



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CAMPUS DE ARARAQUARA



**DETECÇÃO DE INDIVÍDUOS PORTADORES E  
CAPACITAÇÃO DE PROFISSIONAIS EM CUIDADOS  
BÁSICOS NA ANEMIA FALCIFORME.**

STEFANIA VESPOLI

ARARAQUARA

2011

STEFANIA VESPOLI

**DETECÇÃO DE INDIVÍDUOS PORTADORES E  
CAPACITAÇÃO DE PROFISSIONAIS EM CUIDADOS  
BÁSICOS NA ANEMIA FALCIFORME.**

Monografia apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como requisito para obtenção do grau de Farmacêutico-Bioquímico.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos

ARARAQUARA

2011

## Epígrafe

*“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim como em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive.”*

Ricardo Reis (Fernando Pessoa)

## Dedicatória

*“Escute seu pai, pois você lhe deve a vida. O pai que tem um filho correto e sábio ficará muito feliz e se orgulhará dele. Faça com que seu pai se alegre por sua causa; dê à sua mãe esse prazer.”*

Provérbios 22: 22-25

**Este trabalho é dedicado aos meus pais, Denise e Michele, por quem tenho profunda admiração.**

## **Agradecimentos**

A Deus, que sempre me acolheu e confortou nos momentos difíceis.

Aos meus amados pais, Denise e Michele, que me deram a vida, acreditaram em mim e muitas vezes abriram mão de seus sonhos para realizarem os meus.

Ao meu irmão, Rodolpho, que me auxiliou em todos os problemas técnicos que surgiram ao longo da realização deste trabalho.

À minha colega de vida, amiga, “prima” e *soul sister*, Marcelí, que esteve comigo em **cada minuto** deste longo percurso, deixando os meus dias sempre mais iluminados.

À minha querida madraستا, Maria José, que sempre zelou pela minha saúde e felicidade.

Ao Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos (UNESP – ARARAQUARA), por tornar este projeto realidade e contribuir de maneira inestimável para o meu desenvolvimento profissional.

A toda equipe do Núcleo de Atenção Farmacêutica da UNESP (NAF), pelo companheirismo, por todo conhecimento adquirido e compartilhado, e pela oportunidade de trabalhar com pessoas com vontade de fazer a diferença.

À minha amiga do coração, Talita, pelo apoio, carinho, paciência e ajuda nos momentos de desespero.

À minha mais nova amiga, Mirela, por deixar esta difícil etapa da minha vida mais tranquila e divertida.

Ao meu amigo, Latino, que se prontificou a ajudar no que fosse necessário.

A todos que cruzaram meu caminho e de alguma forma contribuíram para o meu crescimento e para a realização deste trabalho.

## SUMÁRIO

RESUMO.....	III
LISTA DE FIGURAS.....	V
LISTA DE TABELAS.....	VI
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	VII
1. Introdução.....	1
1.1. Histórico.....	1
1.2. Doenças Triadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal.....	3
1.2.1. Fenilcetonúria.....	3
1.2.2. Hipotireoidismo Congênito.....	5
1.2.3. Doenças Falciformes e demais Hemoglobinopatias.....	6
a) variantes estruturais.....	7
a.1) Anemia Falciforme (hemoglobina S ( $\alpha_2\beta_2^{6val}$ )).....	7
a.2) Hemoglobina C ( $\alpha_2\beta_2^{6lis}$ ).....	10
b) talassemias.....	11
b.1) $\alpha$ -talassemias.....	11
b.2) $\beta$ -talassemias.....	12
c) Persistência hereditária da hemoglobina fetal (PHHF).....	14
1.2.4. Fibrose Cística.....	14
1.3) Etapas.....	16
1.4) Importância e benefícios.....	18
2. Objetivos.....	20
2.1.) Objetivo geral.....	20
2.2.) Objetivos específicos.....	20

<b>3. Metodologia</b> .....	<b>21</b>
<b>4. Resultados</b> .....	<b>25</b>
<b>5. Discussão</b> .....	<b>32</b>
<b>6. Conclusões e perspectivas</b> .....	<b>39</b>
<b>7. Referências bibliográficas</b> .....	<b>40</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>47</b>

## RESUMO

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), popularmente conhecido como “Teste do Pezinho”, é responsável pelo rastreamento das seguintes doenças nos recém-nascidos brasileiros: Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Doenças Falciformes e demais Hemoglobinopatias, e Fibrose Cística.

Seu objetivo é o diagnóstico precoce dessas doenças congênitas em fase assintomática, buscando prevenir o aparecimento de sequelas neurológicas e outras complicações por meio do acompanhamento e tratamento adequados.

O PNTN, além de realizar o diagnóstico pré-clínico de doenças que constituem problemas de saúde pública, gera informações que podem ser usadas em estudos epidemiológicos fundamentais para o planejamento de programas de saúde.

Para que esse sistema seja completo, no entanto, é necessário haver o treinamento dos profissionais da saúde envolvidos no assunto, bem como a implantação de atividades educativas para estes e para o público em geral.

Neste contexto, este estudo retrospectivo propõe investigar a relação de resultados alterados das doenças detectadas pelo PNTN entre os meses de abril e dezembro de 2009 e janeiro e dezembro de 2010 no município de Araraquara, verificar se as primeiras coletas de sangue estão sendo feitas segundo as recomendações do Ministério da Saúde e capacitar agentes comunitários da saúde nesse assunto.

Foram analisados 4.116 resultados. Não houve diferença significativa entre as prevalências obtidas em 2009 e 2010, ou seja, as frequências das patologias estudadas se mantiveram praticamente constantes ao longo dos dois períodos.

3 (três) neonatos tiveram resultados alterados para Fenilcetonúria, (1: 1.371), 16 (dezesesseis) foram reconvocados para exames confirmatórios para Hipotireoidismo Congênito (1: 253), 73 (setenta e três) apresentaram traço falciforme (1: 51), 22 possuíam traço C (1: 169), 25 tinham Hb Bart's (1: 169), 1 (um) possuía Hb H (1: 3.734), 17 (dezesete) tiveram resultado alterado para Fibrose Cística (1: 127), 6 (seis) apresentavam mais de uma hemoglobinopatia (1: 622) e 2 (dois) possuíam hemoglobinopatia e uma ou mais doenças metabólicas, simultaneamente (1: 1.867). Em geral, as prevalências encontradas neste estudo mostraram-se superiores às observadas em estudos semelhantes realizados em outras regiões do país.

2.366 fichas de resultados foram utilizadas para analisar o tempo decorrido entre o nascimento e a primeira coleta. 10 (dez) neonatos (0,42%) tiveram as primeiras amostras coletadas precocemente, menos da metade (1.080 ou 45,65%) realizaram o teste dentro do período ideal, 1.254 (53,00%) fizeram a coleta após o período recomendado e 22 (vinte e duas) crianças (0,93%) já eram consideradas tardias no momento da primeira coleta.

Todas as medidas de tendência central empregadas para avaliar esses dados mostraram que as primeiras coletas feitas em Araraquara não estão sendo executadas segundo as recomendações do Ministério da Saúde.

A capacitação, realizada com agentes comunitários de saúde de Araraquara buscando conscientizá-los sobre a importância do PNTN, apresentou bons resultados. Os participantes obtiveram desempenho significativamente maior no questionário aplicado após a capacitação.

O conhecimento adquirido por eles poderá ser repassado para as famílias de suas comunidades, contribuindo para a melhora das etapas iniciais da Triagem Neonatal no município.

**LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1:** Intervalo de tempo decorrido entre o nascimento e a primeira coleta de sangue, em dias (frequência absoluta). Araraquara, 2010.....**29**

**Figura 2:** Intervalo de tempo decorrido entre o nascimento e a primeira coleta de sangue, em dias (frequência relativa). Araraquara, 2010.....**29**

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1:</b> Números totais e proporções de exames alterados segundo a doença e o ano. Araraquara, 2009 e 2010.....	<b>26</b>
<b>Tabela 2:</b> Incidência das doenças detectadas pelo PNTN nos recém-nascidos de Araraquara no período de abril de 2009 a dezembro de 2010.....	<b>27</b>
<b>Tabela 3:</b> Pontuação referente à questão 4: “Para quê serve o Teste do Pezinho?” .....	<b>30</b>
<b>Tabela 4:</b> Pontuação referente à questão 7: “Um casal apresenta traço, eles pretendem ter filhos. Como você orientaria?”.....	<b>31</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- Anemia Falciforme (AF)
- Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE-SP)
- Coenzima tetraidrobiopterina (BH4)
- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)
- Fenilalanina-hidroxilase (PAH)
- Fenilcetonúria (PKU)
- Fibrose Cística (FC)
- Hemoglobina Bart's (Hb Bart's)
- Hemoglobina C (Hb C)
- Hemoglobina H (Hb H)
- Hemoglobina S (Hb S)
- Hiperfinelalaninemia persistente (HPAP)
- Hipotireoidismo Congênito (HC)
- Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas (LHGH)
- Minas Gerais (MG)
- Organização Mundial da Saúde (OMS)
- Persistência Hereditária de Hemoglobina Fetal (PHHF)
- Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)
- Quociente de Inteligência (QI)
- Recém-nascido (RN)
- Rio Grande do Sul (RS)
- Sistema Nervoso Central (SNC)

- Sistema Único de Saúde (SUS)
- Thyroid Stimulating Hormone Neonatal (NTSH)
- Thyroid Stimulating Hormone (TSH)
- Triagem Neonatal (TN)
- Tripsina Imunorreativa (IRT)

## 1. Introdução

### 1.1. Histórico

A palavra triagem tem sua origem na língua francesa e significa separação, seleção ou escolha (LEÃO; AGUIAR, 2008). Em Saúde Pública, a aplicação desse conceito em uma população com idade entre zero e trinta dias é denominada Triagem Neonatal (TN) e detecta indivíduos com grande probabilidade de possuírem algumas patologias (BRASIL, 2003).

As primeiras iniciativas mundiais de TN ocorreram no final da década de 1950 com os estudos do biólogo americano Robert Guthrie. Este desenvolveu uma metodologia capaz de detectar precocemente erros inatos do metabolismo, especialmente a Fenilcetonúria, que acabavam por provocar o aparecimento de retardo mental em crianças. O método desenvolvido pelo pesquisador consistia na inibição do crescimento da bactéria *Bacillus subtilis*, possibilitando analisar níveis do aminoácido fenilalanina acima do normal em amostras de sangue seco coletadas de recém-nascidos (RN). O diagnóstico da Fenilcetonúria em fase assintomática previne o surgimento de danos neurológicos (BRASIL, 2003; FERREIRA; SANTOS; PASSONI, 2009).

