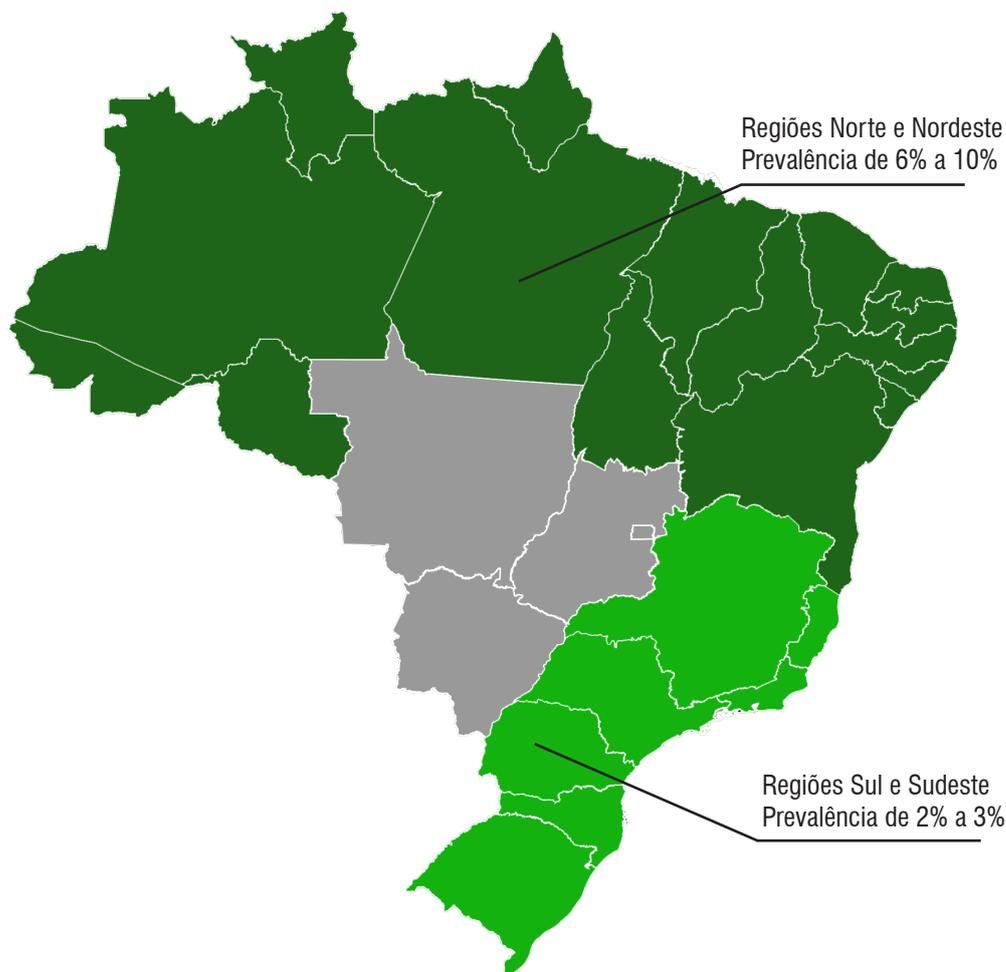


Figura 8 - Prevalência percentual da doença falciforme nas regiões Norte e Nordeste, em comparação com as regiões Sul e Sudeste.

Além de possibilitar o conhecimento do perfil demográfico da doença falciforme e confirmar sua importância na condição de problema de saúde pública, o PNTN revelou a necessidade de organização da assistência à saúde das pessoas com doença falciforme.

Neste sentido, ações vêm sendo desenvolvidas para garantir o diagnóstico precoce, o acesso ao tratamento, orientação aos familiares e a sistematização de informações que contribuam para o planejamento e o monitoramento das ações de atenção à saúde.

A tabela a seguir traz a incidência da **doença falciforme** em nascidos vivos diagnosticados em alguns estados que realizam a triagem neonatal .

ESTADOS	INCIDÊNCIA
Bahia	1:650
Rio de Janeiro	1:1.300
Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais e Goiás	1:1.400
Espírito Santo	1:1.800
São Paulo	1:4.000
Rio Grande do Sul	1:11.000
Santa Catarina e Paraná	1:13.500

Fonte: Ministério da Saúde, 2012

Já esta tabela apresenta a incidência do **traço falciforme** em nascidos vivos diagnosticados em alguns estados que realizam a triagem neonatal .

ESTADOS	INCIDÊNCIA
Bahia	1:17
Rio de Janeiro	1:20
Pernambuco e Maranhão	1:23
Goiás	1:25
Espírito Santo	1:28
Minas Gerais	1:30
São Paulo	1:35
Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná	1:65

Fonte: Ministério da Saúde, 2012

Fisiopatologia

A anemia falciforme é caracterizada por anemia hemolítica crônica e presença de fenômenos vasoclusivos que levam a crises dolorosas agudas e à lesão tecidual e orgânica crônica e progressiva.

A doença falciforme é causada pela substituição de adenina por timina (**GAG ->GTG**), codificando valina ao invés de ácido glutâmico, na posição 6 da cadeia da beta globina, com produção de Hb S.

Esta pequena modificação estrutural é responsável por profundas alterações (Figura 9) nas propriedades físico-químicas da molécula de hemoglobina no estado desoxigenado.

