



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
FACULDADE DE BIOMEDICINA

HIGO RENNAN PAIXÃO ANDRADE

EXPERIÊNCIA DO INÍCIO DA IMPLANTAÇÃO DA TRIAGEM
FAMILIAR PARA PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME
ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HEMOPA DE BELÉM.

BELÉM/PA
2017

HIGO RENNAN PAIXÃO ANDRADE

EXPERIÊNCIA DO INICIO DA IMPLANTAÇÃO DA TRIAGEM
FAMILIAR PARA PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME
ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HEMOPA DE BELÉM.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Biomedicina da
Universidade Federal do Pará, como requisito
parcial para a obtenção do grau de Bacharel
em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Luis Francisco Heredero
Baute

BELÉM/PA
2017

HIGO RENNAN PAIXÃO ANDRADE

EXPERIÊNCIA DO INÍCIO DA IMPLANTAÇÃO DA TRIAGEM
FAMILIAR PARA PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME
ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HEMOPA DE BELÉM.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Biomedicina da Universidade
Federal do Pará, como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em
Biomedicina, aprovado com o conceito

Belém (PA), 22 de Fevereiro de 2017.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luis Francisco Heredero Baute
(ICB-UFPA) - Orientador

Prof^a. Dr^a. Antonette Souto El Husny
(HUBSF-UFPA) – Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Maria Helena Thomaz Maia
(ICB-UFPA) - Banca Examinadora

Prof^a. Dr. Leonardo dos Santos Sena
(ICB-UFPA) - Suplente

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a minha mãe Catia Cilene Paixão Andrade e a minha avó Adelaide silva da Paixão Andrade que foram sem sombra de dúvida à base de tudo pra mim, apoiando-me nos momentos difíceis com força, confiança, amor, ensinando-me a persistir nos meus objetivos e ajudando a alcançá-los.

À toda minha família pelo carinho e pela força demonstrada nesses anos, seja nos momentos de descontração ou nas adversidades vividas a cada dia, que serviram de motivação para superar todos os momentos de dificuldades nessa caminhada.

À minha tia Roseli Andrade por toda a ajuda na elaboração desse trabalho.

Ao meu orientador Professor Luis Francisco Heredero Baude por todos os momentos vividos até aqui. Agradeço as cobranças, exigências, confiança, por sempre me incentivar a trilhar novos e bons caminhos e, sobretudo por acreditar em mim. Obrigado e desculpa por não ser o aluno que você merecia aqui no Brasil.

À minha coorientadora/orientadora professora Maria Helena Thomaz Maia, por tudo o que vivemos até hoje. Agradeço as cobranças, exigências, confiança, a alegria, as babs, o companheirismo, os ensinamentos, e acima de tudo por ter me dado o privilégio de estar sempre perto de um ser humano tão especial em todos esses momentos, obrigado.

À grande colaboradora desse trabalho enfermeira da Fundação HEMOPA Rosilene Freitas, por contribuir de forma primordial na construção desse trabalho, pelos ensinamentos, pelas experiências compartilhadas, e por ser essa pessoas tão especial.

Agradeço ao LEIM por ter aberto as portas e servir de suporte para a construção desse trabalho.

À PROEX e a UFPA pela a oportunidade de desenvolver todas as boas atividades de extensão durante esses quatro anos.

À Fundação HEMOPA, ao SRTN/PA e ao LAPAD por ter dado suporte para a realização desse trabalho.

Aos meus amigos do "LabKids" por todos os momentos vividos nessa famigerada UFPA e nos labs da vida.

Agradeço especialmente as minhas amigas Camilly Érica e Ana Cecília, pelas demonstrações de amizade, companheirismo e por sempre estarem ao meu lado em todas as horas (e põe hora nisso) e momentos nesses quatro anos.

Aos meus amigos Eduarda Ferreira, Raianne Ferreira e Samara Ferreira, pela amizade e companheirismo de anos (24 pra ser mais exato).

Aos meus amigos Ana Carolina, Aline ferreira, Jackson Rodrigues, Vanessa Brito e Rebecca Cruz as “gordianes” que conheci através da Biomedicina e que hoje os levo para vida.

Enfim, a todos que contribuíram para o sucesso deste trabalho.

Muito obrigado!

Resumo

Doença Falciforme (DF) é uma condição genética com um padrão de herança autossômico recessivo mais conhecido em seres humanos, causada por uma mutação que ocasiona um defeito estrutural na cadeia da Beta da Hemoglobina, leva a uma deformação das hemácias, alterando sua forma bicôncava para uma em forma de foice. Por ser uma doença crônica, a DF tem sinais e sintomas que comprometem aspectos da pessoa com a doença devido as mais complexas manifestações clínicas (anemia, crises de dor, infecção recorrente, sequestro esplênico, acidente vascular cerebral e etc.), por isso a DF acaba por interferir em vários outros aspectos da vida dos acometidos por essa enfermidade, comprometendo assim nas interações sociais, nas relações conjugais e familiares, na educação, no emprego e etc. A DF constitui um grupo de enfermidades genéticas de maior frequência no mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) mais de 270 milhões de pessoas possuem genes que determinam essa condição. Segundo dado do Ministério da Saúde é possível estimar a prevalência referente à DF em diferentes regiões brasileiras, isso se deve pela ampla heterogeneidade característica da nossa população. Por ser muito frequente a DF, representa uma importante carga aos serviços de saúde pública no Brasil e no mundo, sobretudo por estar ligada a todos os níveis de atenção a saúde, desde os mais simples aos mais complexos, podendo resultar em problemas graves, por isso, a OMS e o Ministério da Saúde preconizam e mantêm parcerias que visam diminuir esses gastos, preconizando a adoção de estudo nas famílias identificadas com essa mutação. Segundo o que se refere os manuais da OMS, a criação de programas de triagem e prevenção de distúrbios genéticos podem ter vários benefícios para a saúde pública, para isso eles devem ser pautados na adoção de medidas de intervenção simples e abrangentes e de uma atenção integral, que pode trazer melhorias na qualidade de vida e longevidade, além de contribuir para uma significativa redução nos gastos com os serviços de saúde. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a experiência de introdução do processo de triagem familiar em um grupo de pacientes com Doença Falciforme atendidos na sede da Fundação HEMOPA em Belém do Pará, levando em conta a descrição do fluxograma de atenção a essas pessoas em dois centros de referência, para assim possibilitar um desenho de construção de um fluxograma que aborde a “triagem familiar” a um número maior de membros familiares de falcemicos no estado do Pará, identificando os fenótipos existentes através de metodologias de detecção implantadas no estado e do posterior oferecimento do aconselhamento genético e reprodutivo a essas pessoas nesses centros. Como resultado foi possível notar a inexistência de um programa de triagem familiar mais amplo que culminasse na prestação do serviço de aconselhamento genético, foi observado também a pouca aceitação das famílias pré-selecionadas para a participação do projeto, muitas vezes, devido ao nível cultural e educacional de nossa população, além da não familiarização com esse tipo de estudo e serviço. A partir desse resultado pode-se sugerir que o oferecimento desse programa no estado precisa ser direcionado a um número maior de pessoas, de forma contínua, abordando sempre aspectos voltados para a educação em saúde da população, estreitando os laços com a comunidade assistida, pois a maioria dos relatos de sucesso na implantação desse tipo de programa no mundo e no Brasil está ligado à receptividade da comunidade a essas propostas.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL.....	1
2 REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1 DOENÇA FALCIFORME.....	3
2.1.1 Características Clínicas da DF.....	5
2.1.2 Características moleculares da DF.....	6
2.1.3 Epidemiologia.....	8
2.1.4 Doença Falciforme e Saúde.....	10
2.2 PREVENÇÃO E CONTROLE DA DOENÇA FALCIFORME.....	11
2.2.1 O processo de prevenção na DF.....	12
2.3 TRIAGEM NEONATAL.....	13
2.4 ACONSELHAMENTO GENÉTICO E DOENÇA FALCIFORME.....	15
3 OBJETIVO.....	17
3.1 GERAL.....	17
3.2 ESPECÍFICOS.....	17
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	18
4.1 DESCRIÇÃO DOS FLUXOGRAMAS.....	18
4.2 DEFINIÇÃO DO CASO-ÍNDICE.....	18
4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	19
4.4 CONSTRUÇÕES DOS HEREDOGRAMAS.....	19
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO, PERDAS E RECEPTIVIDADE DO ESTUDO.....	19
4.6 INICIO DO DESENHO DO FLUXOGRAMA VOLTADO PARA A TRIAGEM FAMILIAR.....	20
4.7 VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	20
5 RESULTADOS.....	23
5.1 FLUXO DE PACIENTES PROCEDENTES DA TRIAGEM NEONATAL (SRTN/PA).....	23
5.2 FLUXO DE ATENDIMENTO AOS PACIENTES COM DF NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA (HEMOPA).....	25
5.3 INICIO DA CONSTRUÇÃO DO INFORME CLÍNICO.....	27

5.4 AVALIAÇÃO DA RECEPTIVIDADE E ACEITAÇÃO DO ESTUDO PELOS MEMBROS FAMILIARES.....	27
5.5 CONSTRUÇÃO DOS HEREDOGRAMAS.....	27
5.6 PRESENÇA DA MUTAÇÃO DO GENE HBS.....	29
6 DISCUSSÃO.....	30
7 RESULTADOS.....	33
8 REFERÊNCIAS.....	34
ANEXO I.....	38
ANEXO II.....	40
ANEXO III.....	41
ANEXO IV.....	41
ANEXO V.....	42

1. Introdução Geral

Segundo o Ministério da Saúde a Doença Falciforme (DF) é uma condição genética com um padrão de herança autossômico recessivo mais conhecido em seres humanos, ela é causada por uma mutação que ocasiona um defeito estrutural na cadeia da Beta Hemoglobina, leva a uma deformação das hemácias, alterando sua forma bicôncava para uma em forma de foice (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A hemoglobina normal é designada de Hemoglobina A (HbA), enquanto que a hemoglobina anormal mais comum é denominada de Hemoglobina S (HbS), outras hemoglobinas anormais podem ser encontradas, tais como: HbC, HbD, HbE, HbJ. A DF é manifestada quando o genótipo for homocigoto HbSS ou quando for duplo heterocigoto, ou seja, quando há combinação da hemoglobina S com as outras mutações (HbSC, HbSD e etc.) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). A presença de apenas um alelo da globina beta A, combinado com outro alelo da globina beta S, apresenta um padrão genético HbAS (heterocigose) que não produz manifestações clínicas da doença falciforme, sendo este indivíduo portador de traço falciforme (TF) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)

A DF constitui um grupo de enfermidades genéticas de maior frequência no mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) mais de 270 milhões de pessoas possuem genes que determinam essa condição. Segundo dado do Ministério da Saúde é possível estimar a prevalência referente à DF em diferentes regiões brasileiras, isso se deve a ampla heterogeneidade característica da nossa população. Alguns dados permitem estimar a existência de mais de dois milhões de portadores do gene da HbS; mais de oito mil afetados com a forma homocigótica (HbSS ou em dupla heterocigose). Estima-se que atualmente nasçam por ano cerca de 3.000 crianças com DF e cerca de 200.000 com traço falciforme no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Por ser uma doença crônica, a DF tem sinais e sintomas que comprometem aspectos da pessoa com a doença devido as mais complexas manifestações clínicas (anemia, crises de dor, infecção recorrente, sequestro esplênico, acidente vascular cerebral e etc.), por isso a DF acaba por interferir em vários outros aspectos da vida dos acometidos por essa enfermidade, comprometendo assim nas interações sociais, nas relações conjugais e familiares, na educação, no emprego e etc. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A DF não tem cura, por isso a adoção de medidas preventivas torna-se um importante fator de combate às complicações clínicas da doença, essas devem ser adotadas desde o começo da vida dessas pessoas.