Em 1968, a Organização Mundial da Saúde (OMS) discutiu a importância da implantação de programas de TN por meio da publicação de um documento desenvolvido por James Wilson e Gunnar Jungner (LEÃO; AGUIAR, 2008). Este documento propõe diversos critérios a serem seguidos para a realização de programas de triagem, sendo eles: (1) a anormalidade a ser triada deve se tratar de um importante problema de saúde; (2) a história natural da doença precisa ser bem compreendida; (3) deve existir um estágio pré-sintomático identificável; (4) deve

haver um tratamento aceitável pelos pacientes; (5) deve possibilitar a realização de testes seletivos e específicos; (6) o diagnóstico e tratamento da condição detectada devem ser economicamente viáveis; (7) os pacientes devem se beneficiar com o tratamento iniciado antes do aparecimento dos sintomas clínicos; (8) deve ser disponibilizado um programa de acompanhamento adequado para cada doença triada (WILSON; JUNGNER, 1968).

Embora os programas de TN tenham começado na década de 1960 em diversos países, no Brasil, somente em 1976, graças à iniciativa da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais da cidade de São Paulo (APAE-SP) ocorreram as primeiras triagens para Fenilcetonúria (SOUZA; SCHWARTS; GIUGLIANI, 2002), e, a partir de 1980 incluiu-se a detecção do Hipotireoidismo Congênito (BRASIL, 2003).

Na década de 1980, alguns estados brasileiros, como São Paulo e Paraná, já contavam com o apoio legal para a realização dos programas de TN, mas foi em 1990, com a publicação da Lei Federal n.º 8.069 (Estatuto da Criança e do Adolescente) que os testes feitos em recém-nascidos passaram a ser obrigatórios em todo país (BRASIL, 2003). Esse caráter obrigatório dos exames foi reafirmado em 1992 pelo Ministério da Saúde com a publicação da portaria nº 22, de 15 de janeiro, que incorporou a TN ao Sistema Único de Saúde (SUS) e definiu a Fenilcetonúria e o Hipotireoidismo Congênito como as primeiras condições a serem detectadas precocemente (BRASIL, 1992 e 2003).

Apesar das medidas legais até então adotadas, observavam-se falhas na cobertura e falta de um sistema de controle de qualidade que melhorasse o processo (SOUZA; SCHWARTS; GIUGLIANI, 2002), levando o Ministério da Saúde a instituir em 2001, no âmbito do SUS, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), popularmente conhecido como “Teste do Pezinho”, que objetiva, além de

alcançar cobertura de 100% dos nascidos vivos e do diagnóstico antes do aparecimento das manifestações clínicas, disponibilizar para a população o acompanhamento e tratamento adequados de todas as doenças triadas (BRASIL, 2001).

O PNTN aumentou o número de condições detectadas e se comprometeu a triar quatro importantes grupos de doenças, de acordo com a fase de implantação que se encontra cada estado. São elas: Fenilcetonúria; Hipotireoidismo Congênito (fase I); Doenças Falciformes e demais hemoglobinopatias (fase II); e Fibrose Cística (fase III) (BRASIL, 2001). Os exames realizados para as alterações citadas acima são gratuitos e disponibilizados pelo sistema público de saúde; constituem um direito do recém-nascido brasileiro. Os pais têm ainda a opção de realizar testes para Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, Galactosemia, Leucinose, Deficiência da Biotinidase, Hiperplasia Adrenal Congênita, Toxoplasmose Congênita e muitas outras doenças inatas em laboratórios privados caso queiram uma avaliação mais completa (SOUZA; SCHWARTS; GIUGLIANI, 2002; APAE-SP, 2011).

## **1.2. Doenças triadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal**

### **1.2.1. Fenilcetonúria**

A Fenilcetonúria (PKU), um tipo de hiperfenilalaninemia (aumento da concentração do aminoácido fenilalanina no sangue), trata-se de uma doença autossômica recessiva resultante de uma deficiência da atividade do sistema de hidroxilação hepática que converte a fenilalanina em tirosina (VILARINHO et al., 2006; MIRA; MARQUEZ, 2000; FERREIRA; SANTOS; PASSONI, 2009).

A principal causa dessa anormalidade é a atividade deficiente da enzima fenilalanina-hidroxilase (PAH) (98% dos casos diagnosticados), porém defeitos na

síntese e redução da coenzima tetrahydrobiopterina (BH4) também podem constituir a origem do problema (VILARINHO et al., 2006).

O acúmulo da fenilalanina no plasma pode ser classificado em dois tipos: a PKU clássica, com nível de fenilalanina superior a 10,0 mg/dL, e a hiperfenilalaninemia persistente (HPAP), com concentração plasmática de fenilalanina acima de 4,0 mg/dL (BRANDALIZE; CZERESNIA, 2004).

Tal aumento dos níveis sanguíneos de fenilalanina possibilita sua passagem para o Sistema Nervoso Central (SNC), causando prejuízos na síntese de proteínas cerebrais e mielinização de axônios, bem como problemas na formação de serotonina. Os efeitos tóxicos da fenilalanina no SNC podem levar à deficiência mental, danos motores, déficit de altura, problemas de comportamento, crises epiléticas e anormalidades eletroencefalográficas (BRANDALIZE; CZERESNIA, 2004). O paciente afetado pode apresentar odor característico na pele, cabelos e urina decorrente do acúmulo de fenilacetato (FERREIRA; SANTOS; PASSONI, 2009).

O diagnóstico precoce desta moléstia é, portanto, essencial para a prevenção do aparecimento do retardo mental e problemas no desenvolvimento psicomotor dos pacientes portadores (FERREIRA; SANTOS; PASSONI, 2009).

O tratamento é feito pela retirada de alimentos ricos em fenilalanina da dieta do fenilcetonúrico e deve ser iniciado no primeiro mês de vida (MONTEIRO; CÂNDIDO, 2006). A ingestão de elevadas concentrações de fenilalanina pode prejudicar o desenvolvimento intelectual, causando perda de quociente de inteligência (QI), ansiedade, distúrbios de personalidade, dificuldade de aprendizado etc. Deve haver, portanto, um controle do consumo de alimentos com alto teor de fenilalanina por um longo período, geralmente até a fase adulta (MIRA; MARQUEZ, 2000), sendo que

alguns autores acreditam que essa restrição deve ser mantida por toda a vida do paciente, pois há indícios de que, mesmo após o completo desenvolvimento intelectual, o alto teor de fenilalanina no plasma pode trazer prejuízo às funções cognitivas (MONTEIRO; CÂNDIDO, 2006).

Por outro lado, estudos mostram que as crianças que conseguem seguir de maneira rigorosa a dietoterapia apresentam funções neuropsicológicas normais, maior estabilidade emocional, possuem mais energia e melhor desenvolvimento intelectual do que aquelas que não conseguem manter o nível plasmático de fenilalanina dentro do recomendado (MIRA; MARQUEZ, 2000).

De acordo com Carvalho (2003) a prevalência da Fenilcetonúria no Brasil em 2002 era de 1: 24.780; um estudo mais recente realizado por Magalhães et al. (2009) em diversas cidades do estado de São Paulo detectou prevalência de 1: 19.409.

### **1.2.2. Hipotireoidismo Congênito**

O Hipotireoidismo Congênito (HC) é um distúrbio metabólico que ocorre devido a problemas na produção dos hormônios tireoidianos, fundamentais para o desenvolvimento cerebral (WARD et al., 1998). A deficiência desses hormônios em período crítico do desenvolvimento da criança leva a danos que prejudicam a coordenação motora e a audição, gerando problemas no sistema vestibular, problemas de linguagem, de orientação visual espacial, de rendimento escolar, podendo, além de afetar o crescimento, chegar ao retardo mental irreversível (RAMALHO; VALIDO; AGUIAR-OLIVEIRA, 2000).

Diversas causas podem gerar o HC, algumas delas são: deficiência em iodo, disgenesia tireoidiana (desenvolvimento imperfeito da tireóide que inclui aplasia, hipoplasia e ectopia), dishormonogênese (doença autossômica recessiva

caracterizada por defeitos em proteínas relacionadas com a produção de hormônios tireoidianos), distúrbios hipotálamo-hipofisários e resistência ao TSH (do inglês, *thyroid stimulating hormone*) (SBEM, 2005; PERONE, D. et al, 2004).

Muito raramente os indivíduos portadores dessa alteração apresentam sinais clínicos logo após o nascimento, pois o hormônio T4 materno atravessa a barreira placentária e protege o bebê alterado dos efeitos prejudiciais da ausência dessa substância no período pré-natal. Por isso, a única maneira de prevenir o aparecimento de sequelas neurológicas nessas crianças é realizando a detecção precoce do HC já na primeira semana de vida (no estado de São Paulo, o PNTN utiliza a dosagem de TSH neonatal como teste inicial) e iniciando o tratamento pela administração de levo-tiroxina sódica (L-T4) o mais cedo possível, sendo necessária supervisão médica frequente durante os três primeiros anos de vida (SBEM, 2005).

O Hipotireoidismo Congênito é uma doença bastante freqüente. Um estudo relativamente recente detectou prevalência de 1:2595 no estado de São Paulo (MAGALHÃES, 2009).

### **1.2.3. Doenças Falciformes e demais Hemoglobinopatias**

A molécula de hemoglobina é responsável por transportar oxigênio no interior das hemácias. É formada por quatro subunidades protéicas iguais duas a duas. Cada subunidade é formada por uma cadeia polipeptídica, denominada globina, e o heme, um grupo prostético que contém ferro e se combina com o oxigênio para poder transportá-lo pela corrente sanguínea até os tecidos (BORGES-OSÓRIO; ROBISONSON, 2001; NUSSBAUM; McINNES; WILLARD, 2002).

Indivíduos adultos normais possuem em seus eritrócitos moléculas de hemoglobina formadas por duas cadeias  $\alpha$  e duas cadeias  $\beta$  (hemoglobina A ou Hb A:  $\alpha_2\beta_2$ ). Essas cadeias de polipeptídios são muito parecidas e ajustam-se de

maneira a formar um tetrâmero globular (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001; NUSSBAUM; McINNES; WILLARD, 2002).

As hemoglobinopatias são doenças muito comuns no mundo todo e causam morbidade significativa. Existem por volta de 600 variantes já descritas na literatura, embora a maioria delas não cause manifestações clínicas e alterações hematológicas muito relevantes.