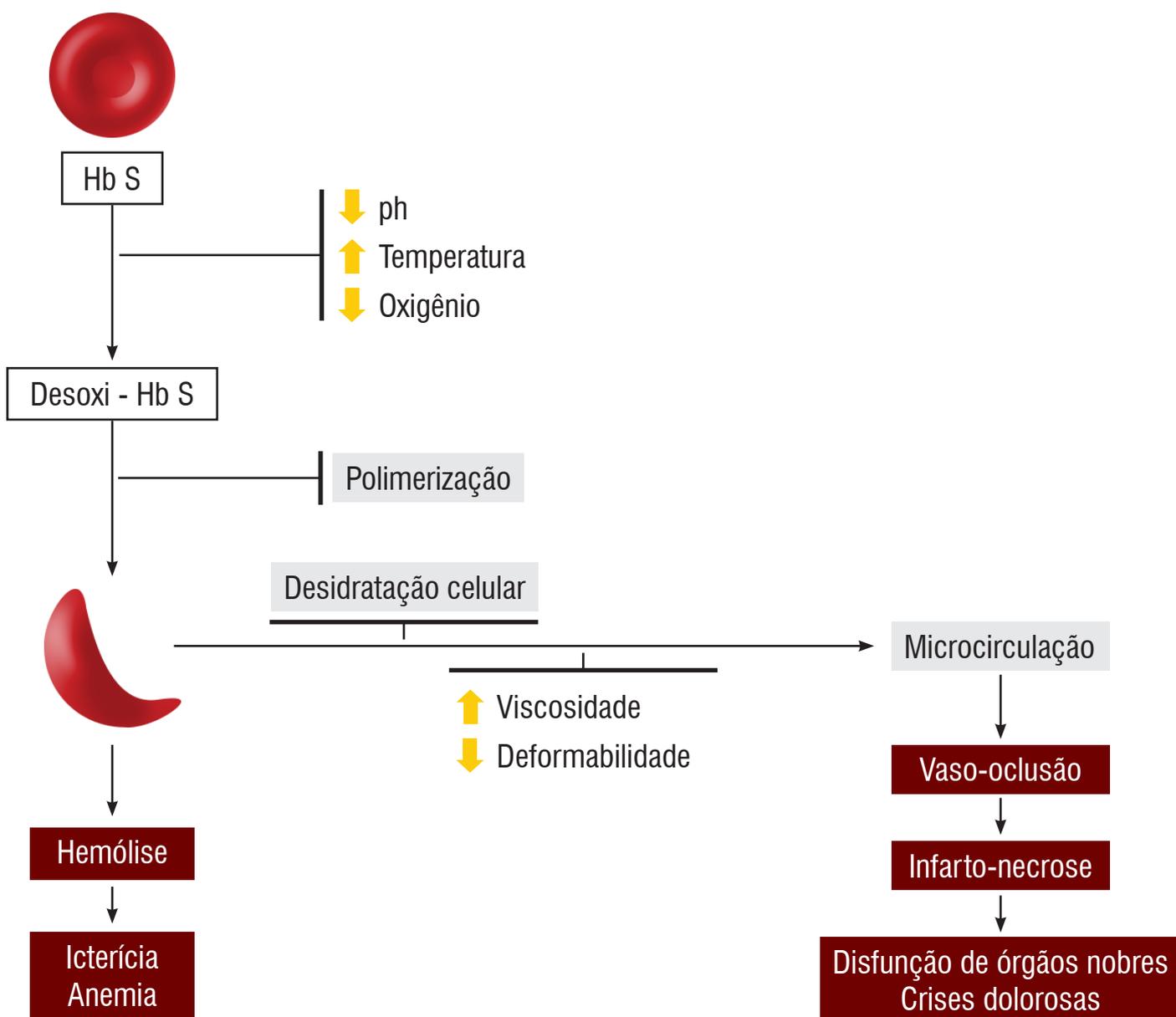


Figura 9 - Alterações nas propriedades físico-químicas da molécula de Hb

O processo primário deste evento é a **polimerização da desoxi-Hb S**. A polimerização progride com adição de moléculas sucessivas de Hb S à medida que a porcentagem de saturação de oxigênio da hemoglobina diminui.

A falcização dos eritrócitos ocorre pela polimerização reversível da Hb S dentro da célula em condição de desoxigenação. Quando em completa desoxigenação formam-se células em forma de foice, clássicas da doença falciforme. Este fenômeno é reversível com a oxigenação, desde que a membrana da célula não esteja definitivamente alterada. Quando isto ocorre formam-se os eritrócitos irreversivelmente falcizados, que permanecem deformados independentemente do estado da Hb S intracelular.

Em geral, **quanto maior a quantidade de Hb S, mais grave é a doença**. Os pacientes homocigóticos para Hb S têm quadro clínico, em geral, mais grave que os pacientes com hemoglobinopatia SC, SD, etc. A associação com persistência hereditária de hemoglobina fetal confere melhor prognóstico à doença.

A desidratação celular aumenta a **concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)**, facilitando a falcização, por aumentar a possibilidade de contato entre as moléculas de Hb S. A associação entre Hb S e talassemia, tende a reduzir a CHCM e pode associar-se a quadros clínicos menos graves, em alguns casos.

A presença de outras hemoglobinas dentro da célula influencia a falcização porque exerce um efeito de diluição, diminuindo a oportunidade de contato entre as moléculas de desoxi-Hb S. A influência sobre a polimerização da Hb S varia com o tipo de hemoglobina não-S, que está presente dentro da célula. A hemoglobina que menos participa do polímero é a hemoglobina fetal. Quanto maior é a porcentagem de hemoglobina fetal, menor é a polimerização da Hb S.