Dado o caráter hereditário da doença falciforme e de outras doenças genéticas, o aconselhamento genético parece ser em todos os seus aspectos, a melhor forma de atenção às famílias e as pessoas com doenças genéticas, o que pode ser constatado pelos documentos emitidos pelo ministério da saúde, como, nas diretrizes para a atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde (SUS) assim como no que refere o Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do programa de triagem neonatal (MINISTERIO DA SAÚDE, 2002; 2014).

O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família, esse deve estar à disposição de todos os acometidos por essas enfermidades. É primordial nesse processo a detecção de heterozigotos, para que seja feita uma educação aos mesmos com a finalidade de ser adotada uma conduta reprodutiva responsável, a aceitação dessas medidas tem haver com a cultura e com a ética de determinada população, pois os métodos adotados devem ser abordados seguindo os preceitos de cada país (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

Segundo o que se refere os manuais da OMS, a criação de programas de triagem e prevenção de distúrbios genéticos podem ter vários benefícios para a saúde pública, para isso eles devem ser pautados na adoção de medidas de intervenção simples e abrangentes e de uma atenção integral, que pode trazer melhorias na qualidade de vida e longevidade, além de contribuir para uma significativa redução nos gastos com os serviços de saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

Como já descrito anteriormente a doença falciforme é muito frequente, além disso, representa uma importante carga aos serviços de saúde pública no Brasil e no mundo, sobretudo por estar ligada a todos os níveis de atenção a saúde, desde os mais simples aos mais complexos, podendo resultar em problemas graves, por isso, a OMS e o Ministério da Saúde preconizam e mantêm parcerias que visam diminuir esses gastos, preconizando a adoção de estudo nas famílias identificadas com essa mutação.

Portanto dada toda essa problemática ser observada no serviço de referencia de atenção a pessoas com DF no estado do Pará foi possível idealizar a implantação de um projeto que objetivasse a aceitação dessas medidas pelas famílias atendidas na Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (Fundação HEMOPA), com sede em Belém, capital do estado, tendo em vista que o mesmo é o centro de referência estadual para doenças hematológicas. Foi estabelecida uma parceria a partir da aprovação do projeto de extensão na

Universidade Federal do Pará (UFPA), intitulado “IMPLEMENTAÇÃO DE ESTRATÉGIAS E TECNOLOGIAS PARA GARANTIR DIREITOS HUMANOS EM GENÉTICA COMUNITÁRIA” que seria realizado pela universidade e a Fundação, tendo por finalidade, possibilitar a partir dos princípios da triagem familiar uma melhor assistência aos pacientes de DF e seus familiares. A fundação HEMOPA de Belém recebe encaminhamentos de usuários de todo o PARÁ e de estados vizinhos para o diagnóstico de doenças hematológicas. Atende cerca de quatorze mil usuários/Ano em regime ambulatorial e possui em torno de dois mil registros de usuários ativos. Desses, 820 são portadores de síndromes falciformes .

Dado todo o exposto acima, da preocupação da OMS e do Ministério da Saúde com grande numero de notificações de casos de DF no Brasil e no Mundo, juntamente com a característica da população paraense que é miscigenada tem grande parcela desta propicia a carrear essa condição, aliada a grande complexidade que é o tratamento e a adoção de medidas profiláticas para a conquista de um bom prognóstico no acompanhamento para acometidos por essa enfermidade, gerou a possibilidade de iniciar a implantação na rede complementar do SRTN/PA o serviço de “triagem familiar”, a fim de prestar uma melhor assistência a todos os familiares que são atendidos na Fundação HEMOPA, bem como informa-los e educa-los sobre essa condição.

2 - Referencial Teórico

2.1 Doença Falciforme

A Hemoglobina (Hb) é uma proteína respiratória celular que está presente no interior das hemácias, sua principal função é o transporte de oxigênio (O₂) e outros gases para todo o organismo humano (dióxido de carbono CO₂, monóxido de carbono CO e óxido nítrico NO). Sua estrutura é quimicamente unida pelo grupo prostético heme que tem a função de receber, ligar e/ou liberar o oxigênio e outros gases nos tecidos. Ela é formada por um conjunto de proteínas que se encontram bem relacionadas e são formadas por um emparelhamento simétrico de dímeros de cadeias polipeptídicas, que são as cadeias α - e β -globinas, que estão dispostas em uma unidade funcional tetramérica (Schechter, 2008).

A Hb tem formato esferoide e globular e é composta por quatro unidades que por sua vez são compostas por quatro subunidades de cadeias que são descritas como alfa (alfa- α e zeta- ξ) e não-alfa (beta- β , delta- δ , gama- γ e epsilon- ϵ). Os genes que codificam essas

cadeias estão localizados nos cromossomos 16 e 11, respectivamente. As combinações entre essas cadeias dão origem a diferentes tipos de hemoglobina presentes no interior dos eritrócitos em todos os períodos do desenvolvimento humano (embrionário, fetal e adulto). Durante o período de três meses há um predomínio de produção de Hb embrionária (Gower-1, Portland e Gower-2), a partir desse período há uma prevalência na produção da hemoglobina fetal (HbF) com o progressivo incremento da produção das cadeias alfa e gama, que ocasiona na diminuição da produção da HbF. A produção da cadeia beta ocorre a partir das seis semanas de vida fetal. Essa produção gera uma mudança na conformação das cadeias formando a produção da hemoglobina A (HbA), a HbA estará presente nas hemácias após os seis meses iniciais de vida e por toda a fase adulta formando a composição da hemoglobina normal HbA (α_2/β_2) (Neto & Pitombeira, 2002).

De acordo com o Ministério da Saúde (2001), a Doença Falciforme (DF) é uma doença autossômica recessiva de padrão monogênico hereditário mais comum no Brasil. A DF pode ser decorrente de defeitos na estrutura da hemoglobina (Hb) associados ou não a defeitos na sua síntese (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

O gene da globina β é autossômico e está localizado no braço curto do cromossomo 11 (Bandeira, 2006). A causa da principal alteração que leva a manifestações clínicas da doença é resultante de uma mutação de ponto (GAG->GTG) no gene da globina beta da hemoglobina, que origina uma Hb anormal, denominada hemoglobina S (HbS), ao invés da Hb normal denominada hemoglobina A (HbA). Esta mutação leva a uma substituição nessa cadeia de nucleotídeos que ocasiona a substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia beta, o que conseqüentemente modifica físico e quimicamente a molécula da hemoglobina (ANVISA 2001).

Os efeitos dessa mutação acontecem na superfície da molécula, alterando sua carga e mobilidade. Quando completamente oxigenada, a HbS é solúvel, mas quando a oxigenação é retirada ou incompleta, ocorre polimerização com conseqüente falcização das hemácias (hemácias em forma de foice), que ocasionando o enrijecimento e o conseqüente encurtamento da vida média dos glóbulos vermelhos no organismo. Esta alteração tem como conseqüência diversos fenômenos que diminuem a expectativa de vida dos falcêmicos, bem como, causam efeitos dolorosos na vida dessas pessoas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

O termo “Doença Falciforme” é usado para designar um grupo de alterações genéticas caracterizadas pelo predomínio da hemoglobina S (HbS). Essas alterações incluem a anemia falciforme (HbSS), as duplas heterozigoses são alterações que estão em associações

da HbS com outras variantes de Hb mutante, tais como HbD, HbC, HbE e as interações com talassemias e outras mais raras. As síndromes falciformes incluem ainda o traço falciforme e a anemia falciforme associada à persistência hereditária de hemoglobina fetal (HbF), e a este conjunto de doença, denomina-se hemoglobinopatias (ANVISA, 2001).

Em geral, os pais das pessoas com DF são portadores assintomáticos de um único gene afetado (heterozigotos), e possuem um genótipo HbA e HbS (HbAS). A doença é manifestada quando há transmissão de cada um deles do gene alterado para a criança, que assim recebe o gene anormal em dose dupla (homozigoto HbSS) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

2.1.1- Características Clínicas da DF

A doença falciforme (SCD) é caracterizada por eventos vaso-oclusivos que são intermitentes e que apresentam quadros de anemia hemolítica crônica. Os eventos vaso-oclusivos resultam em isquemia tecidual, que levam a dor aguda e crônica, bem como, danos aos órgãos que podem afetar qualquer órgão do corpo, incluindo ossos, pulmões, fígado, rins, cérebro, olhos e articulações. Dactilite falcêmica (dor e/ou inchaço das mãos ou pés) em lactentes e crianças jovens é muitas vezes a manifestação mais antiga da DF. Em crianças, o baço pode tornar-se encoberto com células sanguíneas que pode resultar em um "esmagamento sequencial". O baço é particularmente sujeito ao enfarte a maioria dos indivíduos com DF são funcionalmente asplênico na primeira infância, o que aumenta o risco de certos tipos de infecções bacterianas. A hemólise crônica pode resultar em graus variados de anemia, icterícia, colelitíase, crescimento tardio e maturação sexual. Indivíduos com as maiores taxas de hemólise estão predispostos à hipertensão arterial pulmonar, priapismo e úlceras nas pernas, mas podem estar relativamente protegidos contra a dor vaso-oclusiva (Gene Reviews, 2003).

Três características geneticamente determinadas têm importância na gravidade da evolução clínica da doença falciforme: os níveis de hemoglobina fetal (HbF), a ocorrência com a presença de alfa-talassemia, beta-talassemia e os haplótipos que estão associados ao gene da HbS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Segundo a OMS os níveis de HbF se encontram de maneira inversa a associação com a gravidade da doença.

Existem cinco diferentes haplótipos descritos que estão associados ao gene da HbS, cada um desses recebe o nome da região ou grupo étnico em que sua prevalência é maior (Senegal, Benin, Banto, Camarões e Árabe-Indiano). A ocorrência da doença falciforme em associação aos haplótipos Senegal e Árabe-Indiano é considerada de aspecto muito mais benigno do que quando associada aos outros haplótipos, no entanto, existem indícios de que a DF associada ao haplótipo Banto pode ser mais grave do aquela associada ao haplótipo Benin. Como cada haplótipo é predominante em uma região da África ou da Ásia, a proporção de pacientes com os diversos haplótipos diverge nas diferentes regiões da América, segundo a origem étnica das populações negras, na América do Norte e no Caribe há predomina do haplótipo Benin, seguido pelo Senegal e o Banto em proporções semelhantes, no Brasil, predomina o haplótipo Banto seguido pelo Benin, sendo quase ausente a existência do haplótipo Senegal. Uma das consequências deste fato é que a gravidade e a evolução clínica da doença falciforme, no Brasil, podem ser diversas e diferentes daquelas observadas em outros países (ANVISA, 2001).

2.1.2- Características moleculares da DF

Vários fatores influenciam o grau de polimerização dos eritrócitos, entre eles estão: a porcentagem de HbS intracelular, o grau de desidratação celular, a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), o tempo de trânsito dos glóbulos vermelhos na microcirculação, a composição das hemoglobinas dentro das células, levando em conta a porcentagem de HbS e de outras hemoglobinas não S, além do pH, entre outros fatores (ANVISA, 2001).

Em geral, quanto maior a quantidade de HbS, mais grave é a doença. Os pacientes homocigóticos para HbS têm quadro clínico, em geral, mais grave do que os pacientes com hemoglobinopatia SC, SD, SE e etc. A associação com persistência hereditária de hemoglobina fetal confere melhor prognóstico à doença (Ministério da Saúde, 2015).

A desidratação celular aumenta a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), facilitando a falcização, por aumentar a possibilidade de contato entre as moléculas de HbS. A associação entre HbS e talassemia, que tende a reduzir a CHCM, pode associar-se a quadros clínicos menos graves, em alguns casos (ANVISA, 2001).