Essas variantes podem ser divididas em três categorias principais:

**a) variantes estruturais:** resultado de mutações que ocasionam a produção de globinas com estruturas anormais sem afetar sua taxa de síntese.

**a.1) Anemia Falciforme (hemoglobina S ( $\alpha_2\beta_2^{6val}$ ))**

A hemoglobina S (Hb S) é resultado de uma modificação na posição 6 da cadeia  $\beta$  da globina, onde há troca de um ácido glutâmico por uma valina. Quando há homozigose dessa mutação o indivíduo é portador de Anemia Falciforme (AF), uma doença hemolítica autossômica recessiva caracterizada pelo formato anormal de foice que as hemácias dos afetados conseguem adquirir (NUSSBAUM; McINNES; WILLARD, 2002).

Essa mutação é capaz de alterar a solubilidade da Hb S quando em altas concentrações e sob condições de baixa tensão de oxigênio, ocasionando a formação de estruturas cristalinas dentro do eritrócito devido à sua polimerização. Esses cristais modificam a membrana da célula vermelha em uma forma de foice (falciforme) que levam ao aumento da viscosidade sanguínea. (FIGUEIREDO, 2007).

As hemácias falciformes dificultam a circulação sanguínea nos vasos de pequeno calibre. Essa obstrução, denominada crise vaso-oclusiva, é responsável por recorrentes episódios de dor, além de causar danos a diversos órgãos,

principalmente baço e fígado, onde as hemácias anormais se acumulam (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

Os indivíduos afetados podem apresentar crise hemolítica grave (hemácias são destruídas precocemente), crises falcêmicas (obstrução de vasos sanguíneos e infartos dolorosos em diversos tecidos, especialmente ossos, baços e pulmões), icterícia (hiperbilirrubinemia), úlceras de pernas, seqüestro esplênico, crise aplástica, priapismo, necrose avascular da medula óssea, necessidade transfusional, síndrome torácica aguda, crescimento e puberdade atrasados e acidentes vasculares cerebrais (NUZZO; FONSECA, 2004).

As crianças, por outro lado, são protegidas por elevados níveis de hemoglobina fetal (Hb F) no sangue até os seis meses de idade. A Hb F dificulta a deformação da membrana do eritrócito, impedindo que ela adquira formato irregular de foice, pois não é capaz de interagir com a Hb S quando esta se polimeriza e precipita (TOMÉ-ALVES, R. et al., 2000). Transcorrido esse tempo, os indivíduos passam a manifestar os sintomas, sendo principalmente afetadas pela síndrome mão-pé (edema das partes moles e rarefação óssea) e pela elevada susceptibilidade a infecções (resultado dos danos causados ao baço), responsável pela maioria das mortes até os cinco anos de idade (GUIMARÃES, T.M.R.; MIRANDA, W.L.; TAVARES, M.M.F., 2009; BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

A maior parte dos tratamentos existentes atua no sentido de prevenir o aparecimento de complicações, visando reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Para tanto, é essencial o diagnóstico neonatal, feito por meio de eletroforese da hemoglobina, que proporciona a orientação familiar e o acompanhamento médico da criança antes do aparecimento dos sintomas. Caso detectado, a criança deve receber profilaxia medicamentosa contra infecções

bacterianas (antibioticoterapia), juntamente com a vacinação contra microorganismos encapsulados, desde os três meses de idade (NUZZO; FONSECA, 2004).

A adoção desses cuidados básicos desde os primeiros meses de vida podem reduzir significativamente as mortes, principalmente aquelas associadas a infecções, de 30 para 1% (NUZZO; FONSECA, 2004).

Pacientes que apresentam complicações graves e se encontram dentro dos critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde para tratamento medicamentoso podem fazer uso do medicamento hidroxiuréia, um indutor de Hb F capaz de diminuir as crises de falcização. Entretanto o medicamento tem uso restrito devido aos efeitos colaterais que pode produzir (FIGUEIREDO, 2007), como, por exemplo, mielossupressão, irritação gastrointestinal, problemas cutâneos (erupções, hiperpigmentação de unhas, mãos e pés e úlceras em membros inferiores), efeito teratogênico e possível efeito carcinogênico (SILVA; SHIMAUTI, 2006).

Há ainda a possibilidade de transplante de medula óssea, que curaria a doença ao restabelecer a função medular. Existem, entretanto, diversos riscos associados a este procedimento que restringem seu uso, tais como o aumento da probabilidade de ocorrência de infecções devido à aplasia medular que ocorre logo nas duas a três primeiras semanas após a infusão da medula óssea; doença enxerto contra hospedeiro (DECH) que pode surgir em decorrência da presença de antígenos incompatíveis no material transplantado, presença de partículas infecciosas na medula óssea enxertada, além da dificuldade de se encontrar um doador compatível (CASTRO JÚNIOR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

Os heterozigotos para a mutação em questão apresentam o traço falciforme. Esses indivíduos são considerados clinicamente saudáveis e devem receber

somente orientações educativas. Suas hemácias, embora possuam certa quantidade de Hb S, apresentam sobrevivência normal e podem sofrer falcização apenas em condições específicas, como hipóxia, acidose, desidratação, vasoconstrição, vôo em avião não-pressurizado, excesso de esforço físico, devendo receber a devida orientação para evitar tais condições (MURAO; FERRAZ, 2007).

O gene da Hb S é mais comum em populações de origem africana, portanto, sua frequência em determinada região varia muito de acordo com a descendência da população, ou seja, a prevalência de afetados e heterozigotos é maior nas regiões norte e nordeste do que nas regiões sul e sudeste do Brasil, devido aos seus históricos de maior imigração africana durante o período de escravidão. No estado da Bahia, por exemplo, 5,3% (1:17) da população possuem o traço falciforme e a incidência de anemia falciforme é de 1:650, enquanto no estado de São Paulo apenas 2,6% (1:35) possuem o traço e a incidência da doença cai para 1:4000 (CANÇADO; JESUS, 2007).

### **a.2) Hemoglobina C ( $\alpha_2\beta_2^{6\text{lis}}$ )**

A hemoglobina C (Hb C) também é resultante de uma modificação na posição 6 da cadeia  $\beta$  da globina, porém neste caso o ácido glutâmico é substituído por uma lisina (ÂNGULO; PICADO, 2009).

Os homozigotos apresentam a doença da Hb C, uma anemia mais branda que a causada pela Hb S, que demora mais tempo para se manifestar e gera crises mais espaçadas, pois as hemácias possuem maior concentração de hemoglobina normal (Hb A), porém seus portadores também podem desenvolver esplenomegalia, icterícia, assim como dores nos ossos e abdome (BORGES-OSÓRIO; ROBISONSON, 2001).

É uma doença de origem africana que se instalou em outros continentes devido ao tráfico de escravos (BONINI-DOMINGOS et. al., 2003). Sua freqüência, portanto, também varia bastante de acordo com a região analisada. O Programa Estadual de Triagem Neonatal realizado em 2008 no estado de Minas Gerais encontrou prevalência de 0,009% ou 1/11.543 de homozigotos CC, enquanto o traço C acometeu 1,31% dos recém-nascidos (1:76) (ÂNGULO; PICADO, 2009).

**b) Talassemias:** síntese diminuída ou ausência de uma ou mais cadeias de globina (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2005).

As síndromes talassêmicas são caracterizadas pela forma de alvo que as hemácias dos portadores adquirem. Sua classificação é feita de acordo com as cadeias de globina que apresentam síntese diminuída, existindo, portanto, talassemias  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ - $\beta$  e  $\gamma$ - $\beta$  (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

**b.1)  $\alpha$ -talassemias:** existem quatro genes (dois genes  $\alpha 1$  e dois genes  $\alpha 2$ ) situados no cromossomo 16p responsáveis pela síntese das cadeias  $\alpha$  da globina. As  $\alpha$ -talassemias apresentam fenótipos diferentes de acordo com o loco gênico afetado, como vem a seguir:

- *Apenas um loco deletado:* Pessoas que possuem apenas um dos quatro genes deletados não exibem sintomas (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

- *Dois locos deletados (no mesmo cromossomo ( $\alpha \alpha / - -$ ) ou em cromossomos diferentes ( $\alpha - / \alpha -$ )):* indivíduos que possuem dois genes inativos são portadores de  $\alpha$ -talassemia 1, a qual apresenta fenótipo relativamente benigno (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

- *Três locos deletados:* quando há apenas um gene  $\alpha$  funcionando, predominam-se as cadeias de  $\beta$  globina, que ficam livres para formar homotetrâmeros ( $\beta_4$ ), dando origem à **hemoglobina H (Hb H)**, que possui baixa

capacidade de transportar oxigênio aos tecidos e pode ser vista como corpos de inclusão nos eritrócitos, devido à sua precipitação gradual (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001; NUSSBAUM; McINNES; WILLARD, 2002).

- *Ausência total de genes (- - / - -)*: quadro mais grave de  $\alpha$ -talassemia no qual não há produção das cadeia de  $\alpha$  globina e há formação da **hemoglobina Bart's (Hb Bart's)**, uma molécula praticamente incapaz de transportar oxigênio, causando grave anemia, insuficiência cardíaca e até hipóxia intra-uterina, a qual resulta em edema generalizado, denominado hidropisia fetal (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001; NUSSBAUM; McINNES; WILLARD, 2002).