Clinicamente, níveis elevados de hemoglobina fetal associam-se à menor gravidade da doença. A diminuição do pH reduz a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, aumentando a polimerização, através do aumento da quantidade de desoxi-Hb S dentro da célula.

Como resultado da polimerização da Hb S, do aumento da CHCM e das alterações de membrana, os eritrócitos são sequestrados e prematuramente destruídos pelo sistema monocítico fagocitário.

A destruição aumentada de eritrócitos, levando à anemia hemolítica crônica, é uma manifestação clínica importante da doença falciforme. A ausência de anemia ao nascimento e seu início, acompanhando a queda de hemoglobina fetal pós-natal e a síntese de Hb S, indicam que a falcização é necessária para a indução das anormalidades celulares responsáveis pela destruição dos eritrócitos. A hemólise ocorre por destruição extravascular e intravascular dos eritrócitos.

Manifestações clínicas

Ao longo da vida, as manifestações clínicas decorrentes da doença falciforme variam entre as pessoas com a doença e na mesma pessoa.



Os sintomas podem começar a aparecer ainda no primeiro ano de vida, mostrando a importância do diagnóstico precoce como principal medida de impacto positiva na assistência de qualidade às pessoas com a doença.

Sendo uma doença crônica, a doença falciforme tem sinais e sintomas que comprometem a pessoa com a doença, além de interferirem em vários outros aspectos da vida: na interação social, nas relações conjugais e familiares, na educação, no emprego etc.

Os sintomas e sinais mais comuns de doença falciforme são a anemia, as crises de dor, as infecções recorrentes e a icterícia.

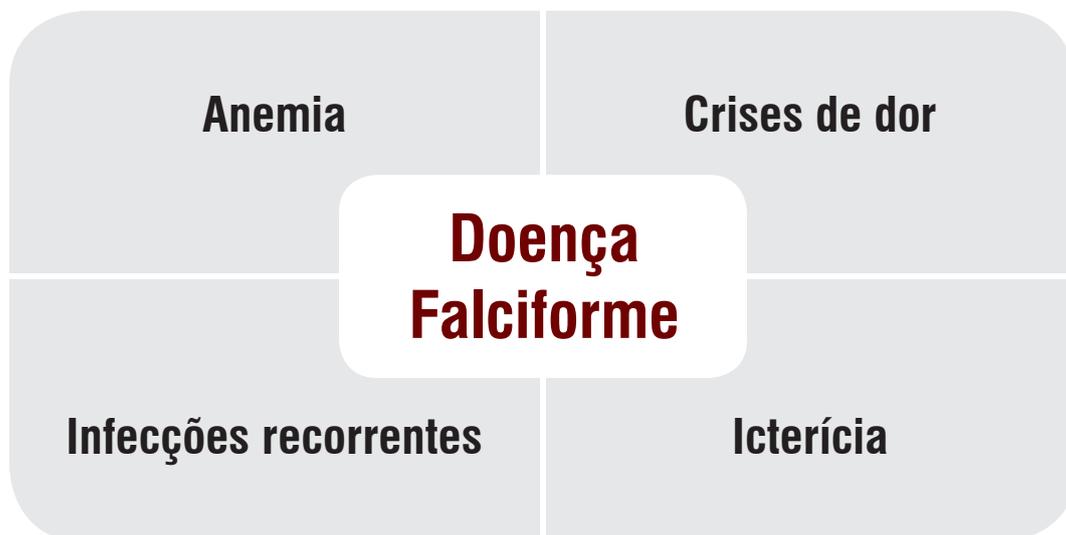


Figura 10 - Sintomas e sinais mais comuns de doença falciforme.

Vejamos agora, detalhadamente, esses sintomas característicos da doença falciforme.

Anemia

A anemia acontece pela redução do número dos eritrócitos, das alterações em seu formato e na sua função e da diminuição do valor da hemoglobina e do hematócrito. É identificada por:

- cansaço;
- fraqueza;
- indisposição;
- palidez;



A anemia causada pela doença falciforme não é decorrente da deficiência de ferro.

Crises de dor (crises álgicas)

São causadas pelo processo de vaso-oclusão. Costumam durar de 4 a 6 dias, e ocorrem nos braços, nas pernas, nas articulações, no tórax, no abdômen e nas costas.

Alguns fatores são desencadeantes, como:

- diminuição dos níveis de oxigênio no sangue (hipóxia);
- infecções;
- febre;
- desidratação;
- perda de temperatura corporal;
- exposição prolongada ao frio;
- atividade física extenuante;
- estresse emocional.

Na maioria das crianças a primeira manifestação de dor decorre de um processo inflamatório que provoca inchaço nos tornozelos, nos punhos, nos dedos ou nas articulações. Esses sinais são conhecidos como síndrome mão-pé ou dactilite.



Para saber mais sobre formas de proceder em casos de crise de dor, leia o **Manual de Condutas Básicas**, da página 21 a 27, disponível na seção **Recursos**, na tela do curso de Doença Falciforme, no site www.telelab.aids.gov.br

Infecções recorrentes

Na doença falciforme, os episódios frequentes de vaso-oclusão lesionam o baço, levando à atrofia e à diminuição da sua funcionalidade (asplenia funcional). Isso faz com que o organismo da pessoa com a doença fique mais sujeito às infecções.

Pneumonias, infecções renais e osteomielites também ocorrem com muita frequência, tanto em crianças quanto em adultos com doença falciforme.

Em crianças com doença falciforme, a ocorrência de infecção disseminada (septicemia ou sepse) é mais frequente.

Os episódios de febre devem, portanto, ser encarados como situações de risco, nas quais os procedimentos diagnósticos precisam ser aprofundados e a terapia deve ter início imediato.