O intervalo de tempo no qual a HbS permanece desoxigenada também é importante. A polimerização aumenta com qualquer aumento do tempo de trânsito dos eritrócitos através da microcirculação. Assim, existe maior tendência à falcização nos locais do organismo onde a circulação é lenta, como acontece no baço por exemplo. 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 que causam o fenômeno de desoxigenação (desoxiHbS). A influência sobre a polimerização da HbS varia com o tipo de hemoglobina não-S que está presente dentro da célula, a hemoglobina fetal é a que menos participa da polimerização celular, essa poder ser considerada como fator de proteção a esse fenômeno quando em determinadas concentrações, devido sobretudo ela possuir uma maior afinidade com o oxigênio, ou seja, partindo desse pressuposto quanto maior for a porcentagem de hemoglobina fetal, menor é a polimerização da HbS (ANVISA, 2001).

Clinicamente, níveis elevados de hemoglobina fetal associam-se à menor gravidade da doença. A acidose, por sua vez, diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, aumentando a polimerização, através do aumento da quantidade de desoxiHbS dentro da célula. Além do distúrbio na deformidade celular, que altera as propriedades de fluxo das células vermelhas na microcirculação, a polimerização da HbS causa também alterações na membrana celular. Após repetidos episódios de falcização e desfalcização, as células falciformes tendem a perder K^+ e água, tornando-se desidratadas. Isto resulta em aumento da concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM) com provável aumento na polimerização. A membrana da hemácia torna-se alterada, assumindo uma conformação rígida e anormal, constituindo as células em forma de foice. Como resultado da polimerização da HbS, do aumento da CHCM e das alterações de membrana, os eritrócitos são sequestrados e prematuramente destruídos pelo sistema monocítico fagocitário (ANVISA, 2001).

A destruição aumentada de eritrócitos, leva à anemia hemolítica crônica, é uma manifestação clínica importante das doenças falciformes.

A ausência de anemia ao nascimento e seu início, acompanhando a queda de hemoglobina fetal pós-natal e a síntese de HbS, indicam que a falcização é necessária para a

indução das anormalidades celulares responsáveis pela destruição das hemácias. A acentuada variação nos graus de anemia entre os pacientes e, às vezes no mesmo paciente ao longo do tempo, sugere que múltiplos mecanismos estão envolvidos na remoção das hemácias da circulação. A redução dos valores da hemoglobina e do hematócrito, associada ao aumento do número de reticulócitos e à diminuição da vida média dos eritrócitos, são alterações presentes nas anemias hemolíticas e estão presentes nas doenças falciformes. A hemólise ocorre por destruição extravascular e intravascular dos eritrócitos. A contribuição precisa de cada mecanismo ainda não está bem estabelecida. O mecanismo dominante é a hemólise extravascular, que decorre do reconhecimento e fagocitose das células vermelhas que sofreram falcização e/ou lesão oxidação-induzida da membrana celular. A hemólise intravascular, estimada em um terço da hemólise total, provavelmente decorre da lise dos eritrócitos falciformes complemento-induzida e da fragmentação celular. A falcização tem um papel fundamental na indução das anormalidades celulares responsáveis tanto pela hemólise intravascular quanto pela extravascular. Existe forte correlação entre a porcentagem de células irreversivelmente falcizadas, que constituem uma subpopulação de células densas, desidratadas e a taxa de hemólise. As evidências de que a população de células densas exibe níveis aumentados de imunoglobulinas ligadas à superfície, levando ao seu reconhecimento pelos monócitos e macrófagos e de que estas células são mais sensíveis à lise pelo complemento e fragmentação mecânica, dá suporte à hipótese de que esta subpopulação de glóbulos vermelhos exerce um papel chave na hemólise da anemia falciforme. Estes são os eventos que constituem a base para o encurtamento da vida média dos eritrócitos, com consequente anemia hemolítica, e para a oclusão da microcirculação com isquemia e eventual infarto tecidual, que resulta em lesão orgânica crônica e em crises dolorosas agudas, manifestações mais típicas das doenças falciformes (ANVISA, 2001; Bandeira, 2006; Ribeiro et al 2008).

2.1.3- Epidemiologia – No mundo e no Brasil

Com base nos dados produzidos pelo PNTN (Programa Nacional de Triagem Neonatal) é importante destacar que a incidência de nascidos vivos no Brasil com a doença

falciforme e de cerca de um a cada mil crianças nas nascidas vivas no país, esses dados também mostram que a incidência de pessoas com traço falciforme é de um a cada 35 nascidos vivos no país. A origem africana da doença falciforme no Brasil introduzida pela grande migração forçada dos mais diferentes povos africanos que desenvolveram diferentes mutações reflete diretamente na heterogeneidade etiológica dessa enfermidade no país. Estima-se que atualmente nasçam por ano cerca de 3.000 crianças com DF e cerca de 200.000 com traço falciforme no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Segundo dados do Ministério da Saúde, as prevalências referentes à doença em diferentes regiões brasileiras devido a ampla heterogeneidade característica da nossa população permitem estimar a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS; mais de 8 mil afetados com a forma homozigótica (HbSS ou em dupla heterozigose). Estima-se o nascimento de setecentos a mil casos novos anuais de doenças falciformes no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Dado o caráter migratório citado acima, a distribuição demográfica de acometimento da DF é heterogêneo no país, algumas regiões onde o sistema escravocrata se instalou com maior predomínio é influência são aqueles que apresentam maiores taxas de prevalência e incidência da DF. Assim as regiões norte e nordeste (prevalência de 6% a 8%) que apresentam grande parcela de sua população formada por descendentes desses povos apresentam os maiores índices de prevalência e incidência da DF no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; 2015).

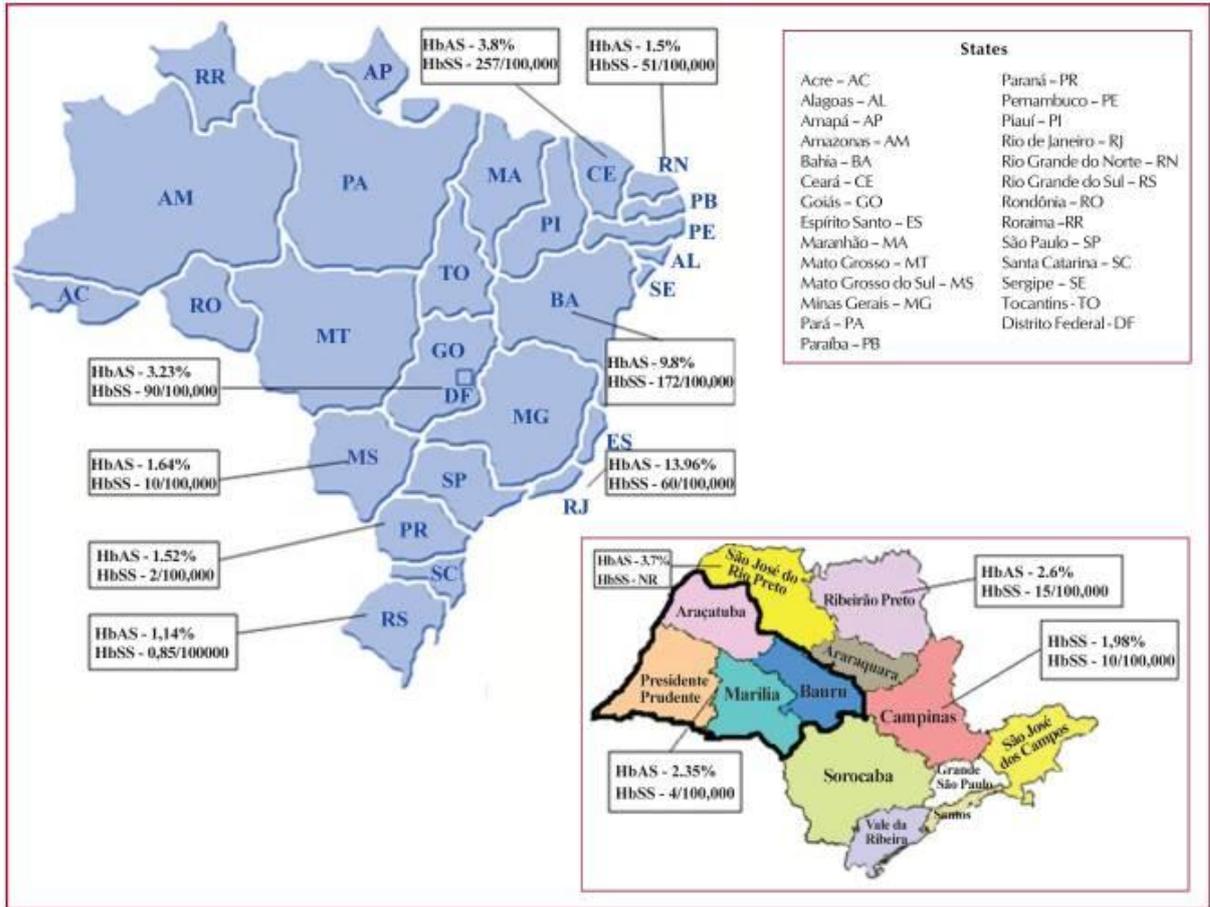


Figura 1: Distribuição e prevalência da doença falciforme no Brasil. Fonte: GeneReview, 2003.

Segundo a OMS estima-se que existam atualmente no mundo cerca de 270 milhões de pessoas que possuem genes que determinam a presença de Hb anormais, 5% da população mundial é portadora do gene para hemoglobinopatias e que cerca de 400 mil crianças nasçam com doença falciforme ou com algum tipo de talassemia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

2.1.4- Doença Falciforme e Saúde

A gravidade clínica nas pessoas com DF é variável, mas existe uma quantidade significativa de pessoas com DF que apresentam a forma mais grave da doença. A morbidade e a mortalidade relacionadas à DF são resultantes de processos de infeccioso, hemólise e microinfartos decorrentes de fenômenos vaso-oclusivos. Devido essas colocações faz-se necessário estabelecer um fluxo de encaminhamento pelo centro de referência para que seja fornecida assistência a essas pessoas nas especialidades médicas, para o diagnóstico e para o

acompanhamento e o tratamento das alterações específicas resultantes de eventos agudos ou relacionados com os danos crônicos dos órgãos, como a cirurgia, pneumologia, cardiologia, endocrinologia, nefrologia, neurologia, oftalmologia e urologia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Segundo o ministério da saúde o processo de regulação do Sistema único de Saúde (SUS) deve ser voltado para essa atenção nas diversas especialidades, bem como, para a distribuição dos leitos hospitalares, devendo ser orientada seguindo as especificidades de cada grau de gravidade das intercorrências, pois, quanto não há assistência a essas pessoas em tempo hábil, o comprometimento a saúde desses pode ser manifestado de forma grave, por serem acompanhadas de intensas crises algícas.