As  $\alpha$ -talassemias são mais frequentemente observadas em populações de origem asiática e africana. Em Porto Alegre – RS, observa-se frequência de 8,4% de traço  $\alpha$ -talassêmico em recém-nascidos negros e frequência de 2,5% em recém-nascidos brancos (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

**b.2)  $\beta$ -talassemias:** são resultado da diminuição da produção de cadeias  $\beta$  da globina (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001), o que leva a uma anemia microcítica e hipocrômica, além de proporcionar a precipitação das cadeias  $\alpha$  no interior dos precursores dos eritrócitos, causando danos à sua membrana. Essa precipitação também acarreta em uma destruição precoce das células vermelhas pela medula óssea (NUSSBAUM; McINNES; WILLARD, 2002), a qual pode desenvolver hipertrofia e ocasionar deformidades esqueléticas na criança (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

Existem diversas mutações de caráter recessivo (substituições, inserções, deleções) que podem provocar  $\beta$ -talassemia; sendo essa diversidade tão grande, é mais provável que o indivíduo portador da síndrome  $\beta$ -talassêmica seja um

heterozigoto composto do que homozigoto, ou seja, tenha herdado duas mutações diferentes de cada genitor (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

Indivíduos que herdaram apenas uma mutação no gene da  $\beta$ -globina possuem  **$\beta$ -talassemia menor ( $\beta/\beta^+$ )**, uma condição quase assintomática caracterizada por pouca anemia e leve microcitose e hipocromia. Já aqueles que possuem duas mutações nesse mesmo gene, uma em cada cromossomo, podem ser portadores de  **$\beta$ -talassemia intermediária ( $\beta^+/\beta^+$ )** ou  **$\beta$ -talassemia major ( $\beta^0$ -tal)**. Na  $\beta$ -talassemia intermediária a produção de  $\beta$ -globina é reduzida para cerca de 30% da produção normal, enquanto que na  $\beta$ -talassemia major, uma condição bastante grave, a  $\beta$ -globina não é sintetizada (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

A  $\beta$ -talassemia major não costuma ser detectada clinicamente nos primeiros meses de vida, pois ainda há a presença de grandes quantidades de Hb F no sangue (não possui cadeias de  $\beta$ -globina) e pouca Hb A. Com o passar do tempo, no entanto, a produção de Hb F vai diminuindo e o indivíduo afetado começa a apresentar anemia grave, pois grande parte das células vermelhas é destruída na medula óssea antes mesmo de atingir a circulação. Fígado e baço podem aumentar de tamanho ao colaborarem com a hematopoiese. É essencial que o tratamento seja iniciado no tempo adequado, pois a maioria dos afetados vai a óbito ainda nos primeiros 10 anos de vida em decorrência da grave anemia, debilidade e infecções (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

A transfusão sanguínea costuma ser uma boa alternativa para repor as hemácias destruídas e suprimir a hiperatividade da medula óssea, aliviando os sintomas da síndrome, no entanto, a longo prazo, essa terapia acarreta em aumento do nível sanguíneo de ferro, que acaba se depositando em órgãos importantes

podendo levar à falência funcional. Nesses casos é fundamental a utilização de agentes quelantes (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

Outra alternativa é o transplante de medula óssea que, como já foi mencionado, embora possua altos índices de cura, é um procedimento arriscado, além de ser bastante difícil encontrar um doador compatível (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

As  $\beta$ -talassemias são muito freqüentes nos povos que circundam o Mediterrâneo. Em São Paulo e Porto Alegre, aproximadamente 1% da população caucasóide é heterozigota para a síndrome (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

### **c) Persistência hereditária da hemoglobina fetal (PHHF)**

É uma condição que não apresenta sintomatologia clínica nem alterações hematológicas significativas, caracterizada pela persistência na produção de cadeias  $\gamma$  (gama) durante a vida adulta. Sua importância se dá no campo da pesquisa científica por proporcionar maior entendimento sobre a regulação dos genes da hemoglobina (COSTA et al., 2002).

#### **1.2.4. Fibrose Cística**

A Fibrose Cística (FC), também conhecida como mucoviscidose, é uma doença hereditária autossômica recessiva bastante comum em caucasianos, apresentando incidência de um a cada 2000 a 3500 nascimentos nessa população. Estudos realizados em diferentes estados brasileiros mostraram incidências que variaram de 1:8403 a 1:9520 (RODRIGUES, 2008)

A FC é resultado de uma mutação no gene responsável por codificar uma proteína transmembrânica. Essa proteína, em indivíduos normais, funciona como um canal para íons cloreto e regula o fluxo de cloro, sódio e água no interior das células (RIBEIRO et. al.).

Os indivíduos portadores de FC apresentam um fluxo anormal de cloretos nas células que envolvem principalmente o trato respiratório, o pâncreas, e o duodeno, ocasionando aumento da viscosidade das secreções produzidas nas mucosas, assim como altas concentrações de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  no suor, que fica bastante salgado (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

Esses pacientes desenvolvem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) devido às secreções viscosas e infecções repetidas, e apresentam digestão dificultada em decorrência da ausência de lipases, tripsina e quimiotripsina (enzimas produzidas pelo pâncreas que não conseguem exercer suas funções devido à obstrução dos ductos pancreáticos (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001; NUSSBAUM; McINNES; WILLARD, 2002).

A doença também costuma afetar o sistema reprodutor, deixando a maior parte dos homens portadores estéreis, já que apresentam ausência bilateral congênita dos vasos deferentes, e poucas mulheres chegam a ter filhos (BORGES-OSÓRIO; ROBISNSON, 2001).

A triagem dos recém-nascidos para FC é feita inicialmente por leitura quantitativa de tripsina imunorreativa (IRT) em sangue total, porém testes de condutividade do suor também podem ser empregados para confirmar resultados (SANTOS, 2005).

O prognóstico varia de acordo com a gravidade da mutação herdada. Alguns fatores, no entanto, contribuem para um prognóstico ruim como o desenvolvimento

de insuficiências pulmonar e pancreática. O tratamento é feito controlando-se as infecções pulmonares, assim como por meio de suplementação de enzimas pancreáticas e reposição do sal perdido; esse controle aumenta a expectativa de vida e, aproximadamente, 75% dos pacientes ultrapassam os 20 anos de idade (RIBEIRO et. al.; BORGES-OSÓRIO; ROBISONSON, 2001; NUSSBAUM; McINNES; WILLARD, 2002).

### **1.3. Etapas**

A TN pode ser dividida em cinco etapas:

(1) Na primeira etapa realiza-se a triagem propriamente dita, ou seja, a separação dos indivíduos com uma provável alteração daqueles que provavelmente não a possuem (LEÃO; AGUIAR, 2008). Para tanto, os pais ou responsáveis devem levar o recém-nascido até o posto de coleta mais próximo. O exame deve ser feito antes que a criança atinja trinta dias de vida, porém a recomendação do Ministério da Saúde é que a coleta seja efetuada entre o terceiro e sétimo dia após o nascimento, pois é necessário um período de pelo menos 48 horas de alimentação protéica (amamentação) para que seja possível detectar níveis anormais de fenilalanina no sangue.

A coleta é realizada em papel filtro especial e as gotas de sangue necessárias para os exames são obtidas do calcanhar da criança (que deve ser mantido abaixo do nível do coração durante o procedimento para melhor circulação), pois essa é uma região que possui muitos vasos sanguíneos e pouco risco de um osso ou vaso de maior calibre ser atingido. O profissional responsável deve perfurar a região escolhida com uma lanceta e descartar a primeira gota formada, pois ela costuma conter fluidos teciduais que podem interferir nos resultados dos testes. As amostras

obtidas devem ser secas e enviadas ao laboratório referência para posterior análise (BRASIL, 2002).

É essencial que as amostras sejam coletadas e verificadas criteriosamente, pois erros durante esse procedimento trazem incômodos ao bebê e à família, além de atrasar o diagnóstico, caso o bebê tenha que ser reconvocado para nova coleta (NATNEO).

(2) A segunda etapa trata-se da busca ativa. Nessa fase, após emissão dos resultados, faz-se a localização do recém-nascido com resultado alterado e de sua família para nova coleta de sangue. Esses pacientes precisam receber orientação o mais rápido possível e devem ser encaminhados ao pediatra para que seja feito o acompanhamento adequado e o tratamento da alteração. Essas medidas colaboram para a redução da morbidade e mortalidade das doenças, prevenindo o aparecimento de sequelas neurológicas e muitas outras complicações (LEÃO; AGUIAR, 2008; BRASIL, 2003).

(3) Na terceira etapa, os laboratórios iniciam os testes diagnósticos que irão distinguir os casos positivos dentre os falso-positivos (LEÃO; AGUIAR, 2008).

(4) A quarta etapa é constituída pelo tratamento e acompanhamento da criança pela equipe multidisciplinar que, muitas vezes, acabam sendo feitos por toda a vida do indivíduo.

Nesta fase também se aborda a questão do Aconselhamento Genético (LEÃO; AGUIAR, 2008), que busca orientar e dar assistência para a tomada de decisões equilibradas de casais e/ou indivíduos que desejam ter filhos e apresentam o risco de gerar uma criança com alguma alteração (RAMALHO; MAGNA, 2007).

(5) A última etapa é aquela em que ocorre a avaliação de todo esse processo. É preciso averiguar se o programa tem cumprido com seu objetivo de cobertura

populacional, quanto tempo tem sido gasto em cada etapa, quais os problemas identificados durante cada fase, se as crianças diagnosticadas estão recebendo o tratamento e o acompanhamento, qual o grau de satisfação dos familiares com os serviços prestados, entre outros (LEÃO; AGUIAR, 2008).

No município de Araraquara as amostras são coletadas uma vez por semana (às quartas-feiras) em todos os postos de saúde da cidade. As amostras são enviadas aos responsáveis na Central de Medicamentos Municipal (CMM) e encaminhadas à APAE-SP, a qual procede às análises e envia os resultados novamente à CMM. Esta, por sua vez, apenas repassa os resultados aos postos de coleta que se encarregam de entrar em contato com os familiares do RN. É a APAE-SP quem procura verificar se as crianças portadoras das anormalidades triadas estão de fato recebendo o devido acompanhamento.

De acordo com o American College of Medical Genetics, para que o sistema de triagem seja completo também se faz necessário o treinamento dos profissionais da saúde nesse assunto e a implantação de atividades educativas para estes e para o público em geral, visando esclarecer os objetivos do programa, sua importância e benefícios (WATSON et al., 2006).

#### **1.4. Importância e benefícios**

Os testes de triagem neonatal permitem o diagnóstico pré-clínico de doenças tidas como problemas de saúde pública, proporcionando o tratamento precoce dessas alterações antes que surjam os primeiros sintomas. Permitem, portanto, a prevenção de complicações sérias como problemas no desenvolvimento intelectual e adoção de medidas que diminuam, inclusive, a mortalidade dessas doenças (RAMALHO et al., 2008).

Além disso, a TN também permite a identificação de portadores e casais que possuam risco de transmitir os genes das doenças triadas para seus descendentes por meio dos estudos genéticos dos familiares dos recém-nascidos que apresentam alteração. Esses indivíduos poderão optar se desejam ou não receber o aconselhamento genético, que irá auxiliá-los a tomar decisões equilibradas sobre uma futura gravidez (ARAÚJO et al., 2004).

Outro benefício importante decorrente da implantação do PNTN é a disponibilidade de informações que poderão ser usadas em estudos de epidemiologia e cálculos de prevalência, fundamentais para o planejamento de programas de saúde e melhora das estratégias utilizadas (BRASIL, 2002; AIZENSTEIN, 2010).

## **2. Objetivos**

### **2.1) Objetivo geral**

Investigar a relação de resultados alterados para as doenças detectadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal entre os meses de abril e dezembro de 2009 e entre janeiro e dezembro de 2010, no município de Araraquara.