A asplenia funcional predispõe a maior risco de infecções.

Icterícia

Ocorre em função do aumento da hemólise e do conseqüente excesso de bilirrubina na circulação, aumentando a pigmentação amarelada da pele e da parte branca dos olhos (esclerótica).

Outro sinal da icterícia é o escurecimento da urina (colúria). Esses são alguns sinais que correspondem ao comprometimento hepático na doença falciforme, e que podem ser confundidos com outras hepatites.

Outras manifestações clínicas que aumentam a morbidade e a mortalidade na doença falciforme são o sequestro esplênico, a síndrome torácica aguda (STA), o acidente vascular cerebral (AVC), o priapismo, a crise aplásica, a úlcera de perna e a osteonecrose ou necrose avascular. A seguir, veremos essas manifestações em detalhes.

Sequestro esplênico

Trata-se de um quadro agudo decorrente do aumento da funcionalidade do baço (na tentativa de eliminar o excesso de células falcizadas), da hemólise acentuada e da quantidade de sangue que o órgão retira de circulação. Isso faz com que o baço aumente rapidamente de volume e ocorra queda súbita do nível de hemoglobina, além de diminuição do volume de sangue circulante, com risco de choque hipovolêmico e morte.



O sequestro esplênico ocorre com mais frequência dos 5 meses até os 2 anos de idade, sendo uma das principais causas de morte nas crianças com doença falciforme.

Síndrome torácica aguda (STA)

É consequência de vaso-oclusão pulmonar, infecção, embolia ou sequestro pulmonar. Caracteriza-se principalmente pelos seguintes sintomas:

- infiltrado pulmonar recente;
- dor torácica;
- tosse;
- dificuldade respiratória (dispneia);
- aumento da frequência respiratória (taquipneia);
- hipóxia.

Em crianças, a febre está presente em 85% dos casos.



A STA é uma complicação severa na doença falciforme, sendo necessária a hospitalização para que se realizem o tratamento e o acompanhamento.

Acidente vascular cerebral (AVC)

Ocorre quando há obstrução de artérias cerebrais, provocando isquemia e infarto no encéfalo. As manifestações neurológicas geralmente são focais, podem incluir:

- paralisia parcial do movimento corpóreo (hemiparesia);
- diminuição parcial da sensibilidade no corpo (hemianestesia);
- deficiência do campo visual;
- comprometimento da fala (afasia);
- paralisia de nervos cranianos.

Podem ocorrer sinais mais generalizados, a exemplo do coma e das convulsões. Embora exista a possibilidade de recuperação completa, são frequentes o dano intelectual, as sequelas neurológicas graves e a morte. A recidiva do AVC provoca danos maiores e aumenta a mortalidade.



O AVC ocorre em cerca de 10% das pessoas com doença falciforme.

Priapismo

Acontece em decorrência da vaso-oclusão, da redução da circulação sanguínea no pênis, causando ereção prolongada e dolorosa. É mais frequente nos adolescentes ou pré-adolescentes. Pode acontecer na forma de episódios de curta duração e recorrentes ou de episódios longos, com risco de impotência sexual.

Crise aplásica

Ocorre quando a medula óssea para de produzir eritrócitos. A aplasia medular transitória acontece principalmente entre crianças de 4 a 10 anos.

Úlceras de perna

Tem como causa a presença de vaso-oclusões crônicas ou hipóxia tissular, associada com traumatismos, seja por contusões ou picadas de insetos, entre outros fatores. Ocorrem geralmente no terço inferior da perna, sobre e ao redor do maléolo medial ou lateral e, em algumas ocasiões, sobre a tíbia ou o dorso do pé.

São extremamente dolorosas, de difícil tratamento e com alto índice de recorrência. As úlceras comprometem de maneira considerável a qualidade de vida das pessoas com doença falciforme, acarretando problemas emocionais, sociais e profissionais. Elas estão presentes em 8% a 10% das pessoas com doença falciforme, principalmente nos adolescentes e nos adultos jovens.

Osteonecrose ou necrose avascular

Resulta de infartos com isquemia em articulações e epífises de ossos longos. A cabeça do fêmur é o local mais comum de ocorrência, seguida de cabeça do úmero e joelho. É mais frequente no final da adolescência e nos adultos jovens.

Outros fatores que contribuem para o agravamento da morbidade e mortalidade na doença falciforme:

- condições sociais e econômicas desfavoráveis;
- dificuldade de acesso aos serviços de atenção básica em saúde;
- desconhecimento dos profissionais de saúde sobre a doença falciforme;
- racismo, que impede o desenvolvimento de ações para o cuidado das pessoas com doença falciforme;
- falta de atendimento adequado na gestação, de acordo com as normas da Rede Cegonha;
- falta do diagnóstico precoce, como está definido pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN);
- falta de comunicação e divulgação sobre a doença falciforme para a população;
- ausência de diagnóstico clínico e laboratorial;
- diagnóstico tardio.

Por fim, a tabela a seguir destaca o quadro clínico e as causas de óbito relacionadas a Doença Falciforme.

	Sintoma ou Sinal	Fase da vida		
		Bebê e Criança	Adolescente	Adulto
Principal quadro clínico	Maior risco de infecção	■		
	Dactilite Falciforme (Síndrome mão-pé)	■		
	Sequestro Esplênico	■		
	Síndrome Torácica Aguda (STA)		■	■
	Infecções		■	
	AVC		■	
	Degeneração crônica dos órgãos			■
	Crises Álgicas			■
	Úlceras de perna		■	■
Principais causas de óbito	SEPSE	■		
	Sequestro Esplênico	■		
	Síndrome Torácica Aguda (STA)	■	■	■
	Degeneração crônica dos órgãos			■

Manifestações clínicas na gestação e cuidados da gestante com doença falciforme

A doença falciforme não é impeditiva para gravidez, mas pode gerar riscos tanto para a gestante como para o feto e o recém-nascido.