Por isso assistência integral a todas as pessoas deve ser prioridade em todos os níveis de atenção, essas precisam ser acompanhadas durante todo seu ciclo de vida, através da adoção de medidas profiláticas, propedêuticas e terapêuticas, além de sempre com boas condições no acesso às ações e aos serviços de saúde de média e de alta complexidade, que são necessários ao cuidado integral dos usuários com DF, por meio das centrais de regulação ou de acordo com a com a organização dos serviços de atenção local (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

2.2 Prevenção e Controle da Doença Falciforme

Segundo a OMS é imprescindível e possível a adoção de medidas preventivas no combate a ocorrência de mais acometidos pela DF no mundo. Muitas medidas já estão disponíveis no mundo para a redução dessa enfermidade, incluindo testes que são extremamente baratos e confiáveis (eletroforese de hemoglobina), bem como aqueles um pouco mais complexos (análise de amostra da vilosidade coriônica em fetos de até nove semanas como teste pré-natal). No entanto a adoção dessas medidas requer uma maior atenção na educação em saúde de todos profissionais envolvidos em cada país. A adoção de tais medidas no diagnóstico pré-natal pode ocasionar uma série de questões éticas de acordo com a cultura do seu país (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

Dadas essas informações o advento da adoção do aconselhamento genético e do diagnóstico pré-natal, mostrou ser um importante fator de redução de nascimento de crianças afetadas pela DF em alguns países onde essas praticas já foram implantadas (EUA, Reino Unido, Itália e etc.), essa prática deve ser implantada respeitando os três princípios

fundamentais da genética médica, que são: autonomia do indivíduo ou do casal na tomada de decisões; direito a informação adequada e completa; e a adoção dos mais elevados padrões de confidencialidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

É possível a adoção de medidas preventivas no período pré-concepcional, entretanto é necessário que se estabeleça um programa eficiente que ofereça esse serviço a população. Alguns países já obtiveram sucesso na implantação desse tipo de programa para o controle de hemoglobinopatias, há exemplos, no programa de prevenção de talassemias para pessoas solteiras realizado em Montreal no Canadá, no programa criado nas Ilhas Maldivas que oferece a triagem neonatal e nos programas Italiano e Grego que oferecem a triagem pré-reprodutiva a população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

A adoção dessas medidas é extremamente necessária dada as características da manifestação clínica da DF. A adoção do diagnóstico neonatal permite que se adotem medidas simples de proteção, de informações para os pais, e de medidas profiláticas como tratamento com penicilina e hidroxíureia, que acabam por propiciar uma melhor qualidade de vida aos falcêmicos e seus familiares. Para complemento do diagnóstico neonatal é imprescindível o fornecimento do aconselhamento genético para os pais e para as pessoas atendidas na atenção primária, haja vista que, a não adoção dessas medidas pode trazer uma série de consequências para os sistemas de saúde, podendo resultar no aumento do custo relacionado a todos os níveis de atenção ao paciente anualmente, o que pode acarretar em sérias implicações para os países, especialmente aqueles com recursos limitados. Como com todas as doenças crônicas, o gerenciamento cria uma demanda cumulativa de mais serviços. A vigilância e a educação devem ser adotadas em nível comunitário de atenção, através do sistema primário de saúde, de modo a aumentar a consciência do problema e prolongar a sobrevivência dos indivíduos afetados. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

2.2.1 O Processo de prevenção na DF

Segundo a OMS o controle de enfermidade genéticas deve ser baseado em estratégias integradas e amplas que acabem combinando na adoção de um melhor tratamento associado ao maior número de métodos de prevenções possíveis, tudo isso mediante a atividades educacionais desenvolvidas na comunidade, triagem na população, aconselhamento

genético e da disponibilidade de meios de diagnóstico precoce. Os serviços genéticos para o controle de doenças genéticas devem ser criados obedecendo à criação de uma plataforma sólida para que sejam aplicadas técnicas genéticas a uma maior variedade de problemas da saúde pública.

Algumas enfermidades genéticas consideradas mais comuns (hemofilia, fenilcetonúria, talassemias e fibrose cística) podem ser consideradas um sucesso no que diz respeito a seu fácil manejo. Os tratamentos eficazes resultam não somente a em uma maior esperança de vida, como também, em uma maior qualidade de vida. O tratamento e a prevenção são complementares e permitem a redução de despesas com a saúde pública, sobre todos os casos de doenças recessivas mais comuns. Assim mesmo, deve-se confiar na concessão de drogas órfãs pelas autoridades nacionais para o tratamento de enfermidades raras (distrofia muscular e doença de Huntington), fomentadas por iniciativas encaminhadas para promover o desenvolvimento de medicamentos apropriados o que reportará em diversos benefícios terapêuticos a muitos pacientes.

Futuramente a terapia gênica em células somáticas poderá ter um papel importante no tratamento das enfermidades genéticas, embora tenha que se passar longos anos para que essas práticas sejam adotadas na rotina clínica.

A eficácia das estratégias preventivas contra as enfermidades genéticas tem demonstrado em alguns países onde se tem uma doença hereditária comum, e onde é possível identificar facilmente os portadores dos genes envolvidos, por exemplo, no Chipre, Grécia e na Itália a triagem da talassemia é uma prática comum e habitual e se dispõe de dados nacionais de verificação ao aspecto; a maioria dos casais em risco reprodutivo são identificados com antecipação suficiente para que se possa oferecer um diagnóstico precoce logo nos primeiros meses da gravidez, a maioria da população desses países utilizam esse serviço e têm filhos saudáveis. É necessário respaldar os programas de triagem feitos mediante a educação do público e mediante agências reguladoras a fim de capacitar aos indivíduos para que esses tomem decisões informadas e, além disso, assegurar que as pessoas não sofram discriminação em consequência dos resultados dos testes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005).

2.3 Triagem Neonatal

Nos Estado Unidos devido a alta concentração de pessoas negras observasse uma alta morbidade e mortalidade da doença falciforme, por isso atualmente todos estados norte

americanos realizam a triagem neonatal em caráter universal para doença falciforme, o que segundo a CDC contribuiu significativamente para a diminuição desses níveis. Nos Estados Unidos a grande maioria dos casos novos são diagnosticados no nascimento, permitindo o encaminhamento imediato e eficaz para o atendimento especializado antes do início do início da sintomatologia da DF (Gene Reviews, 2003).

Em alguns outros países a adoção de práticas relacionada à triagem neonatal de portadores e doentes para hemoglobinopatias estão sendo implantadas ou em implantação, há exemplos de medidas adotadas em Cuba, no Chipre e na Grécia que são pioneiras em adotar a triagem para a detecção precoce de portadores do gene da hemoglobina S. No entanto em alguns outros países como os africanos que detêm atualmente a maior parcela da população acometida por essa enfermidade, existe dificuldade na adoção desses serviços de forma integral a toda a população as práticas existentes nesses países limitam o acesso a populações que tem maior risco de serem encontrados portadores dessas alterações, por exemplo, na África subsaariana, onde a incidência da variante falciforme é muito alta, a triagem é mínima, dispendiosa e regional (Gene Reviews, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

A triagem neonatal brasileira foi implantada ao Sistema único de Saúde (SUS) através da portaria GM/MS n.º 22, de 15 de Janeiro de 1992, na época essa legislação que determinava a obrigatoriedade do teste (“teste do pezinho”) em todos os recém-nascidos vivos e incluía somente a avaliação para Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002)

A partir da implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) em 2001, bem como, da criação da Política Nacional de Atenção à Pessoa com Doença Falciforme em 2005, foi possível ser organizada de maneira mais eficaz a adoção de medidas que pudessem identificar de forma precoce portadores de genes mutados na hemoglobina. Essa iniciativa permitiu a inserção da detecção de portadores da doença falciforme na chamada fase II de implantação do PNTN, em 2009 com a criação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias foi possível instituir a promoção e a garantia do seguimento das pessoas diagnosticadas com hemoglobinopatias pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN (Ministério da Saúde, 2001, 2005 e 2009). No estado do Pará a implantação da fase II do programa só ocorreu a partir de 2010 o que torna ainda mais difícil estimar a prevalência de casos anteriores a essa data, bem como torna a adoção da triagem familiar fundamental para a detecção de portadores que não tiveram a triagem de hemoglobinopatias inseridas na sua triagem neonatal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

2.4 Aconselhamento Genético e Doença Falciforme

Segundo o *Committee on Genetic Counseling of the American Society of Human Genetics (1974)*, o aconselhamento genético (AG) é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Ao AG compete a participação de pessoas capacitadas, que tem como objetivo ajudar o indivíduo e/ou sua família a compreender os mais variados aspectos envolvidos, que incluem o diagnóstico, o curso provável da doença e o manejo disponível. Dada à importância do AG no papel de avaliar como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência nos familiares, bem como, compreender as opções existentes para lidar com o risco de recorrência. O AG também fornece informações para uma escolha de ação mais apropriada à família para a adoção de decisões conscientes e equilibradas a respeito de vários aspectos, em função dos seus riscos e objetivos; a agir de acordo com sua decisão e a adaptar-se à doença da melhor maneira possível, considerando-se tanto um membro da família afetado quanto o risco de recorrência daquela doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

Segundo as Diretrizes de Atenção a Pessoas com Hemoglobinopatias todas as pessoas que apresentam risco de gerar filhos com alguma dessas enfermidades têm o direito de serem informadas, através do AG, principalmente devido o caráter hereditário desse grupo de doenças além de seus mais variados aspectos clínicos. Por isso os processos que envolvem o AG a essas doenças não devem ser considerados para ser adotado de maneira opcional ou de responsabilidade do geneticista capacitado para executar essas medidas, mas sim como um importante fator na conduta dos médicos envolvidos no processo de acompanhamento do paciente, sendo a omissão desse serviço considerada uma falta grave a conduta desse profissional. Como já mencionado o AG apresenta importantes implicações psicológicas, sociais e jurídicas, acarretando um alto grau de responsabilidade às instituições que o oferecem, o que torna imprescindível que ele seja fornecido por profissionais habilitados e com grande experiência, dentro dos mais rigorosos padrões éticos adotados pelas instituições responsáveis por capacitar esses profissionais no Brasil e no mundo (ANVISA, 2001; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

A Organização Mundial de Saúde e o Ministério da Saúde através de portarias e de manuais de atenção a pessoas com doença falciforme, preconizam a adoção de programas triagem familiar para essa enfermidade, pois eles apresentam a possibilidade do diagnóstico

de doentes, a identificação de casais de risco constituídos por dois heterozigotos, a adoção de orientação genética para os doentes e os heterozigotos. O sucesso dos programas de triagem devem ser pautados respeitando sempre a existência de normas éticas para doenças de caráter hereditário. Essas autarquias também preconizam a adoção de programas de triagem neonatal, acompanhada do aconselhamento genético dos pais dos doentes e de seus familiares oferecendo benefícios indiscutíveis para os serviços de saúde, bem como para a qualidade de vida dessas pessoas (ANVISA, 2001; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

A adoção desses programas de triagem em heterozigotos para a orientação genética requer cuidados éticos especiais, por envolver vários riscos a integridade dessas pessoas, como: risco de rotulação, discriminação, estigmatização, invasão de privacidade e perda de autoestima e etc. A criação desses programas deve fornecer a orientação genética e reprodutiva a pessoas com maturidade suficiente para assimilá-las, para que sejam adotadas por parte do paciente as melhores formas no de controle a essa enfermidade, principalmente no que diz respeito ao caráter genético e reprodutivo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

3. Objetivos

3.1 Geral

Avaliar a experiência de introdução do processo de triagem familiar em um grupo de pacientes com Doença Falciforme atendidos na sede da Fundação HEMOPA em Belém do Pará.

3.2 Específicos

- 1- Descrever o fluxo de atendimento aos pacientes com DF nos serviços de referência (SRTN/PA e Fundação HEMOPA);
- 2- Desenhar e Conduzir o processo de triagem familiar para as famílias de pacientes com DF;
- 3- Iniciar a Construção de heredogramas de famílias dos casos-índices;
- 4- Identificar os diferentes fenótipos de hemoglobina em cada núcleo familiar;
- 5- Determinar a aceitação da triagem familiar em um grupo pré-selecionado.

4. Material e Métodos

4.1 Descrição dos fluxogramas

Para se fazer a descrição dos fluxogramas de atenção no HEMOPA e no SRTN, foram analisados os documentos do Ministério da Saúde, publicações, visitas e entrevistas as pessoas encarregadas por esse serviço nessas instituições.

Nas visitas aos serviços mencionados não foi estabelecido um metodologia de análise do cumprimento das normativas, pois, não é o objetivo principal do trabalho, a ideia central é conhecer como funciona o atendimento a essas pessoas no estado para assim poder avaliar qual a melhor forma de inserção da triagem familiar no Pará.