#### **2.1. Objetivos específicos**

- (1) Investigar as proporções e prevalências de resultados de exames alterados das doenças detectadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal entre os meses de abril e dezembro de 2009 e entre janeiro e dezembro de 2010, no município de Araraquara;
- (2) Comparar os resultados de ambos os períodos com os valores obtidos em diferentes regiões do país;
- (3) Avaliar se as primeiras coletas de sangue para realização dos exames têm sido efetuadas segundo as recomendações do Ministério da Saúde;
- (4) Capacitar agentes comunitários da saúde do município de Araraquara sobre o objetivo do Programa Nacional de Triagem Neonatal;
- (5) Avaliar o conhecimento adquirido pelos agentes comunitários pré e pós-capacitação por meio de questionário.

### 3. Metodologia

Foi realizado um estudo retrospectivo, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CONEP (protocolo 24/2010), órgão do Conselho Nacional de Saúde (Registro FR – 333638), dos resultados do Programa Nacional de Triagem Neonatal de 4.116 recém-nascidos do Município de Araraquara, interior de São Paulo, emitidos pela APAE-SP no período de abril de 2009 a dezembro de 2010.

Os dados se encontram arquivados na Central de Medicamentos do município de Araraquara e foram disponibilizados para consulta, pela responsável, após autorização da Secretaria da Saúde.

As variáveis avaliadas foram:

**a)** O número de recém-nascidos que realizaram o “Teste do Pezinho Básico” (Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Doenças Falciformes e demais Hemoglobinopatias e Fibrose Cística) nos anos de 2009 e 2010.

Para cálculo das prevalências e incidências foram desconsiderados alguns exames que não apresentavam resultados. Aqueles que não apresentavam valor do nível de fenilalanina no sangue e valores de NTSH (TSH neonatal) (tardios) foram desconsiderados dos cálculos para Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito, respectivamente. Da mesma forma, aqueles que não possuíam análise da hemoglobina, tais como prematuros, recém-nascidos submetidos à transfusão sanguínea e/ou com perfil hemoglobínico inconclusivo foram excluídos dos cálculos de prevalência para Doenças Falciformes e demais Hemoglobinopatias. E os que não apresentavam resultados para IRT (tripsina imunorreativa) foram desconsiderados dos cálculos para Fibrose Cística.

Formam consideradas, portanto:

- 1.749 triagens para Fenilcetonúria em 2009 e 2.366 em 2010 (4.115 ao todo);
- 1.710 triagens para Hipotiroidismo Congênito em 2009 e 2.344 em 2010 (4.054 ao todo);
- 1.583 triagens para Doenças Falciformes e demais Hemoglobinopatias em 2009 e 2.151 em 2010 (3.734 ao todo);
- 2.159 triagens para Fibrose Cística em 2010 (as triagens para FC tiveram início em Araraquara apenas em março de 2010).

Esses resultados foram avaliados de duas maneiras: primeiramente os dois períodos estudados foram comparados entre si para averiguar se houve alguma diferença significativa entre as frequências encontradas. Em seguida, os dados de cada período foram somados para serem utilizados na estimativa das incidências das doenças rastreadas no intervalo de tempo considerado.

**b) Tempo decorrido entre o nascimento e a primeira coleta.**

Foram analisados apenas os resultados dos exames de 2.366 indivíduos nascidos em 2010. Os dados encontrados foram agrupados em quatro categorias, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde:

- RNs que realizaram os exames precocemente, ou seja, antes do terceiro dia de vida (0 |-- 3 dias);
- RNs que realizaram os exames no período ideal, ou seja, entre o terceiro e o sétimo dia de vida (3 |-- 8 dias);
- RNs que realizaram os exames fora do período ideal, ou seja, entre o oitavo e trigésimo dia de vida (8 |-- 30 dias);

- crianças que realizaram os exames tardiamente , ou seja, após o trigésimo dia de vida (31|--91 dias).

As observações foram estruturadas utilizando-se o programa Excel 2007 (Microsoft®) e os procedimentos estatísticos empregados foram: média, mediana, moda, desvio padrão, máximo e mínimo, assim como as tabelas e gráficos de frequência. O teste de qui-quadrado de Pearson para aderência foi empregado para comparar as frequências dos dois anos estudados utilizando nível de significância de 5%.

Tendo em vista que as doenças rastreadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal constituem sérios problemas de saúde pública, é muito importante que profissionais da saúde sejam treinados nesse assunto. Devido a isso, os temas “Programa Nacional de Triagem Neonatal – Teste do Pezinho” e “Aconselhamento Genético” foram abordados durante capacitação em Anemia Falciforme de agentes comunitários da saúde (ACS) de Araraquara promovida pelo Núcleo de Atenção Farmacêutica da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (NAF).

A autora deste trabalho, co-fundadora do NAF, preparou e ministrou aulas aos ACS abordando os seguintes tópicos sobre o programa: (1) histórico; (2) locais onde são realizadas as coletas e os processamentos dos exames; (3) importância do programa; (4) doenças detectadas; (5) opções de testes disponíveis; (6) como é coletado o material; (7) idade ideal para a primeira coleta de sangue; (8) importância da amamentação antes da realização do exame; e (9) dados epidemiológicos de Araraquara.

No tópico “Aconselhamento Genético” os ACS foram conscientizados sobre a importância desse serviço, como ele deve ser fornecido e como orientar pacientes que possuam filhos com resultados do “Teste do Pezinho” alterados.

Foi aplicado um questionário antes da capacitação para averiguar o conhecimento dos participantes sobre os tópicos que seriam abordados. A respeito do PNTN perguntava-se: “Para quê serve o Teste do Pezinho?” e “Um casal apresenta traço, eles pretendem ter filhos. Como você orientaria?”. Essas mesmas questões foram aplicadas após a capacitação para avaliar se houve evolução nas respostas como consequência da assimilação do conteúdo ministrado.

Aos participantes que responderam corretamente foi atribuída nota máxima de valor 10 (dez), aqueles que responderam com informações complementares, faltando a resposta essencial, receberam nota 5 (cinco), os que responderam de maneira insatisfatória, faltando muitas informações, receberam nota 2 (dois), e às questões nulas e/ou erradas foi atribuída nota 0 (zero).

#### 4. Resultados

Foram analisados 4.116 resultados de exames do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), da cidade de Araraquara, emitidos pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais- SP (APAE-SP). Dentre estes, 1.750 foram emitidos entre abril e dezembro de 2009 e 2.366 entre janeiro e dezembro de 2010.

Houve apenas 1 (um) caso suspeito de Fenilcetonúria em 2009, porém esse número dobrou em 2010.

O número de casos de Hipotireoidismo Congênito não se alterou de um ano para o outro, e 8 (oito) crianças foram encaminhadas para exames confirmatórios em cada período.

Em ambos os períodos, não foi observado nenhum caso de homozigose para Hb S (Anemia Falciforme), porém 34 (trinta e quatro) neonatos apresentaram o traço falciforme em 2009 e 39 (trinta e nove) nasceram com a mesma alteração em 2010.

Assim como a Hb S, não houve nenhum caso de homozigoto para Hb C e o traço C foi observado em menor proporção: 9 (nove) recém-nascidos em 2009 e 13 (treze) no ano seguinte.

As  $\alpha$ -talassemias foram muito mais frequentes que as  $\beta$ -talassemias em ambos os períodos. Apesar da gravidade da doença, 13 (treze) crianças foram encaminhadas para realização de exames mais específicos por serem consideradas prováveis portadoras de Hb Bart's em 2009, e 12 (doze) apresentaram a mesma suspeita em 2010. No entanto, somente 1 (um) indivíduo nascido em 2010 foi detectado como um possível portador de Hb H.

A triagem para Fibrose Cística somente teve início em Araraquara em março de 2010 e em apenas nove meses 17 casos suspeitos foram encontrados.

Também houve situações em que o indivíduo possuía mais de uma patologia, porém foram raras e só ocorreram em 2010. Desses neonatos, 4 (quatro) possuíam, além de traço falciforme, provável Hb Bart's, e o mesmo foi verificado em 1 (um) portador de traço C. O único indivíduo portador de  $\beta$ -talassemia também apresentava Hb S.

Alguns casos de hemoglobinopatias também foram observados em portadores de doenças metabólicas: 1 (um) indivíduo, além de possuir traço C, portava também Fibrose Cística. Porém, apenas uma criança apresentou exames alterados para três doenças, sendo elas traço C, Hipotireoidismo Congênito e Fibrose Cística.

Os dados citados acima, juntamente com as prevalências de cada alteração se encontram resumidos nas Tabela 1.

Tabela 1

Números totais e proporções de exames alterados segundo a doença e o ano. Araraquara, 2009 e 2010.

Doenças	Número total de exames analisados		2009		2010	
	2009	2010	Exames alterados	%	Exames alterados	%
Fenilcetonúria	1.749	2.366	1	0,06	2	0,085
Hipotireoidismo Congênito	1.710	2.344	8	0,47	8	0,34
Traço Falciforme	1.583	2.151	34	2,15	39	1,81
Traço C	1.583	2.151	9	0,57	13	0,60
Hb Bart's	1.583	2.151	13	0,82	12	0,56
Hb H	1.583	2.151	0	0	1	0,047
Fibrose Cística	0	2.159	0	---	17	0,79
Mais de uma hemoglobinopatia	1.583	2.151	0	---	6	0,28
Hemoglobinopatia + Doenças Metabólicas	1.583	2.151	0	---	2	0,093
<b>TOTAL</b>	<b>1.750</b>	<b>2.366</b>	<b>63</b>	<b>3,6</b>	<b>100</b>	<b>4,23</b>

Os dados obtidos em cada período não apresentaram diferença significativa entre si ( $\chi^2$  calculado para hemoglobinopatias: 2,99 e  $\chi^2$  calculado para doenças metabólicas: 1,11; ambos menores que os respectivos valores críticos tabelados), ou seja, as frequências de cada patologia se mantiveram praticamente constantes ao longo dos dois períodos.

Unindo os resultados obtidos em cada período, foi possível calcular a incidência de cada alteração na população estudada (Tabela 2).

Tabela 2

Incidência das doenças detectadas pelo PNTN nos recém-nascidos de Araraquara no período de abril de 2009 a dezembro de 2010.