Durante a gestação há piora da anemia, o aborto espontâneo ocorre com frequência e há maior incidência de placenta prévia e de descolamento prematuro de placenta.

A pré-eclâmpsia na gestante com doença falciforme é cerca de cinco vezes mais frequente, e pode contribuir para o parto pré-termo ou prematuro. As intercorrências podem ser graves e complicar a evolução da gravidez.

A ocorrência de crises de dor (crise algica), infecções (principalmente do trato urinário) e síndrome torácica aguda (STA) são condições de gravidade e complicam a gestação, podendo levar a óbito materno e fetal.

As equipes de profissionais de saúde devem ser capacitadas para o diagnóstico e o manejo adequado da gestante com doença falciforme, tanto no pré-natal quanto no parto e no puerpério.

O atendimento no pré-natal deve iniciar-se precocemente. O ideal é que ela seja acompanhada por equipe da atenção básica e simultaneamente atendida no pré-natal de alto risco e em serviço especializado de hematologia com suporte de medicina transfusional.

O trabalho conjunto e articulado dos diversos níveis da atenção à saúde pode contribuir para diminuir as complicações e reduzir a mortalidade materna e perinatal na gestante com doença falciforme.

Diagnóstico laboratorial

Nas hemoglobinopatias, os exames laboratoriais são utilizados para:

- Detecção de Hb S nos eritrócitos
- Genotipagem de Hb
- Determinante de haplótipos;
- Monitoração.

Esses tipos de técnicas laboratoriais estão apresentados na tabela a seguir.

TIPOS	TÉCNICAS	FINALIDADE
Detecção de Hb S nos eritrócitos	<ul style="list-style-type: none"> • Teste de falcização dos eritrócitos • Teste de solubilidade 	Avaliação qualitativa para determinar a presença ou ausência de Hb S nos eritrócitos.
Genotipagem de Hb	<ul style="list-style-type: none"> • Eletroforese de Hb em meio alcalino em acetato de celulose; • Eletroforese de Hb em meio ácido em agarose; • Isoeletrofocalização; • Cromatografia líquida de alta pressão (HPLC); • Dosagem de Hb fetal 	<p>Qualificação dos principais genótipos de doença falciforme.</p> <p>Dosagem de Hb fetal: auxilia no entendimento da evolução clínica.</p> <p>HPLC: diagnóstico pré-natal e neonatal de hemoglobinopatias.</p>
Determinantes de haplótipos	<ul style="list-style-type: none"> • Reação em cadeia da polimerase (PCR) 	<p>Diferenciação da Hb S de outras hemoglobinas variantes.</p> <p>Estabelecer associação entre haplótipos e diversidade clínica nos pacientes com doença falciforme.</p>
Monitoração	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Contagem de reticulócitos • Morfologia eritrocitária • Dosagens de ferritina • Bilirrubinas • Ácido úrico • Fosfatase alcalina • Desidrogenase láctica (LDH) • Metaemoglobina • Pesquisas intracelulares de corpos de Heinz • Pesquisa de Hb H e Hb fetal. 	<p>Avaliar qualitativa e quantitativamente os componentes celulares do sangue para monitoramento hematológico.</p> <p>Diagnóstico diferencial entre a doença falciforme e a interação Hb S/talassemia.</p>

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que países com alta prevalência da doença falciforme invistam em programas para detecção precoce, visando ao controle dos eventos agudos e à redução da mortalidade. É importante ressaltar o fato de que a maioria das pessoas acometidas pela doença falciforme vive em situação de vulnerabilidade.



Entende-se como vulnerabilidade uma condição de risco em que a pessoa se encontra. Trata-se de um conjunto de situações (mais ou menos problemáticas) que colocam o indivíduo numa condição de carente, necessitado, impossibilitado de responder com seus próprios recursos a dada demanda que vive e o afeta.

Atualmente, no Brasil, o diagnóstico da doença falciforme está inserido em duas estratégias do Ministério da Saúde: o **Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)** e a **Rede Cegonha**.

Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)

O exame conhecido como o **teste do pezinho** deve ser realizado na primeira semana de vida da criança, na unidade de saúde mais próxima de sua residência.



- Diagnóstico precoce;
- Tratamento;
- Acompanhamento das crianças diagnosticadas com doença falciforme;
- Oferta de informação e orientação genética;
- Oferta de aconselhamento genético.

Figura 11 - Objetivos do teste do pezinho relacionados à doença falciforme.

Rede Cegonha

Trata-se de uma estratégia que visa implementar uma rede de cuidados para assegurar às mulheres o direito ao planejamento reprodutivo e a atenção humanizada à gravidez, ao parto e ao puerpério, bem como garantir às crianças o direito ao nascimento seguro e ao crescimento e desenvolvimento saudáveis.

Em 2011 foi instituída a inclusão do diagnóstico da doença falciforme na rotina do pré-natal para todas as gestantes. Essa ação visa identificar gestantes com doença falciforme para assegurar o pré-natal de alto risco em ambulatório adequado e, desse modo, contribuir para a redução da morbimortalidade materna.



Jovens e adultos que não tiveram acesso à triagem neonatal podem realizar o diagnóstico por meio da técnica de eletroforese de hemoglobina. Esse exame está disponibilizado nos serviços de saúde pública.