Essa revisão utilizou as diretrizes de delineamento da triagem neonatal como alicerce dessa montagem implementada em alguns centros de referência, com isso foi possível a elaboração de um desenho que abordasse à prestação de serviços fundamentais para o seguimento adequado de fluxograma que compreendesse todo o serviço de atenção a triagem neonatal no estado do Pará.

A partir da revisão de documentos que retratam a condução da triagem familiar para doenças genéticas, juntamente com a proposta da triagem neonatal implantada em alguns países (Estados Unidos, Cuba e Xipre), e de visitas ao HEMOPA para acompanhar qual era o fluxograma de atenção a pessoas com DF, foi possível pensar na criação de um modelo de fluxo operacional que incluísse a triagem familiar aos membros familiares dos casos índices a fim de proporcionar uma maior amplitude no processo de busca por possíveis portadores da mutação.

4.2 Definição do caso-índice

Foram definidos como caso-índice, pacientes que durante o período de duração do projeto passaram pelo ambulatório de enfermagem do HEMOPA para as visitas protocolares de acompanhamento da evolução da DF, que possuíam o alelo HBB*S em homozigose identificados através da HPLC na triagem neonatal ou por diagnóstico tardio através da eletroforese de Hb em pH alcalino no próprio centro, que residissem na região metropolitana

de Belém ou em municípios vizinhos e que estivessem de acordo em participar de forma voluntária nesse projeto

4.3 População do estudo

Foram estudados os membros familiares dos casos-índice nos núcleos identificados abaixo, maiores de idade, independentemente de sexo, cor ou raça, que foram filtrados a partir da análise feita no prontuário dos pacientes atendidos na fundação, no período do estudo, e que atendessem os pré-requisitos já mencionados.

- ✓ Núcleo reduzido (NR): constituído de pai, mãe e irmãos;
- ✓ Núcleo de primeiro grau (N1): constituído dos avós, tios e primos de primeiro grau;
- ✓ Núcleo ampliado de primeiro grau (NA1): NR + N1. (BANDEIRA, 2006.)

4.4 Construções dos Heredogramas

A partir da seleção do caso índice e de seu posterior aceite para participação do estudo, foi possível iniciar a confecção o heredograma da família do paciente, para que assim pudessemos identificar e mapear quais os possíveis participantes do estudo.

A elaboração do Heredograma contou com informação dada pela pessoa responsável que por ventura assinou o TLCE (Anexo II) e o entregou ao membro do projeto, as informações também foram preenchidas pela obtenção do resultado da eletroforese dos familiares do caso-índice. A confecção foi feita obedecendo sempre a critérios existentes na literatura para o início de construção do heredograma, questões simbólicas, contextual, idade foram abordadas nesse processo A construção gráfica do heredograma foi feita pela ferramenta do sistema operacional do *Windows*, o *Paint*.

4.5 Critérios de exclusão, perdas e receptividade do estudo

Foram excluídas menores de 18 anos de idade, pessoas que residissem em locais onde seria difícil o retorno para a realização do estudo, haja vista, a difícil logística do estado e a condição socioeconômica da maioria dos pacientes, também foram excluídas e famílias com núcleo principal grande, pois muitos dos pertencentes a estes residem em outras cidade/estado

e até mesmo em outro país, o que dificultaria a realização do estudo, bem como pela mesma justificativa poderia ser difícil o contato e o retorno dos mesmos para a realização do teste.

4.6 Início do desenho do fluxograma voltado para a triagem familiar

O fluxo operacional proposto foi o seguinte: Os familiares, parentes diretos de cada caso-índice até a segunda geração, foram abordados pela equipe responsável pela pesquisa e convidados a participar do estudo, após a apresentação do projeto feita pela equipe responsável no ambulatório de enfermagem, que prosseguiu da apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo). Aqueles que aceitaram entrar no estudo assinaram o TCLE permitindo que a equipe obtivesse autorização para manter contato com os membros do núcleo familiar, os familiares que aceitaram fazer o teste voltaram para realização do mesmo no laboratório molecular na fundação. Após a ficar pronto o resultado do teste foi levado à equipe responsável por intermédio do ambulatório de enfermagem, após essa etapa esperamos que a partir da elaboração de uma informe clínico que já esta em construção seja possível fornece-lo para cada familiar que fez teste. Esse retorno deverá ser marcado juntamente com o retorno protocolar do paciente ao HEMOPA para que assim possamos fazer o aconselhamento genético reprodutivo tanto para portadores como para não portadores, bem como, realizar a entrega dos informes.

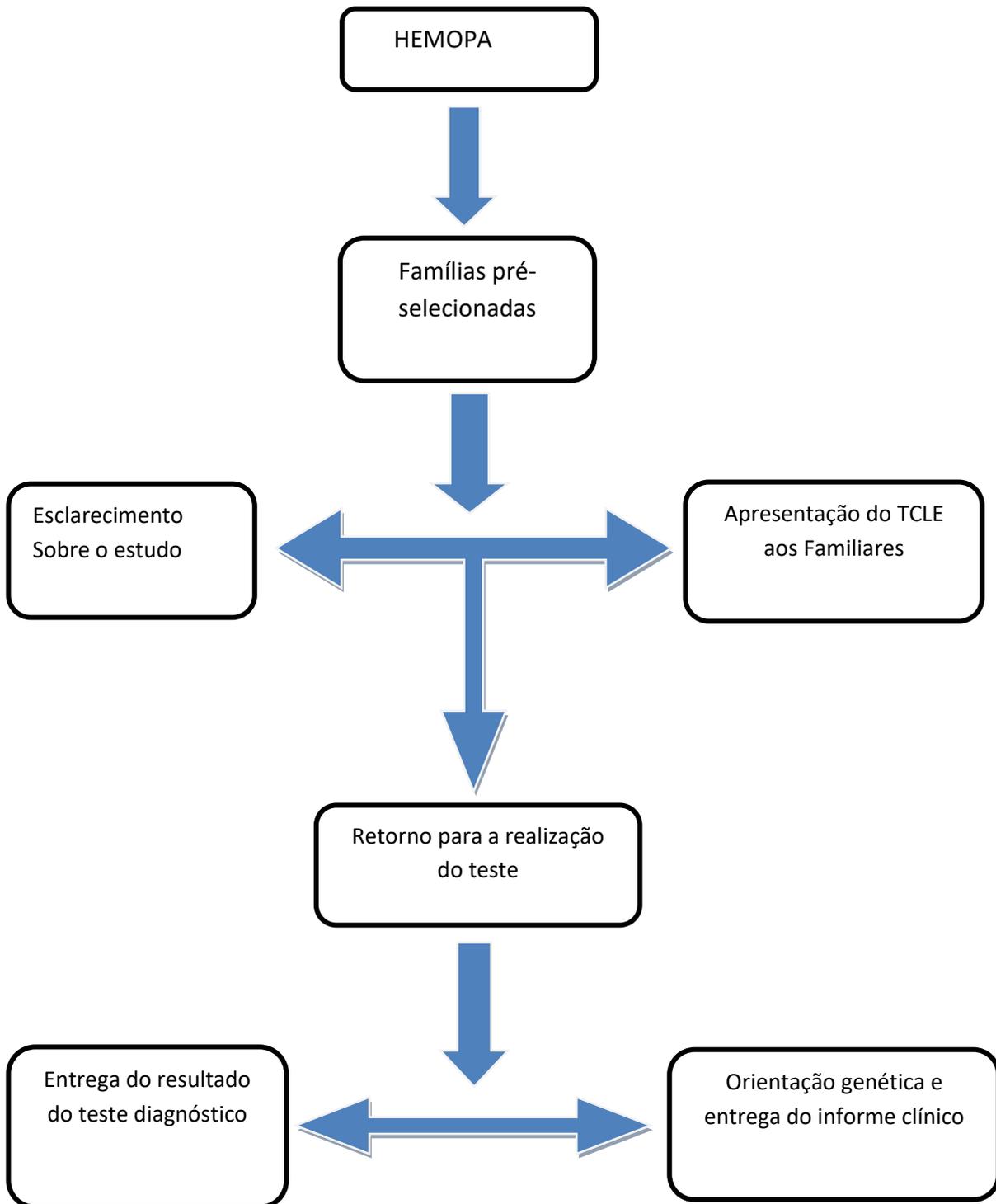


Figura 2: Proposta de fluxograma que foi ser adotado no decorrer deste projeto.
Dada toda a observação da visita

4.7 Variáveis estudadas

- ✓ Presença de HbS definida pela eletroforese de Hb;
- ✓ Grau de parentesco com o caso índice: pais irmãos, tios, primos e avós;
- ✓ Receptividade dos familiares à realização dos exames;
- ✓ Familiares de casos-índice que aceitaram de fato realizar os exames;
- ✓ Indivíduos examinados a partir de cada caso-índice;
- ✓ Intenção de uso da informação genética recebida.

5-Resultados

5.1.Fluxo de pacientes procedentes da triagem neonatal (SRTN/PA)

Todos os recém-nascidos a partir da implantação do PNTN têm direito ao teste do pezinho, que hoje em quase todo o Brasil é responsável por cobrir o diagnóstico de seis doenças. Dentre essas doenças estão as Hemoglobinopatias, onde se encaixa a doença falciforme que é o objetivo de nosso estudo (Ministério da Saúde, 2001).

O fluxo de atendimento de falcemicos oriundos da triagem neonatal no estado segue protocolos implantados pelo PTN-PA, que está organizado da seguinte forma:

Após o nascimento até o sétimo dia de vida toda criança deve fazer o teste do pezinho, esse poderá ser feito em um dos quase 800 postos de coleta do estado a partir de orientação recebida na rede básica de saúde. A coleta é feita em papel filtro em uma dessas unidades e encaminhada pelos correios até o Laboratório de Pesquisa e Apoio Diagnóstico (LAPAD). No laboratório após todo o processo de identificação e registro da amostra e posterior processamento da mesma o resultado é encaminhado para a unidade básica de que pertence à amostra, em casos positivos o LAPAD notifica a UBS sobre a necessidade de se coletar uma nova amostra, essa nova amostra deverá ser coletada no próprio laboratório para que se possa proceder com melhor acurácia a confirmação do primeiro diagnóstico, em caso se confirme o diagnóstico positivo o laboratório encaminha esse paciente para o SRTN. A partir da notificação da positividade do teste o serviço é responsável por convocar o paciente para a primeira consulta que é realizada pela equipe multiprofissional do SRTN (psicólogo, pediatra, serviço social e etc.), depois dessa primeira consulta o paciente é encaminhado para o centro de referência a Fundação HEMOPA para que se prossiga a condução do tratamento.

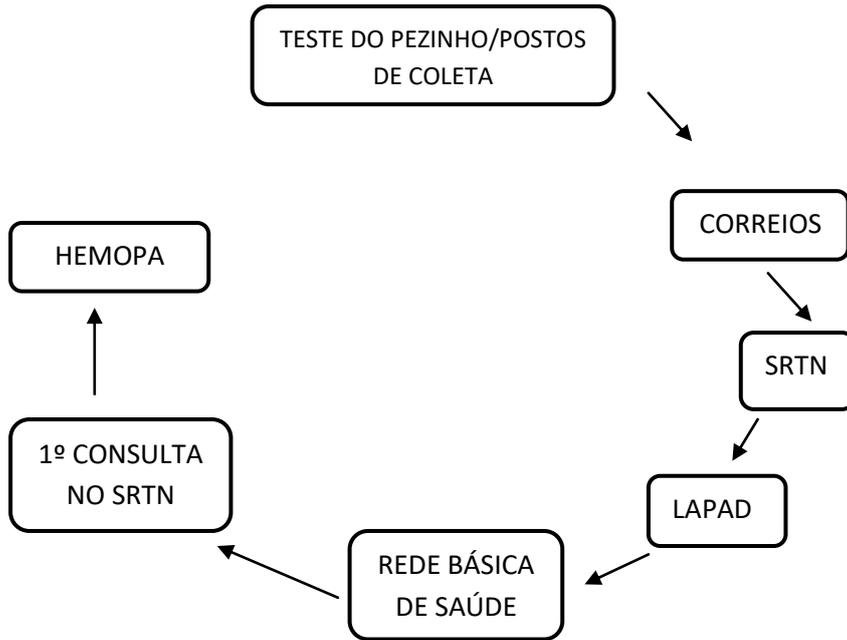


Figura 3: Fluxograma de atendimento a pessoas com DF vindas do serviço de referência.