<b>Doenças</b>	<b>Número total de crianças rastreadas</b>	<b>Número total de resultados alterados</b>	<b>Incidência</b>
Fenilcetonúria	4.115	3	1:1.371
Hipotireoidismo Congênito	4.054	16	1:253
Traço Falciforme	3.734	73	1:51
Traço C	3.734	22	1:169
Hb Bart's	3.734	25	1:149
Hb H	3.734	1	1:3.734
Fibrose Cística	2.159	17	1:127
Mais de uma hemoglobinopatia	3.734	6	1:622
Hemoglobinopatia + Doenças Metabólicas	3.734	2	1:1.867
<b>TOTAL</b>	<b>4.116</b>	<b>163</b>	

Para avaliação dos intervalos de tempo decorridos entre o nascimento da criança e a primeira coleta de sangue para realização dos exames foram utilizados

os resultados de 2.366 crianças nascidas de janeiro a dezembro de 2010 em Araraquara. Os dados são apresentados nas Figuras 1 e 2.

De acordo com o Ministério da Saúde, o período ideal de coleta da primeira amostra é entre o terceiro e sétimo dia de vida. A maioria dos recém-nascidos avaliados (1.254 ou 53%), no entanto, realizou o teste após esse período.

Menos da metade dos recém-nascidos (1.080 ou 45,65%) fizeram os testes dentro do período ideal, um número baixo para um programa que visa prevenir o aparecimento de sequelas neurológicas e complicações graves justamente pelo diagnóstico precoce.

22 (vinte e duas) crianças (0,93%) já eram consideradas tardias (mais de 30 dias de vida) no momento da coleta da primeira amostra, algo totalmente não recomendado, pois com essa idade a criança alterada já pode apresentar sequelas neurológicas irreversíveis.

Em contrapartida, 10 (dez) (0,42%) tiveram as amostras coletadas precocemente, antes do terceiro dia de vida, o que pode ter prejudicado o diagnóstico da Fenilcetonúria (possibilidade de casos falso-negativos) e do Hipotireoidismo Congênito (possibilidade de casos falso-positivos).

A idade mínima observada no momento da primeira coleta foi de 2 (dois) dias e a idade máxima de 3 (três) meses (90 dias).

Todas as medidas de tendência central empregadas para análise dos dados mostraram que as primeiras coletas não estão sendo executadas dentro do devido intervalo de tempo, estando acima do recomendado. A média de idade encontrada foi de  $13,42 \pm 1,02$  dias. Mediana e moda também apresentaram resultados elevados: 9,71 e 10,85 dias, respectivamente.

Figura 1

Intervalo de tempo decorrido entre o nascimento e a primeira coleta de sangue, em dias (frequência absoluta). Araraquara, 2010.

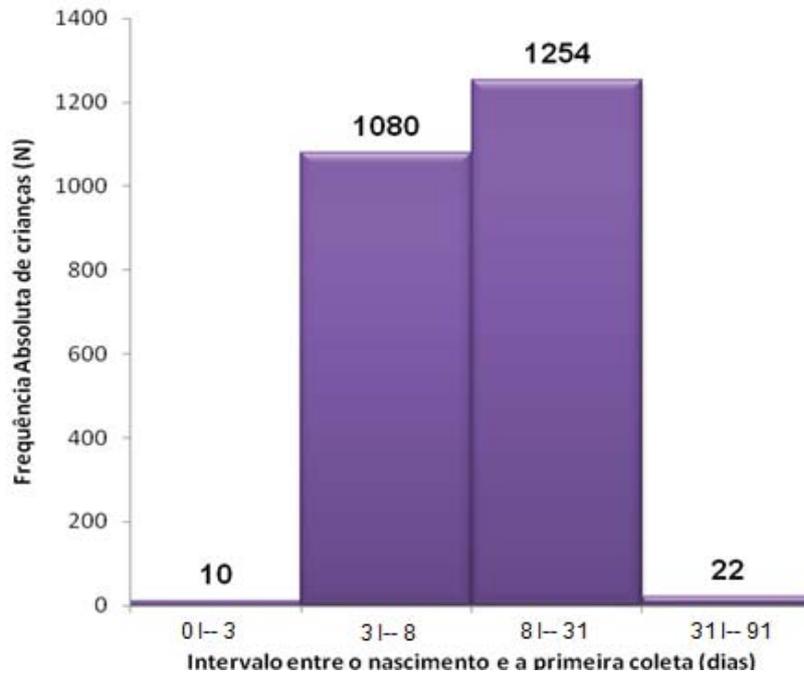
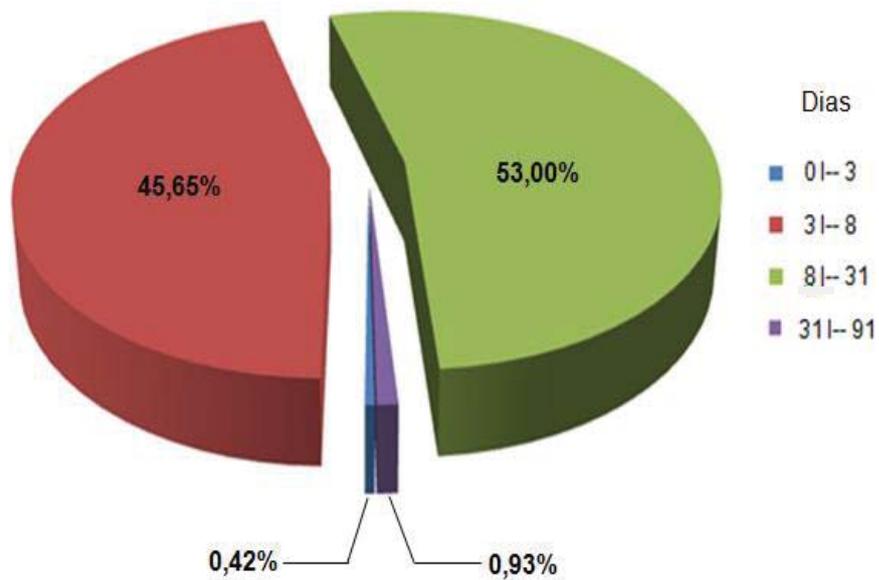


Figura 2

Intervalo de tempo decorrido entre o nascimento e a primeira coleta de sangue, em dias (frequência relativa). Araraquara, 2010.



Tendo em vista que é necessário um treinamento contínuo dos profissionais da saúde para aperfeiçoar as diversas etapas da Triagem Neonatal, objetivando o

diagnóstico precoce para que o tratamento e acompanhamento adequados sejam iniciados o mais rápido possível, a importância do PNTN foi abordada durante capacitação de agentes comunitários da saúde de Araraquara.

Para avaliar o conhecimento adquirido foram aplicadas duas questões sobre o assunto pré e pós-capacitação. A questão quatro avaliava os conhecimentos sobre o “Teste do Pezinho” e foi perguntado: “Para quem serve o Teste do Pezinho?”. Esperava-se que os participantes respondessem que ele é utilizado para detectar doenças congênitas e citassem aquelas detectadas pelo “Teste do Pezinho Básico”; estas respostas receberam nota máxima.

Questões incompletas receberam notas 5 ou 2, de acordo com o conteúdo, e respostas nulas/erradas receberam nota zero.

A qualidade das respostas melhorou após a capacitação, porém não foi uma melhora acentuada. Embora os ACS soubessem que o “Teste do Pezinho” é feito em recém-nascidos para detectar doenças congênitas, tiveram dificuldades em citar as moléstias triadas. Os dados se encontram resumidos na Tabela 3.

Tabela 3

Pontuação referente à questão 4: “Para quem serve o Teste do Pezinho?”

Respostas	Pontuação atribuída	Pré-capacitação		Pós-capacitação	
		Número de Pessoas (N)	%	Número de Pessoas (N)	%
Detectar hemoglobinopatias (ex. AF), PKU, HC e FC)	10	72	61,53	84	71,79
Doenças metabólicas/genéticas/infecciosas	5	7	5,98	6	5,12
Detectar somente anemia falciforme					
Outros	2	34	29,05	26	22,22
Nula/ Errada	0	4	3,41	1	0,85

A questão sete abordava o Aconselhamento Genético. Perguntava-se: “Um casal apresenta traço, eles pretendem ter filhos. Como você orientaria?”. Esperava-se que os participantes respondessem que encaminhariam o casal em questão para receber Aconselhamento Genético por profissional capacitado, e estas respostas receberam nota máxima.

Respostas nas quais o próprio participante orientaria o casal, receberam nota 5. E respostas nulas e/ou erradas receberam nota zero.

As notas melhoraram significativamente após a capacitação e 94, 87% (111 pessoas) atingiram a pontuação máxima após receberem a devida informação. Os dados se encontram expostos na Tabela 4.

Tabela 4

Pontuação referente à questão 7: “Um casal apresenta traço, eles pretendem ter filhos. Como você orientaria?”

Respostas	Pontuação atribuída	Pré-capacitação		Pós-capacitação	
		Número de Pessoas (N)	%	Número de Pessoas (N)	%
Procurar um profissional para aconselhamento (genético)	10	56	47,86	111	94,87
Orientaria	5	1	0,85	0	0
Nula/Errada	0	60	51,28	6	5,12

## 5. Discussão

As doenças detectadas pelo PNTN constituem enfermidades hereditárias, muitas vezes comuns a determinados povos do planeta e, portanto, suas prevalências variam de região para região de acordo com a descendência e grau de miscigenação da população estudada.

Embora as prevalências encontradas nesse estudo nos períodos de 2009 e 2010 não tenham diferido significativamente entre si, apresentaram valores bastante distantes daqueles observados em outras cidades e estados do Brasil.

A Fenilcetonúria, por exemplo, é uma doença que no Brasil tem prevalência estimada entre 1: 12.000 a 15.000 nascidos vivos (MONTEIRO; CÂNDIDO, 2006). Estudo realizado em 66 municípios do estado de São Paulo entre 1997 e 2005 encontrou incidência de 1: 19.409 (MAGALHÃES et. al., 2009). No município de Araraquara, no entanto, foi observada frequência extremamente elevada de 1 (um) caso a cada 1.371.

A mesma situação foi observada durante análise dos resultados alterados para Hipotiroidismo Congênito. O presente trabalho encontrou incidência de 1: 253, valor cerca de dez vezes maior do que o encontrado por Magalhães et. al. (1: 2.595) no estado de São Paulo (2009) e cerca de doze vezes maior que o encontrado por Nascimento et. al. em Santa Catarina (1: 3.177) (2003).

Os dados para Fibrose Cística não foram diferentes. Uma a cada 127 crianças tiveram resultados anormais, quando estudos conduzidos nos estados do Paraná, Santa Catarina, Minas Gerais e São Paulo obtiveram incidências de 1: 8.403 a 9.520 (RODRIGUES et.al., 2008).