Doença falciforme nos Níveis de Atenção à Saúde

O Ministério da Saúde estabeleceu as Redes de Atenção à Saúde (RAS) como estratégia para ordenar ações e serviços de saúde, articulando os diversos níveis da atenção, buscando o cuidado integral, de qualidade e humanizado.



As Redes de Atenção à Saúde são arranjos organizativos de ações e serviços de saúde (de diferentes densidades tecnológicas) que, integradas por meio de sistemas de apoio técnico, logístico e de gestão, buscam garantir a integralidade do cuidado (Ministério da Saúde, 2010 – Portaria n.º 4.279, de 30 de dezembro de 2010).

A doença falciforme passou a ter visibilidade a partir da implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) e pela mobilização da sociedade civil organizada em torno das reivindicações do movimento de mulheres e homens negros do país.

Em 2005 foram incluídas no âmbito do SUS, por meio da Portaria MS/GM n.º 1.391, as diretrizes para a política de atenção integral às pessoas com doença falciforme. Assim, passaram a ser desenvolvidas ações de:

- capacitação dos trabalhadores do SUS;
- informação e estruturação de serviços;
- elaboração de protocolos para concretizar essa atenção integral.

Ainda hoje essas diretrizes buscam mudar a lógica de atenção prestada anteriormente às pessoas com doença falciforme, uma vez que o atendimento era concentrado nos centros de atenção hematológica, sem acesso garantido aos programas de prevenção e promoção da saúde, disponibilizados na atenção primária.

A dificuldade de acesso e o excesso de fragmentação no cuidado provocam a descontinuidade da assistência, a perda de vínculo com o profissional de saúde, possibilitando consequências desfavoráveis ao tratamento, bem como a baixa adesão das pessoas com doença falciforme.

O impacto comprovado da atenção em unidades de saúde mais próximas ao local de moradia proporciona estabelecimento do vínculo entre o usuário e a equipe de saúde, promovendo uma abordagem mais integral. Essa nova lógica da atenção tem refletido na redução da morbimortalidade e no aumento da expectativa de vida para as pessoas com doença falciforme.

Com a implantação das Redes de Atenção à Saúde pretende-se equacionar, para as pessoas com doença falciforme, a atenção integral à saúde. O objetivo é garantir o atendimento descentralizado, desde o diagnóstico, a assistência com equipe multiprofissional e multidisciplinar, educação em saúde com enfoque no autocuidado e o acesso à atenção especializada e alta complexidade, tendo a atenção primária como a ordenadora dos fluxos dos usuários por todos os níveis da RAS.



Atenção à doença falciforme nas Redes de Atenção à Saúde.

Atenção primária

A assistência na atenção primária é iniciada com o diagnóstico precoce por meio da triagem neonatal, que vincula a criança à Unidade Básica de Saúde (UBS) e a encaminha a um serviço de referência hematológica da região.

O acompanhamento e o atendimento de referência e contrarreferência estão estabelecidos no Manual de Educação em Saúde, volume 2, Linha de Cuidado em Doença Falciforme, do Ministério da Saúde.



Para conhecer melhor a Linha de Cuidado em Doença Falciforme, do Ministério da Saúde, leia da página 17 até a 19 do **Manual de Educação em Saúde**. O manual está disponível na seção **Recursos**, na tela do curso de Doença Falciforme, no site www.telelab.aids.gov.br

O acompanhamento pela equipe de saúde da família, quando houver, ou por médicos generalistas e demais profissionais da saúde, deve priorizar as ações de prevenção dos riscos gerados pela doença e promoção da saúde, como:

- o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento;
- as orientações para o aleitamento materno;
- os cuidados de higiene;
- a saúde bucal;
- a educação para o autocuidado.

Os cuidados específicos para a doença estão descritos no Manual de Educação em Saúde, volume 1, Autocuidado na Doença Falciforme.



Para obter informações sobre Autocuidado na Doença Falciforme, leia o **Manual de Educação em Saúde**. O manual está disponível na seção **Recursos**, na tela do curso de Doença Falciforme, no site www.telelab.aids.gov.br

Estão preconizados para o atendimento na atenção primária os exames complementares, as imunizações básicas e especiais, assim como a prescrição e a dispensação de medicamentos, quando indicados, como analgésicos, anti-inflamatórios, ácido fólico e penicilina. No caso das pessoas que tiveram diagnóstico tardio (ou seja, não foram diagnosticadas na triagem neonatal), a atenção primária deve ofertar o diagnóstico por meio do exame eletroforese de hemoglobina. Confirmado o diagnóstico, a pessoa deverá ser vinculada à UBS, que iniciará os cuidados preconizados e encaminhará ao serviço de referência hematológica da região.



Eletroforese de hemoglobina deve ser realizada na rotina do pré-natal de todas as gestantes

As pessoas diagnosticadas com o traço falciforme deverão receber na UBS, por profissionais qualificados, as informações e orientações sobre sua condição genética.

Atribuições da equipe profissional na atenção primária

- Realizar o teste do pezinho em 100% dos recém-nascidos na área de abrangência da unidade.
- Mapear as pessoas com doença falciforme na área de abrangência.
- Captar precocemente as gestantes para o pré-natal.
- Realizar eletroforese de hemoglobina em 100% das gestantes.
- Promover e participar de ações de educação em saúde para o autocuidado.
- Inserir a pessoa com doença falciforme nos diversos programas desenvolvidos na Unidade Básica de Saúde.
- Manter atualizado o conhecimento sobre a fisiopatologia da doença falciforme, os aspectos clínicos, bem como a caracterização socioeconômica e cultural da população acometida.