Dada essa análise verificou que o fluxograma de atenção a portadores de DF no PNTN paraense funciona de acordo com as normativas implantadas pelo ministério da saúde, exceto pelo surgimento de algumas dificuldades temporais que atrapalham esse fluxo, essas estão relacionadas a fatores externos a administração do serviço paraense e estão ligadas a: falta no fornecimento de reagentes, demora na chegada da amostra, demora no retorno das pessoas para a confirmação diagnóstica, ou seja, o fluxo funciona muito bem, no entanto essas dificuldades geram algumas complicações que refletem no atraso do processamento da amostra seguido da demora na entrega dos resultados e no encaminhamento para o serviço de referência.

No período de visita ao SRTN observou que não há nenhum processo pré-estabelecido de condução para o aconselhamento genético para todos os familiares do portador da enfermidade, o que é preocupante, haja vista que, esse é o processo mais relevante para condutas de prevenção de doenças genéticas hereditárias, e deve ser preconizado nessa situação independente de que exista uma adequada orientação sobre a doença, pois não só trata da adoção de medidas profiláticas, mas se preocupa com o risco e ocorrência e de recorrência desta enfermidade.

5.2 Fluxo de atendimento aos pacientes com DF no serviço de referência (HEMOPA);

No que diz respeito à doença falciforme a fundação funciona desde a implantação Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) como rede complementar ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Pará (SRTN/PA) para o seguimento dos casos de hemoglobinopatias do Pará e estados vizinhos. Além disso, o centro conta com ambulatórios da equipe multiprofissional (Hematologista, Psicólogo, Dentista, Serviço Social, Enfermagem, Fármaco Terapia, Pedagogia e etc.) que é responsável por atender tanto pacientes oriundos do SRTN, como aqueles considerados de diagnóstico tardio, que veem encaminhados pela rede básica de saúde. Os heterozigotos AS (portadores do traço falciforme), são atendidos no SRTN do estado, localizado na Unidade de saúde básica do bairro do Marco em Belém.

Os pacientes que chegam ao HEMOPA com suspeita de diagnóstico tardio são encaminhados diretamente pela rede básica para que o serviço de referência faça o teste para o diagnóstico da Doença Falciforme. Para o primeiro atendimento esses pacientes são encaminhados pela recepção para a primeira consulta no ambulatório de enfermagem onde é feita uma anamnese e todo o esclarecimento de como são realizados os procedimentos adotados pela fundação, para uma melhor compreensão da enfermidade e de seu tratamento para então fazer o cadastro desse paciente. Nesse primeiro contato o paciente é encaminhado para o médico da prioridade hematológica que faz a requisição de todos os exames adicionais, além da solicitação da eletroforese de hemoglobina para a confirmação do teste diagnóstico e de seu genótipo, após é feito o agendamento de seu retorno a Fundação, nesse retorno o paciente passa pelos dois ambulatórios já citados para a reavaliação dos exames, onde conseqüentemente já deve se iniciar a profilaxia antibiótica conforme protocolo do Ministério da Saúde e a inserção deste no atendimento da equipe multiprofissional do HEMOPA (Dentista, Enfermagem, Fármaco Terapia, Hematologista, Pedagogia, Psicologia e Serviço Social) para que se possa seguir o protocolo de tratamento da Fundação para doenças hematológicas, que deverá ser sempre reagendado para o acompanhamento respeitando o período de três meses protocolares ou quando for necessário.

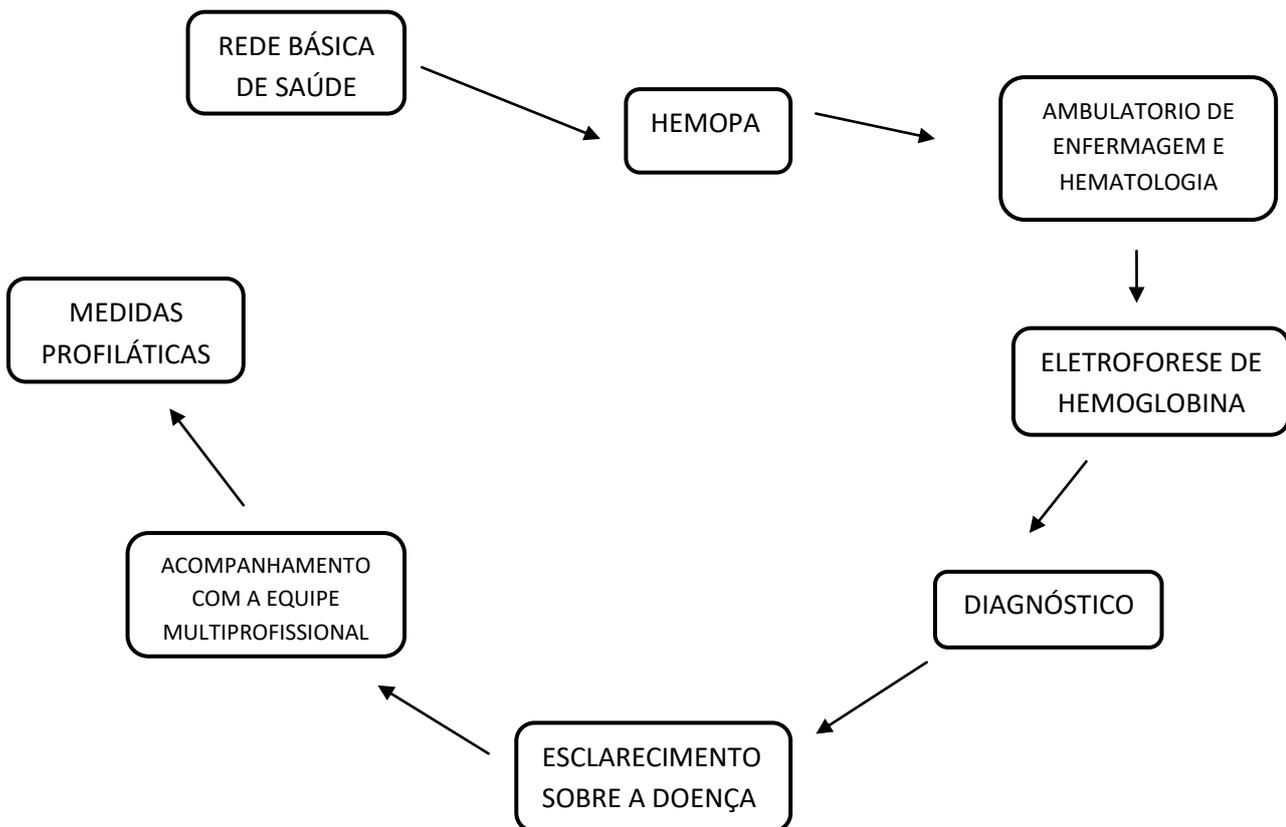


Figura 4: Fluxograma de atendimento a pessoas com suspeita de DF, para diagnóstico tardio.

Nas visitas ao Serviço de referência na Fundação HEMOPA foi observado que o fluxograma de atenção a portadores de DF é o mesmo adotado por outras hemorredes, no entanto, enfrenta o mesmo problema do PNTN no fornecimento de materiais, sobretudo, dos medicamentos necessários para um melhor prognóstico desses pacientes. A fundação também enfrenta problemas com a evasão de pacientes ao acompanhamento preconizado pelo ministério da saúde.

Durante as visitas ao HEMOPA também foi constatado a falta de seguimento para um serviço de aconselhamento genético para familiares de portadores da DF, o que já havia sido constatado no SRTN. O manual Doença Falciforme Diretrizes Básicas e Linha de Cuidado versa sobre como é imprescindível para uma significativa redução nos números de notificação bem como na morbimortalidade da DF, a construção de um serviço que aborde o aconselhamento genético aos portadores da DF, bem como, a seus familiares de forma universal e eficaz.

Se entrarmos em detalhes no que remonta a OMS sobre os aspectos que constituem a triagem familiar é eminente que apesar de ter uma equipe de trabalho muito boa

e bem treinada, não existe organizado um processo de aconselhamento genético aos familiares e muitos menos triagem familiar para detectar essas doenças de forma mais abrangente.

5.3 Início da construção do informe clínico

Está em andamento um conjunto de propostas que serão avaliadas por um grupo de especialistas e pelo comitê de ética em pesquisa da Fundação HEMOPA, para a elaboração de um modelo de informe clínico que será utilizado na etapa final da triagem familiar. O início da elaboração do informe clínico que deverá ser utilizado nesse projeto seguiu orientações baseadas em outras experiências com doenças genéticas, principalmente aquelas adotadas pelo ministério da saúde (AnexoII).

O objetivo principal da confecção do informe é de esclarecer os indivíduos sobre sua condição genética, levantando informações persistentes sobre a fisiopatologia da DF bem como a questão genética reprodutiva, como processo final do fluxograma proposto que é o aconselhamento genético reprodutivo.

5.4 Avaliação da receptividade e aceitação do estudo pelos membros familiares

Foram contatados e adicionados ao estudo, de outubro de 2015 a outubro de 2016, trinta membros familiares dos 15 casos índices (13 portadores de homozigose HbSS e 2 com dupla heterozigose, sendo um HbSC e outro HbSD) que passaram pelo ambulatório de enfermagem e que se dispuseram a participar deste estudo. Nesse período foram coletadas informações e feito contacto com essas pessoas, bem como foi feita a orientação de como seria feito o retorno desses para a realização do teste como descrito na metodologia.

Após o esclarecimento, apresentação e contato com os 30 membros familiares que se dispuseram a participar do projeto, apenas sete (índice de aceitação um pouco maior que 23,33%) pessoas foram efetivamente ao HEMOPA para a realização do teste, destes constatou-se que eram provenientes de apenas seis casos índice o que representa apenas 40% do total.

5.5 Construção dos heredogramas

Foi iniciada a construção do heredograma de cada um dos 15 casos índices para que assim pudéssemos ter uma visão melhor de como ficaria o estudo e como poderíamos

prosseguir de uma melhor forma no processo de condução desses a triagem familiar mais abrangente. Dado o retorno dos familiares que se comprometeram retornar para a realização do estudo tivemos até o momento a confecção e cinco heredogramas baseados no resultados obtidos a partir da apresentação deste projeto.

A construção do heredograma da família **A** seguiu os protocolo descrito na metodologia. Atraves da abordagem no ambulatório do HEMOPA foi possível conseguir até agora que três pessoas do nucleo familiar reduzido desse caso-índice votassem para a realização do estudo, o caso-índice é portador da doença falciforme com genótipo HbSS, o teste de eletroforese de hemoglobina dos irmãos revelou que nenhum deles era portador do gene para a HbS, mas foi recomendada o estudo de um nucleo familiar maior desse caso índice dada a existência de pessoas com óbito no nucleo reduzido sem diagnóstico.