As hemoglobinopatias constituíram uma exceção. A Anemia Falciforme, por exemplo, é uma doença que acomete mais indivíduos de descendência africana devido ao seu histórico e, por isso, sua frequência varia de região para região de acordo com a predominância étnica, o mesmo ocorrendo com o traço falciforme. No Brasil, os diferentes estados do país apresentam frequência de heterozigotos para Hb S que variam, em média, de 2 a 8% (MURAO; FERRAZ, 2007). Em Araraquara, embora não tenham nascido portadores homozigotos, foram encontrados 1,96% (1:51) portadores do traço falciforme, número bem próximo da estimativa e não muito distante do obtido por Sommer et. al. em pesquisa realizada no Rio Grande do Sul (1:87) (2006).

Assim como a Hb S, a Hb C se originou na África e é, portanto, mais freqüente em regiões com histórico de elevada imigração de indivíduos desse continente (SOMMER et. al., 2006). Prova disso são os estudos conduzidos nos estados do Rio Grande do Sul (RS) e Minas Gerais (MG). No RS, que possui predomínio de descendentes europeus, a prevalência encontrada do traço C foi de apenas 1: 521 (SOMMER et. al., 2006), enquanto que em MG, que recebeu muitos africanos no período da escravidão, apresentou incidência mais elevada: 1:76 (ÂNGULO et. al., 2009).

Em Araraquara não foram observados portadores de doença da hemoglobina C (homozigotos) e o traço C (heterozigotos) ocorreu em um a cada 169 recém-nascidos triados, valor intermediário entre os observados nos estudos mencionados.

As  $\alpha$ -talassemias são relativamente comuns e afetam cerca 4% dos brasileiros (TOMÉ-ALVES, 2000). As hemoglobinas H e Bart's são tipos diferentes de  $\alpha$ -talassemia não tão frequentes: a hemoglobina H resulta da mutação de três genes alfa e possui dificuldade em transportar oxigênio, enquanto a Hb Bart's é resultado

da mutação de quatro genes alfa (ausência total de cadeias  $\alpha$  da globina) e, geralmente, causa aborto espontâneo dos fetos portadores ou então o bebê morre pouco tempo após o nascimento devido ao quadro grave de hidropsia fetal por hemoglobina Bart's (LHGH, 2011). Apesar de serem pouco frequentes na população brasileira, foram detectados em Araraquara um caso de Hb H (1:3.734) e 23 casos de Hb Bart's (1:162).

Os casos em que mais de uma doença foram detectadas no mesmo teste são raros e há poucos relatos na literatura. Geralmente são relatadas situações em que o indivíduo possui mais de uma hemoglobinopatia. Em Araraquara, a cada 622 crianças triadas, uma possuía mais de uma hemoglobinopatia.

Os valores elevados obtidos tanto para as doenças metabólicas como para algumas das hemoglobinopatias citadas devem ser interpretados de maneira cautelosa, pois se tratam de casos suspeitos que foram reconvocados para novos exames e há, portanto, grandes chances de haver resultados falso-positivos.

Um estudo conduzido no Paraná para detecção de Fibrose Cística obteve 87,5% de casos falso-positivos na primeira dosagem de IRT (SANTOS, 2005), o que significa que o mesmo deve ser esperado dos primeiros exames realizados em outras regiões.

Obviamente, o ideal seria efetuar esse estudo com os resultados dos exames confirmatórios, garantindo assim dados mais fidedignos, porém não foi possível ter acesso a esses exames devido à ausência de um banco de dados dos resultados da Triagem Neonatal na cidade de Araraquara .

Outro problema envolvendo o programa de Triagem Neonatal em Araraquara se trata da idade dos indivíduos no momento da primeira coleta. Apenas 45,65% (1.080) dos recém-nascidos realizaram o exame dentro do período recomendado

pelo Ministério da Saúde, ou seja, entre o terceiro e sétimo dias de vida. A maioria (1.254 ou 53,00%) coletou após esse período e 22 (0,93%) já não eram mais recém-nascidos quando fizeram os primeiros exames. Isso vai contra o principal objetivo do programa que é realizar o diagnóstico precoce para prevenir o aparecimento de sequelas neurológicas e complicações graves. O diagnóstico tardio pode levar a elevados índices de morbidade e mortalidade dos portadores das doenças triadas.

Além disso, 10 (dez) neonatos (0,42%) realizaram os exames precocemente, prejudicando o diagnóstico da Fenilcetonúria, que necessita de, pelo menos, 48 horas de alimentação protéica para exibir níveis elevados de fenilalanina no sangue dos portadores, assim como do Hipotireoidismo Congênito, em que se deve aguardar até o terceiro dia de vida do bebê para realizar a primeira coleta, pois a concentração de TSH, que normalmente aumenta logo após o nascimento, já terá retornado aos níveis normais (MAGALHÃES et.al., 2009). A coleta precoce, portanto, além de gerar casos falso-negativos de Fenilcetonúria, que podem acarretar no desenvolvimento inaceitável de retardo mental nesses indivíduos, pode gerar também resultados falso-positivos para Hipotireoidismo Congênito, o que causa desconforto e preocupações desnecessárias para toda a família do recém-nascido.

A causa desse problema (coleta realizada fora do período ideal) pode envolver alguns fatores. Provavelmente, o fato de as primeiras coletas serem feitas apenas uma vez por semana no município de Araraquara (às quartas-feiras) resulta em coletadas atrasadas daqueles que nascem próximos ao dia da semana em que o “Teste do Pezinho” é realizado.

Porém, o fator que mais contribui para isso é a falta de conhecimento sobre a importância da coleta dentro do período recomendado. Para tanto, é necessário implantar atividades educativas sobre o assunto para a população em geral,

especialmente para os profissionais da saúde, que devem ser capazes de repassar a informação de maneira clara para seus pacientes (WATSON et. al., 2006).

A capacitação foi feita com agentes comunitários da saúde do município de Araraquara, pois eles atuam diretamente em suas comunidades e são responsáveis por ligá-la ao sistema de saúde (SILVA; DALMASO, 2002). Essa iniciativa, portanto, conscientizou esses profissionais sobre a importância do “Teste do Pezinho” e do Aconselhamento Genético para que eles pudessem educar e orientar a população.

A melhora significativa nas notas obtidas após a capacitação mostrou que houve assimilação do conteúdo ministrado, porém algumas modificações nas perguntas poderiam ser feitas para evitar problemas de interpretação. No caso da questão 4 (“Para quem serve o Teste do Pezinho?”) a maioria sabia que o teste era usado para diagnosticar doenças no recém-nascido, porém muitos responderam de maneira vaga, sem objetividade, pois não sabiam quais enfermidades eram detectadas. Poder-se-ia perguntar “Quais doenças são detectadas pelo Teste do Pezinho? Em que população ele é feito?”. Após a capacitação essa questão ficou mais clara e as respostas foram um pouco mais completas.

A questão 7 (“Um casal apresenta traço, eles pretendem ter filhos. Como você orientaria?”) era específica para Anemia Falciforme, pois simulava uma situação em que os dois indivíduos que formavam um casal possuíam traço falciforme. Seu objetivo era avaliar a capacidade dos ACS de identificar e lidar com um determinado problema.

Após a capacitação quase que a totalidade dos participantes compreendeu que as famílias que possuíam integrantes portadores do traço falciforme necessitavam de informações sobre a doença e deveriam ser orientadas a buscar o

Aconselhamento Genético para compreender qual a probabilidade de gerarem filhos falcêmicos.

A maneira como a pergunta foi feita, no entanto, levou alguns ACS a acreditarem que eles próprios realizariam o aconselhamento, quando eles devem apenas orientar à população a ir em busca desse serviço, esclarecendo seus principais objetivos. O Aconselhamento Genético deve ser feito apenas por profissional habilitado.

Uma maneira de refazer a pergunta, diminuindo o risco de interpretações equivocadas, seria: “Um casal pretende ter filhos, porém ambos possuem traço falciforme. Que tipo de serviço você os orientaria a procurar? Por quê?”

Embora essa seja uma questão específica, o Aconselhamento Genético pode ser fornecido para qualquer alteração detectada pelo PNTN, pois todas elas são doenças de caráter hereditário (genéticas). O Aconselhamento Genético é muito importante, pois é a única maneira de prevenir o aparecimento de doenças hereditárias. Além disso, conscientiza a população sobre os riscos de ocorrência da doença, sofrimento que ela causa, possibilidades de tratamento, entre outros, sem retirar o direito de decisão do indivíduo (GUIMARÃES; COELHO, 2010).

O PNTN deve ser continuamente avaliado para que seu objetivo seja alcançado: triar 100% das crianças nascidas vivas e fazer o diagnóstico precoce de doenças congênitas, prevenindo o aparecimento de sequelas neurológicas e complicações graves que causem a morte precoce e/ou prejudiquem em demasia a qualidade de vida dos portadores por meio do tratamento e acompanhamento adequados, que devem ser iniciados o mais rápido possível.

É necessário realizar estudos acerca de todas as etapas da Triagem Neonatal, já que a primeira coleta é apenas o início do processo e atrasos nas demais fases podem ocasionar sérios prejuízos à saúde dos afetados.

No entanto, ainda existem alguns obstáculos que prejudicam essa avaliação e, conseqüentemente, o aperfeiçoamento do programa. A dificuldade de acessar os dados do município de Araraquara é imensa: não existe um banco de dados que tenha compilado os resultados dos exames confirmatórios, e estes se encontram dispersos entre todos os postos de coleta da cidade; não há pessoa ou instituição em Araraquara responsável por verificar se as crianças com resultados alterados estão recebendo o acompanhamento necessário, sendo que este serviço acaba sendo realizado pela APAE-SP; e a falta de informações como sexo do recém-nascido nas fichas dos resultados, bem como dados desatualizados sobre o número de nascidos vivos limitam os estudos epidemiológicos e cálculos de cobertura tão importantes para a região.

O ideal seria que esses resultados fossem disponibilizados de maneira informatizada e estivessem disponíveis para acesso da população, preservando a identidade dos neonatos e familiares.

## 6. Conclusões e perspectivas

Embora tenham sido observados resultados discrepantes em Araraquara com relação aos achados em outras regiões do Brasil, deve-se levar em conta que esses resultados dizem respeito a casos suspeitos, e não a casos confirmados. Ainda assim, dão uma ideia próxima do número de portadores de Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Hemoglobinopatias e Fibrose Cística na população estudada, pois os métodos empregados para o diagnóstico devem apresentar altas seletividade e especificidade.