Atenção especializada

Diante das diferentes realidades regionais do Brasil e da diversidade da incidência da doença falciforme nos estados, a atenção especializada pode ocorrer em ambulatório de atenção especializada com médico hematologista ou em serviço da hemorrede – hemocentros. A hemorrede tem um papel importante nesse contexto, já que as pessoas com doença falciforme podem necessitar com frequência de tratamentos hemoterápicos.

As pessoas com doença falciforme devem ser acompanhadas regularmente pelo serviço de referência hematológica de sua região ou cidade. Todos os estados do Brasil contam com pelo menos um serviço especializado para essa finalidade em hemocentros, hospitais gerais e (ou) hospitais universitários.

Estão preconizados neste nível de assistência:

- a dispensação do medicamento hidroxiureia (a partir dos 3 anos de idade);
- a realização do exame doppler transcraniano (indicado para pessoas de 3 a 17 anos);
- a quelação oral de ferro;
- a integração a uma rede de medicina transfusional

Atribuições da equipe profissional na atenção especializada

- Receber as pessoas diagnosticadas da atenção básica e outros serviços;
- Possuir médico hematologista e equipe multiprofissional qualificada na atenção especializada em doença falciforme;
- Manter articulação permanente com o centro de referência para procedimentos de maior complexidade, principalmente para a atenção hemoterápica;
- Manter cadastro atualizado de todas as pessoas diagnosticadas com a doença falciforme na sua área de ação.
- Prestar apoio matricial às equipes de atenção básica, à rede de urgência e emergência e à de atenção às gestantes e ao parto de mulheres com doença falciforme;
- Orientar as pessoas com relação ao retorno à atenção básica e/ou ao acompanhamento nesse nível de atenção, como parte integrante dos cuidados;
- Diagnosticar os casos com indicação para procedimento cirúrgico, em função de complicações decorrentes de quadro evolutivo da doença falciforme ou de outros fatores de risco, e encaminhar a demanda, conforme pactuação local;
- Realizar o encaminhamento das pessoas com complicações agudas ou não decorrentes da doença falciforme a outros serviços e/ou demais especialidades, de acordo com a necessidade;
- Estimular a inclusão social dessas pessoas, considerando as suas necessidades como cidadãos, no âmbito do trabalho, da educação e do desenvolvimento social.

Para uma eficaz assistência de média e alta complexidade, são necessárias a integração, a organização e a regulação, na rede mais específica e especializada de apoio diagnóstico, dos exames laboratoriais de maior complexidade e exames de imagem de maior tecnologia, como a tomografia e a ressonância magnética.



É fundamental a capacitação dos trabalhadores para prestar uma assistência de qualidade às pessoas com doença falciforme nos eventos agudos.

Atenção nas urgências e emergências

Neste nível ocorrem os atendimentos às intercorrências clínicas de urgências e de emergências. Os eventos agudos necessitam de atendimento qualificado, determinante à sobrevivência e para evitar sequelas graves e invalidantes que vão interferir na qualidade de vida da pessoa com doença falciforme.

Esses serviços devem ter seus profissionais capacitados para o acolhimento às pessoas com a doença, que muitas vezes deixam de receber cuidados disponíveis pela falta de conhecimento dos profissionais no manejo da doença, a falta de sensibilidade para acolher essa pessoa num momento de vulnerabilidade e pela falta de integração com os centros de referência.

Atribuições da equipe profissional nas urgências e emergências

- Implantar Protocolo de Acolhimento com Classificação de Risco no serviço de urgência/emergência.
- Mapear a rede de urgência/emergência referenciada para as pessoas com doença falciforme.
- Prestar assistência ao evento agudo em ambiente adequado, até o encaminhamento dos indivíduos a outros serviços, quando necessário.
- Estabelecer comunicação com o centro de referência onde a pessoa é acompanhada.

A despeito do acometimento sistêmico da doença, em geral o atendimento da pessoa com doença falciforme não exige condutas ou procedimentos complexos e onerosos. Por isso, a capacitação de trabalhadores do SUS é a principal ação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF).

Os cuidados profiláticos adequados e a implantação do autocuidado na atenção primária – seja no lar, na escola e, principalmente, nas unidades básicas de saúde – vão determinar o prognóstico em face da ocorrência de eventos agudos.

Rede hospitalar

As intercorrências que tenham indicação de internação deverão seguir as normas da regulação.

Do mesmo modo, precisam ser estabelecidos os mecanismos de apoio especializado do serviço de referência hematológica na ausência de especialista em doença falciforme no serviço hospitalar.

Atribuições da equipe profissional na rede hospitalar

- Prestar assistência de acordo com o protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, no Manual de Eventos Agudos em Doença Falciforme (Brasil, 2009);
- Manter as informações atualizadas sobre as causas e os procedimentos realizados, duração da internação e data da alta;
- Acompanhar, quando não houver médico hematologista no serviço hospitalar, o tratamento de acordo com a indicação da Atenção Especializada, para tratamento clínico ou cirúrgico das complicações;
- Notificar no Sistema de Informação Ambulatorial e Hospitalar (SIAH), sempre que a DF (CID-57.1) for a doença de base;
- Orientar, no formulário de alta, o retorno do usuário à assistência na UBS e/ou à Atenção Especializada, de acordo com a organização da rede de saúde local.