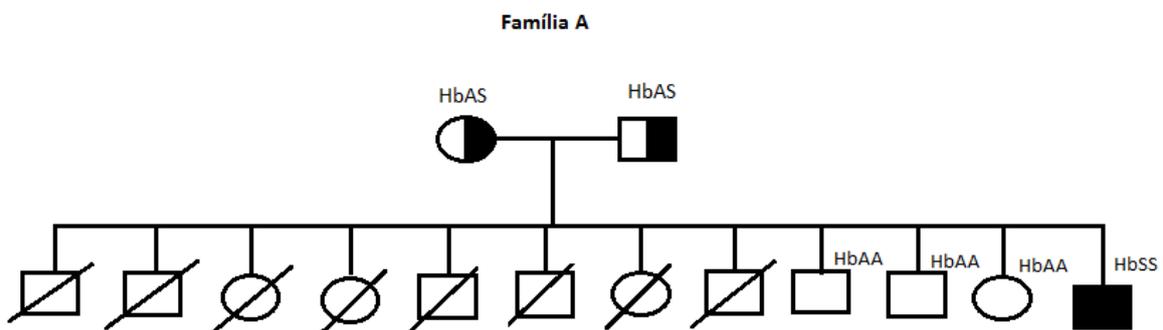


Figura 5: Heredograma desenhado para construção do estudo da família **A**. HbAA =Homozigoto não portador, HbAS = Heterozigoto portador do traço falciforme, HbSS = Homozigoto com doença falciforme.

Resaltamos o caso da família **B**, que se trata do heredograma de uma paciente (caso-índice) com DF que viu em sua participação no projeto à possibilidade de uma melhor assistência a sua futura gravidez, pois a mesma demonstrou interesse em uma futura procriação. Ela juntamente com seu parceiro solicitaram o estudo do genótipo dele, como resultado do teste foi do genótipo HbAA, o risco de recorrência da DF era muito baixo, no

entanto como preconizado pelo Ministério da Saúde o casal foi encaminhado para futuro aconselhamento genético e reprodutivo.

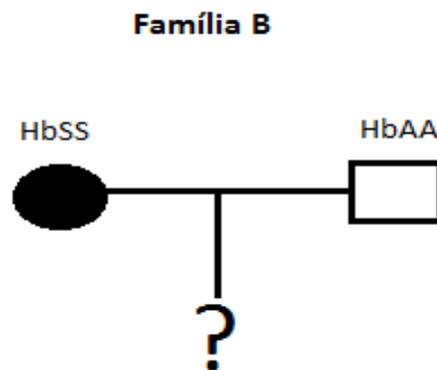


Figura 6: Heredograma desenhado para construção do estudo da família B. HbAA =Homozigoto não portador, HbSS = Homozigoto com doença falciforme.

Os outros heredogramas em construção estão em anexo (anexo III, IV e V).

5.6 Presença da mutação do gene HbS

Das pessoas que se dispuseram a participar do estudo, a partir do resultado da eletroforese de hemoglobina constatou que três pessoas (42,86%) são portadoras do traço falciforme (HbAS), dois destes estão em idade reprodutiva, todos os portadores são do sexo masculino. Quatro desses (57,14%) não tinham a mutação (HbAA) e nenhum foi identificado como portador da mutação em homozigose (HbSS) ou em dupla heterozigose (HbSC, HbSD e as outras variantes).

6. Discussão

O fluxograma estabelecido é praticamente o mesmo que se é realizado na maioria dos serviços de genética clínica e de aconselhamento genético no mundo, no entanto, neste caso observa-se que no HEMOPA que é um centro de referência para o diagnóstico e encaminhamento de enfermidades hematológicas, não existe ainda uma equipe de profissionais treinada para um serviço organizado de AG, isso pode ter sido um fator decisivo para a pouca aceitação inicial deste estudo de triagem familiar, por não haver a tradição nesse processo na Fundação. A participação das famílias ainda se encontra aberta, por enquanto as pessoas podem solicitar atenção em qualquer outro momento posterior aos registrados nesse trabalho.

Em 2006 Bandeira realizou um estudo semelhante com pacientes do HEMOPE em Pernambuco e obteve números bem mais satisfatórios do que este, na ocasião o número de pessoas que retornaram para a realização do estudo foi superior a 91%. Nesse estudo a abordagem foi feita em um período muito maior de tempo, com uma equipe mais habituada a realização de processos semelhantes a esse, a ampliação do núcleo familiar também possibilitou um envolvimento maior das famílias na hora de decidir sobre sua participação. A ida desta equipe até as comunidades para a obtenção das amostras também foi um fator preponderante para o sucesso desse projeto, devido esse processo foi possível ser abordada com uma melhor flexibilidade os critério de exclusão e inclusão no estudo.

Em 2007 Bandeira publicou um trabalho fruto da experiência em Pernambuco sobre a triagem ampliada para o gene da hemoglobina S, nele ela reflete quanto a importância de se implantar programas de triagem neonatal, sobretudo em países em desenvolvimento dada as características éticas dessa população, bem como, a fragilidade nos sistemas de saúde desses países, pois a adoção dessa medida que tem caráter preventivo refletiria diretamente na redução da alta morbimortalidade desses países em relação a DF ,assim como, com reduziria os gastos desses sistemas com a atenção a essas pessoas.

Outro elemento que deve ser analisado com relação a esta pequena participação no projeto se refere à característica dos pacientes que foram convidados a participar deste são pessoas adultas, que tem seu diagnóstico realizado há muitos anos, o impacto familiar será menor por observa-se pessoas menos motivadas a participar de um estudo deste tipo, por ser visto de forma nada habitual nas abordagens realizadas no estado.

É preciso em uma continuação deste estudo oferecer ao serviço de referência a possibilidade de se estender essa triagem aos pacientes recém diagnosticados pelo teste do pezinho na triagem neonatal pois é possível observar dado o recente caráter educativo uma melhor compreensão sobre a importância de estudos semelhantes a este.

A participação familiar nestes estudos de triagem familiar depende de muitos fatores, entre estes estão o conhecimento da doença, a presença de outros pacientes na família, o nível cultural, social, aspectos religiosos e etc.

Um estudo recente realizado nas Ilhas Maldivas com pessoas que não aceitaram os testes para a investigação das hemoglobinopatias em programas de triagem familiar demonstrou que alguns aspectos da população influenciaram na tomada de decisões, entre eles foi possível destacar a alta influência das crenças religiosas e o pouco conhecimento sobre a doença como as principais causas dessa negativa (FISHER, Colleen; AWOFOESO, AwoNiyi; STANLEY David. Et al, 2016).

Em Gana foi realizado um curso com a participação de líderes comunitários sobre aconselhamento genético nas doenças falciformes com objetivo de conhecer os aspectos culturais, religiosos e psicossociais presentes nessa comunidade e que influenciava em todo o processo de promoção da triagem familiar a essas pessoas (ANIE, Kofi A.; TREADWELL, Marsha J.; GRANT, Althea M. et al.)

Outros estudos recentes têm sido reportados em uma população de adolescentes israelenses sobre a percepção dos riscos e sobre as mudanças comportamentais que estes tem depois de terem sido informados sobre estes aspectos (SIANI, Merav; ASSARAF, Orit Ben-Zvi et al, 2016).

A participação familiar é uma prática bastante conhecida nos serviços de aconselhamento genético e de genética clínica, no entanto é importante no impacto psicossocial o fato de se oferecer a triagem ampliada para os familiares mais próximos (avós, pais, irmãos, tios e primos) para que assim possa se identificar muitos outros portadores ou casais em risco, antes do casamento e procriação, além de servir de base a programas de aconselhamento genético (WU, R. RYANNE; MYERS, Rachel A. et al., 2017)

Em um estudo de triagem familiar para portadores da síndrome X Frágil foi avaliado o aspecto de comunicação feita às famílias que recebiam o diagnóstico dessa

enfermidade, para possível adoção de medidas que tornassem esse processo menos complicado e dolorido a essas famílias (RASPA Melissa; EDWARDS Anne et al, 2016)

Com relação ao desenho dos fluxogramas relacionados aos seus aspectos conceituais, a existência de diretrizes permite realizar ações bem dirigidas. O aspecto limitante para melhorar sua eficiência é a falta de profissionais treinados, principalmente em genética clínica e aconselhamento genético, a existência de mais profissionais capacitados permitiria oferecer um serviço de maior qualidade e eficiência. Além disso, existem limitantes relacionadas a características de nossa própria região, como aquelas fomentadas pela falta de educação sanitária na população, a existência de milhares de famílias de baixo nível educacional, cultural e também pela pouca ou inexistente informação da comunidade médica e do sistema de saúde com conhecimentos na gestão voltada para a atenção a doenças de etiologia genética, que leve em conta aspectos importantes como, diagnóstico, atenção e prevenção dessas enfermidades.

Felizmente estão sendo executados projetos de extensão semelhantes ao que deram origem a esse trabalho, no qual há grande preocupação na capacitação e no treinamento de profissionais da atenção primária, como etapa de um processo primordial de atenção a doenças genéticas no estado do Pará. Esse projetos visam a adoção de parcerias que objetivam formar uma rede sólida de educação em saúde voltada para a detecção precoce de doenças genéticas, para isso as parcerias entre a Escola Técnica do SUS (ETSUS) e a UFPA mostrou ser uma importante ferramenta de capacitação de profissionais da rede básica de saúde, sobretudo a partir da criação da portaria 199 de 2014 que versa sobre a necessidade de criação da política de atenção a pessoas com doenças raras no Brasil.

Este trabalho tem sido considerado como pioneiro no estado no que diz respeito à adoção de medidas que visem à prestação de um serviço de atenção direcionada a detecção ampliada e precoce de portadores de uma enfermidade genética que remonta o acometimento de grandes parcelas da população brasileira e paraense, além de representar uma grande e importante carga aos serviços públicos de saúde.

7. Conclusões

O presente trabalho enfatiza a importância da triagem familiar e do aconselhamento genético para os indivíduos que apresentam genes que condicionem as manifestações clínicas e psicológicas da doença falciforme e ressalta a necessidade de implantação de programas de diagnóstico precoce e de orientação tanto genética quanto social e psicológica para os indivíduos que possuem a doença e ou são portadoras do traço falciformes.

A adoção de programas para a detecção precoce de portadores da doença falciforme permite a instituição de medidas preventivas e promotoras de saúde. O oferecimento da triagem familiar ampliada a um núcleo maior de familiares, seguido do aconselhamento e/ou orientação genética aos portadores e seus familiares mostrou ser um importante fator para uma consequentemente melhoria na qualidade e expectativa de vida dessas pessoas, além de proporcionar meios que evitem custos para o sistema de saúde. Na medida em que casais de risco têm chance de optarem ou não por uma gestação, custos com pacientes falciformes, como aqueles relacionados com o tratamento de infecções, profilaxia anti-infecciosa, sobrecarga de ferro, custo com transfusões, entre outros, podem ser evitados.

O pequeno índice de aceitação dos familiares em realizar os testes não foi considerado satisfatório, esse dado demonstrou que o oferecimento desse programa no estado precisa ser direcionado a um número maior de pessoas, de forma contínua, abordando sempre aspectos voltados para a educação em saúde da população, estreitando os laços com a comunidade assistida, pois a maioria dos relatos de sucesso na implantação desse tipo de programa no mundo e no Brasil está ligado à receptividade da comunidade a essas propostas.

Além disso, estas ações devem ser coordenadas dentro de padrões éticos, tendo em vista da enorme importância e potenciais consequências para a sociedade do tema aqui brevemente discutido, é necessário que o assunto seja posto em discussão não apenas nos centros de pesquisa e universidades, mas também nos espaços sociais e principalmente na atenção primária permitindo que essa informação atinja um público mais abrangente. Nesse caso é imprescindível à capacitação dos profissionais da atenção primária para que esses possam assumir esse cuidado, sendo base para o sucesso desse programa a médio e longo prazo.