Os resultados obtidos na análise do tempo decorrido entre o nascimento da criança e a primeira coleta mostram que há falhas no sistema de Triagem Neonatal que vem sendo realizado em Araraquara, sendo necessário implantar atividades educativas para a população e profissionais da saúde, buscando atingir o objetivo do programa que é o diagnóstico precoce de diversas doenças congênitas graves em 100% dos nascidos vivos.

Esses dados revelaram que a abordagem desse tema durante a capacitação dos agentes comunitários foi bastante pertinente. O conhecimento adquirido por eles poderá ser repassado para as famílias de suas comunidades, contribuindo para a melhora das etapas iniciais da Triagem Neonatal no município.

Constituem perspectivas desse trabalho:

- a) Avaliar os casos confirmados do município de Araraquara emitidos pela APAE-SP em 2009 e 2010;
- b) Avaliar os resultados alterados de 2011 e, futuramente, 2012;
- c) Propor ações junto ao município para melhorar a efetividade do PNTN.

## 7. Referências Bibliográficas

1. AIZENSTEIN, M. L. *Fundamentos para o uso racional de medicamentos*. São Paulo: Artes Médicas, 2010. 198 p.
2. ÂNGULO, I.L. PICADO, S.B.R. Hemoglobina C em homozigose e interação com talassemia beta. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009.
3. ARAÚJO, M.C.P.E. et al. Prevalence abnormal hemoglobins in newborns in Natal, Rio Grande do Norte, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v.20, n.1, Jan./Feb. 2004.
4. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR 6023: informação e documentação – referências – elaboração*. Rio de Janeiro, 2002. 24f.
5. ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DO EXCEPCIONAL (APAE-SP). *Teste do pezinho*. Informação disponível em: <  
<http://www.apaesp.org.br/OQueFazemos/ParaAPrevencaoDaDeficienciaIntelectual/Paginas/Teste-do-pezinho.aspx>>. Acesso em: 23 jul. 2011.
6. BONINI-DOMINGOS,C.R. et. al. Interação entre Hb C [beta6(A3)Glu>Lys] e IVS II-654 (C>T) beta-talassemia no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. v. 25, n.2. São José do Rio Preto, April/June 2003.
7. BORGES-OSÓRIO, M.R.; ROBISONSON, W.M. *Genética humana*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. 459p.
8. BRANDALIZE, S.R.C.; CZERESNIA, D. Avaliação do programas de prevenção e promoção da saúde de fenilcetonúricos. *Revista de Saúde Pública*. São Paulo, v. 38, n.2, Abril 2004.

9. BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de normas técnica e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal*. Brasília, 2003.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal*. Brasília-DF, 2002.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 22, de 15 de janeiro de 1992. *Trata do programa de diagnóstico precoce do hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria*. Brasília, 1992.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001. *Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN*. Brasília, 2001.
13. BRASIL. Presidência da República. Lei Federal nº 8.069, de 13 de julho de 1990. *Dispõe sobre o estatuto da criança e do adolescente e dá outras providências*. Brasília, 1990.
14. CANÇADO, R.D.; JESUS, J.A. A doença falciforme no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 29, n. 3, p. 203-206, 2007.
15. CARVALHO, T.M. Resultados do levantamento epidemiológico da sociedade brasileira de triagem neonatal (SBTN). *Rev Méd Minas Gerais*, v. 13, n.2, p. 109-135, 2003.
16. CASTRO JÚNIOR, C.G.; GREGIANIN, L.J.; BRUNETTO, A.L. Transplante de medula óssea e transplante de cordão umbilical em pediatria. *Jornal de Pediatria*.v.77, n. 5, 2001.
17. COSTA, V.A. et al. Contribuição para estimativa da frequência da frequência populacional da persistência hereditária de hemoglobina fetal no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, p. 1469-1471, set-out 2002.

18. FERREIRA, D.C.; SANTOS, M.A.; PASSONI, D.C.R.M. Aspectos nutricionais do tratamento de crianças fenilcetonúricas. *Cadernos da Escola de Saúde*, Curitiba, n.2, p.1-7, 2009.
19. FIGUEIREDO, M.S. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 29, n. 3, p. 313-315, 2007.
20. FIGUEIREDO, M.S. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. v. 29, n. 3., p. 215-217, 2007.
21. GUIMARÃES, C.T.L.; COELHO, G. O. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. *Ciência e Saúde Coletiva*. v. 15, n. 1, p. 1733-1740. 2010.
22. GUIMARÃES, T.M.R.; MIRANDA, W.L.; TAVARES, M.M.F. O cotidiano das famílias de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. v.31, n. 1, p. 9-14, 2009.
23. Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas (LHGH). Hemoglobinopatias. *Talassemias do tipo alfa*. Disponível em: <<http://www.lhgdh.locaweb.com.br/hemoglobinopatias/alfatalassemia.asp>>. Acesso em: 24 set. 2011.
24. LEÃO, L.L.; AGUIAR, M.J.B. Newborn screening: what pediatrics should know. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v.84, n.4, p.80-92, Aug. 2008.
25. MAGALHÃES, P.K.R. et. al. Programa de triagem neonatal do hospital das clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 445-454, fev. 2009.

26. MIRA, N.V.M.; MARQUEZ, U.M.L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *Revista de Saúde Pública*. v.34, n.1, p.86-96, Fev. 2000.
27. MONTEIRO, L.T.B.; CÂNDIDO, LM.B. Phenylketonuria in Brazil: evolution and cases. *Revista de Nutrição*. Campinas, v. 9, n. 3, May/June 2006.
28. MURAO, M.; FERRAZ, M.H.C. Traço falciforme – heterozigose para hemoglobina S. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*.v. 29, n. 3, p. 223-225, 2007.
29. NASCIMENTO, M.L. et al. Avaliação do programa de rastreamento neonatal para hipotireoidismo congênito da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. v. 47, n. 1. São Paulo, Feb 2003.
30. NUSSBAUM, R.L.; McINNES, R.R.; WILLARD, H.F. Thompson & Thompson Genética Médica. Tradutor Paulo Armando Motta. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 387p.
31. NUZZO, D.V.P.; FONSECA, F.S. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 80, n. 5, p. 347-354, 2004.
32. OLIVEIRA, A.G. Probabilidade e estatística: segunda parte. Concórdia, Abril 2007.
33. PERONE, D. et al. Aspectos genéticos do hipotireoidismo congênito. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.48, n.1, fev. 2004.
34. RAMALHO, A.R.O. et al. Neonatal screening program for congenital hypothyroidism in northeast of Brazil: criteria, diagnosis and results. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. São Paulo, v.52, n.4, June 2008.

35. RAMALHO, A.S.; MAGNA, L.A. Aconselhamento genético do paciente com doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e hemoterapia*. Campinas, n. 29, p. 229-232, 2007.
36. RAMALHO, R.J.R.; VALIDO, D.P.; AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. Avaliação do programa de triagem para o hipotireoidismo congênito no estado de Sergipe. *Arq Bras Endocrinol Metab*. V. 44, n. 2, p 157-161, Abril 2000.
37. RIBEIRO, A.F. et. al. *Tratado de clínica médica*. Fibrose cística. Disponível em:  
<http://www.fibrocis.com.br/informativo/Fibrose%20%20%20%20%20%20c%EDstica%20Livro.pdf>. Acesso em: 18 ago. 2011.
38. RODRIGUES R. et. al. Cystic fibrosis and neonatal screening. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 24, n.4, p. 475-484. Rio de Janeiro, Fev 2008.
39. SANTOS, G.P.C. et al. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro, v. 81, n. 3, p. 240-244, 2005.
40. SILVA, J. A.; DALMASO, A. S. W. O agente comunitário da saúde e suas atribuições: os desafios para os processos de formação de recursos humanos em saúde. *Interface – Comunicação, Saúde, Educação*. v. 6, n.10, p. 75-96, Fev 2002.
41. SILVA, M.C.; SHIMAUTI, E.L.T. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. v. 28, n. 2, p. 144-148, 2006.
42. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Projeto diretrizes. Hipotireoidismo congênito. Set. 2005, 10f.

43. SOMMER C. K. et. al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 1709-1714, Ago 2006.
44. SOUZA, C.F.M.; SCHWARTS, I.V.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciência & Saúde Coletiva*, n.7, p.129-137, 2002.
45. TOMÉ-ALVES, R. et al. Hemoglobina AS/alfa-talassemia – importância diagnóstica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. v. 22, n. 3, p. 388-394, 2000.
46. VESPOLI, S. et. al. Análise das prevalências de doenças detectadas pelo programa de triagem neonatal no município de Araraquara no ano de 2009. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. v. 32, n. 2, p. 269-273, 2011.
47. VIEIRA, S. *Introdução à bioestatística*. 4. ed. Rio de Janeiro: Campus, 2008.
48. VILARINHO, L. et al. Fenilcetonúria revisitada. *Arquivos de Medicina*. v. 20, n.5/6, 2006.
49. WARD, L.S. et al. Comparação entre duas estratégias para detecção precoce de hipotireoidismo congênito. *Revista da Associação Médica Brasileira*. v. 44, n.2, p 81-86, 1998.
50. WATSON, M.S. et al. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system – executive summary. *Pediatrics*. v. 117, n. 5, May 2006.
51. WILSON, J.M.G.; JUNGNER, G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers (World Health Organization)*, Geneva, n.34, 163p., 1968.
52. ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. *Hematologia: fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu, 2005. cap 31, p. 309-328.

## ANEXO

## Questionário

- 1- Você sabe o que é Anemia falciforme?
- 2- Como é transmitido?
- 3- Assinale quais são os principais sintomas de Anemia falciforme?
- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> perda de apetite | <input type="checkbox"/> icterícia     | <input type="checkbox"/> hipertiroidismo  |
| <input type="checkbox"/> úlcera de perna  | <input type="checkbox"/> tremor        | <input type="checkbox"/> priapismo        |
| <input type="checkbox"/> hipertensão      | <input type="checkbox"/> AVC           | <input type="checkbox"/> crises dolorosas |
| <input type="checkbox"/> infecções        | <input type="checkbox"/> incontinência | <input type="checkbox"/> asma             |
- 4- Para que serve o "Teste do Pezinho"?
- 5- Quais os cuidados que deve ter com pacientes com Anemia falciforme?
- 6- Você sabe como é o tratamento da dor?
- 7- Um casal apresenta traço, eles pretendem ter filhos. Como você orientaria?