As ocorrências de internação são diretamente proporcionais à qualidade da assistência prestada. Uma família ou uma pessoa orientada para o autocuidado, com acompanhamento garantido na UBS e na atenção especializada terão suas intercorrências atendidas a tempo, assim como identificadas as indicações de internação hospitalar.

Para que os cuidados preconizados em todos os níveis de atenção às pessoas com a doença tenham impacto positivo, é necessário ainda, disponibilizar apoio diagnóstico e terapêutico, exames complementares, e assistência farmacêutica, e demais tratamentos necessários às pessoas com a doença, de acordo com as diretrizes clínicas nacionais e com as pactuações estabelecidas localmente.

Referências

ACCIOLY, Jessé. Anemia falciforme. (apresentação de um caso com infantilismo). **Arquivos da Universidade da Bahia**, v. 1, p. 169-198, 1947.

ALLISON, AC (1954). "Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection". **British Medical Journal** 1 (4857): 290–294. doi:10.1136/bmj.1.4857.290. PMC 2093356. PMID 13115700.

BRASIL. **Doença falciforme: condutas básicas para tratamento**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada, 2012. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BRASIL. **Manual de educação em saúde: autocuidado na doença falciforme**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada, 2008.

BRASIL. **Diretrizes gerais e operacionais da Rede Cegonha**. Brasília: Ministério da Saúde, Portal da Saúde, Rede Cegonha, 2013. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=37082>.

BRASIL. **Manual de Eventos Agudos em Doença Falciforme**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. 2009.

BRASIL. **Manual de Educação em Saúde: Linha de Cuidado em Doença Falciforme**. vol 2. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. 2009

BRASIL. **Manual de Acompanhamento da Gestante com Doença Falciforme**. Belo Horizonte: Ministério da Saúde, Faculdade de Medicina, UFMG. 2009 (disponível em: http://www.cehmob.org.br/wp-content/uploads/2014/08/manual_gestante.pdf).

CANÇADO, D. R.; JESUS, A. J. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 29, n. 3. São Paulo, jul./set. 2007, p. 204-206.

CAVALCANTI, Juliana Manzoni. **Doença, Sangue e Raça: O caso da anemia falciforme no Brasil, 1933-1949**. 2007. 147 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em História das Ciências, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2007.

CORDEIRO, R. C. **Práticas de discriminação racial e de gênero na atenção à saúde de mulheres negras com anemia falciforme**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Salvador: Escola de Enfermagem da UFBA, 2007.

FERRAZ, Maria Helena C; MURAO, Mitiko. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 29, n. 3. São Paulo, jul./set. 2007, p. 218-222.

HERRICK, James Bryan. Peculiar, elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Archives of Internal Medicine**, v. 5, p. 517-521, 1910.

IVO, Maria Lúcia (org.). **Hematologia**: um olhar sobre a doença falciforme. Campo Grande: UFMS, 2013.

JOBIM, José Martins da Cruz. Discurso sobre as moléstias que mais afligem a classe pobre do Rio de Janeiro. **Revista Médica Brasileira**, n. 6, pp. 292-360, 1841.

Kan YW, Dozy AM. Polymorphism of DNA sequence adjacent to human beta-globin structural gene: relationship to sickle mutation. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1978 Nov;75(11):5631–5635.

KAMPMEIER, Otto F. Victor Emanuel Emmel. **The Anatomical Record**, v. 42, n. 2, p.75-90, abr. 1929.

LAMARKA, G.; VETTORE, M. A nova composição racial brasileira segundo o Censo 2010. **Determinantes Sociais da Saúde: portal e observatório sobre iniquidades em saúde**, 21 jan. 2012. Disponível em: <<http://dssbr.org/site/2012/01/a-nova-composicao-racial-brasileira-segundo-o-censo-2010/>>. Acesso em: 14 maio 2015.

MASON, Verne. R. Sickle Cell Anemia. In: DOWNEY, M. **Handbook of Hematology**. New York: Paul B. Hoeber, 1938, p. 2331-2347

NAOUM, Paulo César; NAOUM, Flávio Augusto. **Doença das células falciforme**. São Paulo: Sarvier, 2004.

NEEL, James V. The inheritance of sickle cell anemia. **Science**, v. 110, p. 64-66, 1949.

OLIVEIRA, F. **Saúde da população negra no Brasil**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde, 2001.

PAULING, Linus et. al. Sickle cell anemia, a molecular disease. **Science**, v. 110, p. 543-548, 1949.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A.; PAIVA-SILVA, R. B. A portaria n.º 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. **Cad. Saúde Pública**. v. 19, n. 4, 2003, p. 1195-1199.

SILVA, Roberto B. de Paiva et al. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. **Rev. de Saúde Pública**. v. 27, n. 1. São Paulo, fev. 1993.

ZAGO, M. A. Anemia falciforme e doenças falciformes. In: HAMANN, E. M.; TAUIL, P. L. (orgs.). **Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afrodescendente**. Brasília: UnB, 2000.

2007. Doença, Sangue e Raça: o caso da anemia falciforme no Brasil, 1933-1949. Revista de Antropologia, São Paulo, USP, 2010, v. 53 n° 1.- 315 - **Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em História das Ciências**, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

ATÉ BREVE!

Parabéns por toda a sua dedicação.

Certamente os conteúdos estudados virão contribuir de alguma forma para o seu sucesso profissional, pessoal e sobretudo para a melhoria da assistência prestada à saúde das pessoas com Doença Falciforme no Sistema Único de Saúde - SUS do Brasil.

Agora, aproveite esta oportunidade para se informar a respeito dos demais cursos disponibilizados pelo **TELELAB** no endereço eletrônico **telelab.aids.gov.br**.