Referências

- ANIE, Kofi A.; TREADWELL, Marsha J.; GRANT, Althea M. et al. Community engagement to inform the development of a sickle cell counselor training and certification program in Ghana. **Community Genet**, 7: 195–202, 2016.
- BANDEIRA, Flávia M. G. C.; BEZERRAL, Marcos A. C.; SANTOS, Magnun N. N. et al. Importância dos programas de triagem para o gene da hemoglobina S. **Rev. bras. Hematol. Hemoter**, 29(2):179-184, 2007.
- BANDEIRA, Flavia M. G. C. Triagem familiar ampliada para o gene da hemoglobina S. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, Sao Jose do Rio Preto, v.28, n.2, p.161-162, June. 2006.
- BANDEIRA, Flavia Miranda Gomes de Constantino. **Triagem familiar ampliada para o gene da hemoglobina S**. Tese de Doutorado. Recife: Fundação Osvaldo Cruz, 2006. 117 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.82 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes**. Brasília: ANVISA; 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. **Doença Falciforme: conhecer para cuidar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 80 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de condutas básicas na doença falciforme**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 56 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Doença falciforme: condutas básicas para tratamento.** Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 64 p.

BRASIL. Ministério da Saúde PORTARIA Nº 1.391, DE 16 DE AGOSTO DE 2005
Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. Brasília, 16 ago, 2005..

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN. Diário Oficial da União. Brasília, 7 jun. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença Falciforme.** Relatório de Recomendação. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Penicilina oral para profilaxia em doença falciforme.** Relatório. Brasília: Ministério da Saúde. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1.391, de 16 de agosto de 2005. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e Outras Hemoglobinopatias. Diário Oficial da União. Brasília, p 40, 18 ago. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1.852, de 9 de agosto de 2006. Constitui o grupo de assessoramento técnico em doenças falciformes e outras hemoglobinopatias e o grupo de assessoramento técnico em coagulopatias hereditárias, com a finalidade de realizar estudos e protocolos para o embasamento das decisões dos trabalhos da Câmara de Assessoramento Técnico à Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados,

instituída pela portaria nº 593/GM, de 20 de abril de 2005. Diário Oficial da União. Brasília, 10 ago. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Doença falciforme: o que se deve saber sobre herança genética.** Brasília, p 15, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de educação em saúde: Linha de cuidado.** Brasília, 2008. v. 2.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº GM 822. Institui o Programa Nacional de Triagem Neonatal, no âmbito do Sistema Único de Saúde, para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística e hemoglobinopatias. Diário Oficial da União. Brasília, 6 jun. 2001

FERREIRA, Mônica Cali Borges. **Doença Falciforme: Um Olhar Sobre a Assistência Prestada na Rede Pública Estadual.** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Juiz de Fora, 2012. 88p.

FISHER, Colleen; AWOFOESO, AwoNiyi; STANLEY David. Et al. Carrier screening for beta-thalassemia in the Maldives: perceptions of parents of affected children Who did not take part in screening and its consequences. **Community Genet**, 7: 243–253, 2016.

GALIZA NETO, Gentil Claudino; PITOMBEIRA, Maria da Silva. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **J Bras Patol Med Lab**, 39(1):51-56. 2003.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Control de las enfermedades genéticas.** Informe de La secretaria. Ginebra, 2005.

RASPA Melissa; EDWARDS Anne; WHEELER, Anne C. et al. Family Communication and Cascade Testing for Fragile X Syndrome. **Genet Counsel**, 25: 1075–1084, 2016.

RIBEIRO, Rita de Cassia Mousinho; CARDOSO, Greice L.; SOUZA, Ítallo E. L. Importância da Avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. **Rev. bras. hematol. hemoter**, **30** (2) 136-141, 2008.

SIANI, Merav; ASSARAF, Orit Ben-Zvi. Should I Perform Genetic Testing? A Qualitative Look into the Decision Making Considerations of Religious Israeli Undergraduate Students. **Genet Counsel**, **25**: 1093–1115, 2016.

SICKLE CELL DISEASE. **GeneReview**, 15 de set. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>> Acesso em: 27/01/2017.

WEATHERALL, D.J.; CLEGG, J.B. **Inherited haemoglobin disorders**: an increasing global health problem. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 79, p. 704-712, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human Genetics Programme. **Services For The Preventions And Mangement Of Genetic Disorders And Birth Defectcs In Developing Countries**. 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human Genetics Programme. **Primary health care approaches for prevention and controlo f congenital and genetic disorders**. Cairo, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human Genetics Programme. **Sickle-Cell Anaemia**. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Sickle cell anaemia**. Report by the secretariat, Executive Board 117 th session. 2005; 5f.

WU, R. Ryanne; MYERS, Rachel A.; HAUSER Elizabeth R. et al. Impact of Genetic Testing and Family Health History Based Risk Counseling on Behavior Change and Cognitive Precursors for Type 2 Diabetes. **Genet Counsel**, **26**: 133–140, 2017.

Anexo I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Fundação Centro de Hemoterapia e
Hematologia do Pará- HEMOPA
Universidade Federal do Pará
Instituto de Ciências Biológicas



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA

Título do projeto: Implementação de Estratégias e Tecnologias Para Garantir Direitos Humanos Em Genética Comunitária

Investigador principal: Prof. Dr. Luis Francisco Heredero Baute

OBJETIVO DA PESQUISA:

O presente projeto, aprovado pela PROEX na UFPA, e realizado em parceria com o HEMOPA tem por finalidade oferecer um estudo de Triagem Familiar Ampliada para pacientes e seus familiares com o intuito de identificar possíveis portadores do traço falciforme ou de doença falciforme.

POR QUE A PESQUISA ESTA SENDO REALIZADA?

Como você sabe, seu filho (ou outro familiar próximo), foi diagnosticado com Doença Falciforme que é uma doença hereditária, ou seja, é passada dos pais para os filhos. Porém nesse caso, **os pais não são necessariamente afetados** mas podem ser portadores genéticos da doença.

Quando o pai e a mãe são portadores genéticos sadios da doença falciforme, sempre que tiverem um filho, terão um risco de 25 % que o menino (a) tenha a Anemia Falciforme. Por ser uma doença hereditária, os familiares do pai e mãe também podem ser portadores sadios.

Este projeto propõe descobrir quais de seus familiares próximos (irmãos, tios e primos- familiares de 1º e 2º grau) são também portadores genéticos sadios de doença falciforme para que os mesmos possam conhecer o risco de terem filhos afetados e, com ajuda especializada dos médicos do HEMOPA e do Ambulatório de Genética do Hospital Universitario Bettina Ferro de Souza, possam organizar sua descendência conscientemente.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e familiares e consultarão os dados do meu prontuário médico. Uma amostra de sangue venoso será colhida (20 a 30 ml, o equivalente a duas colheres de sopa) tanto de mim quanto de meus familiares **maiores de 18 anos que aceitaram participar voluntariamente desse projeto**. Hospitalização não será necessária. As amostras de sangue serão testadas para confirmar se sou ou não portador genético de doença falciforme. Eu e meus familiares receberemos os resultados e seremos informados dos procedimentos seguintes de maneira oral e escrita para nosso conhecimento e prevenção da doença.

RISCO E DESCONFORTO:

Uma coleta de 5 a 10 ml de sangue venoso será efetuada. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e manchas roxas (hematoma) no local da coleta do sangue. O desconforto será mínimo, pois se trata de uma coleta de sangue geralmente da veia do braço que será realizada por profissional treinado e habilitado para realizar esse procedimento.

SIGILO:

Eu entendo que toda informação médica, **mas não os resultados dos testes genéticos decorrentes desse projeto de pesquisa**, farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HEMOPA, referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas resultarem em publicação científica, nenhum nome será utilizado.

Rubrica do pesquisador	Rubrica do sujeito de pesquisa ou seu representante
------------------------	-----------------------------------------------------

VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, esse projeto pode me ajudar a compreender com mais profundidade o tratamento, prevenção, sinais, sintomas e comorbidades da Anemia Falciforme, além de possibilitar a mim e a minha família uma melhor qualidade de vida, pois a informação acaba por proporcionar o conhecimento sobre os limites que os afetados pela Anemia Falciforme têm e sobre o risco reprodutivo aumentado que afetados, bem como os portadores do traço falciforme, têm de gerar descendentes com a doença falciforme

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. O Dr. Luis Francisco Heredero Baute estará disponível para responder minhas questões e preocupações.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento (incluindo a retirada da amostra de sangue) sem comprometer os cuidados médicos que eu ou meus familiares recebem atualmente ou receberemos no futuro no HEMOPA. Eu reconheço também que o Dr. Luis Francisco Heredero Baute pode interromper a minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

Eu confirmo que o(a) Dr(a) _____ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido, os riscos, os desconforto e as possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi (ou me foi explicado) esse termo de consentimento. Além disso, informo que:

- Concordo em participar da pesquisa e autorizo que meus familiares sejam contatados com o meu auxílio
- NÃO** Concordo em participar da pesquisa e **Não** autorizo que meus familiares sejam contatados com o meu auxílio

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

Local/Data

Testemunha

Local/Data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma via desse termo de consentimento ao participante ou responsável. Caso uma nova pesquisa seja realizada utilizando o material biológico coletado e armazenado por ocasião dessa pesquisa, comprometo-me a submeter e aguardar o parecer do sistema CEP/CONEP para sua utilização.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

Local/Data

Anexo II: Proposta de Informe Clínico



Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará
Serviço de Aconselhamento genético

Informe Clínico



Nome: _____ Belém, ____ de _____ de 2016.

Data de Nascimento: __/__/__

Prontuário: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

Motivo da consulta: _____

Antecedentes Familiares e Pessoais: _____

Exame Físico: _____

Resultados de exames laboratoriais e complementares Exame Genético: _____

Encaminhamentos: _____

Diagnóstico Clínico: _____

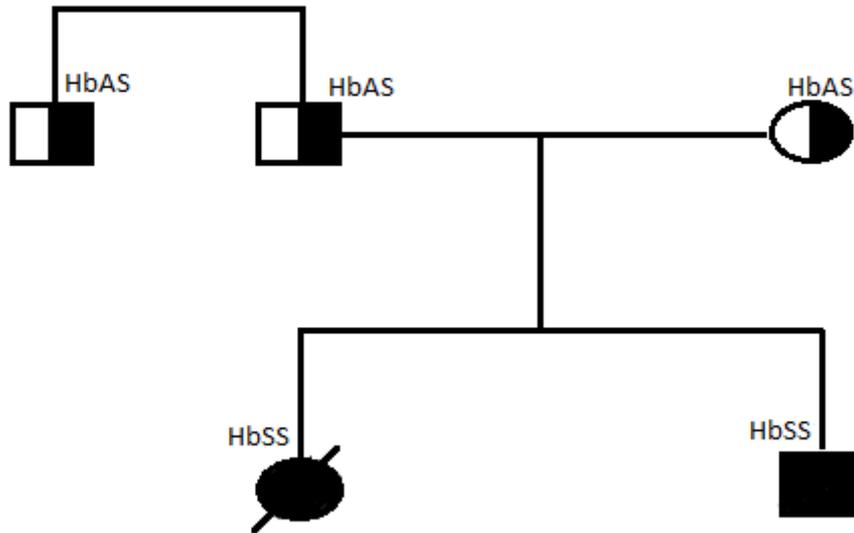
Aconselhamento Genético: _____

Comentários: _____

Assinatura do (a) médico (a) responsável

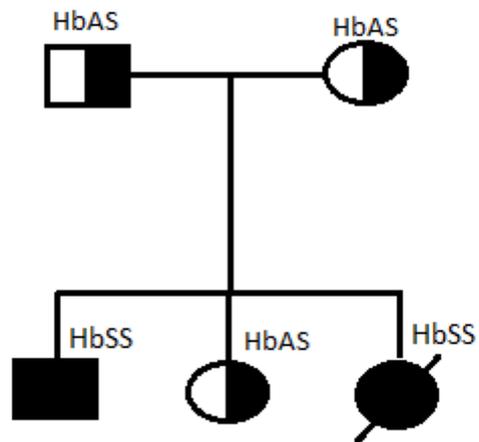
Anexo III: Heredograma da Família C

Família C



Anexo IV: Heredograma da Família D

Família D



Anexo V: Heredograma da Família E

