

ANNA LETÍCIA SANT'ANNA

**TRIAGEM NEONATAL PARA HEMOGLOBINOPATIAS ESTRUTURAIS NO ESTADO DO PARANÁ
E ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA OS PAIS DOS HETEROZIGOTOS**

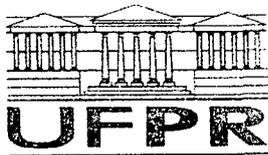
Volume 1

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação -
Mestrado em Pediatria, da Universidade Federal do
Paraná, Setor de Ciências da Saúde, para a obtenção
do título de Mestre em Pediatria.

Orientadora: Prof.^ª Mara Albonei Dudeque Pianovski

CURITIBA

2001



Parecer

Parecer conjunto dos Professores: *Dra. Mara Albonei Dudeque Pianowski*, *Dra. Carmen Silvia Bertuzzo* e o *Dr. Rui Pilotto*, sobre a dissertação: "TRIAGEM NEONATAL PARA HEMOGLOBINOPATIAS VARIANTES NO ESTADO DO PARANÁ E ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA OS PAIS DOS HETEROZIGOTOS", nível de Mestrado em Pediatria, da aluna: *Dra. Anna Leticia Sant'Anna*, do Curso de Pós-Graduação - Mestrado em Pediatria da Universidade Federal do Paraná.

A Comissão Examinadora considerou que a *Dra. Anna Leticia Sant'Anna*, apresentou trabalho adequado para a dissertação ao nível de Mestrado em Pediatria e defendeu convenientemente as argüições que lhes foram feitas, atribuindo-lhes as seguintes notas:

<i>Profa. Dra. Mara Albonei Dudeque Pianowski</i>	<i>Nota (100) e Conceito A</i>
<i>Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo</i>	<i>Nota (100) e Conceito A</i>
<i>Prof. Dr. Rui Pilotto</i>	<i>Nota (100) e Conceito A</i>

Tendo a candidata sido aprovada com *Média Final (100) e Conceito A* Sendo, pois unanimemente recomendada à Universidade Federal do Paraná, a concessão de título de "*Mestre em Pediatria*" e a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente.

Curitiba, 20 de dezembro de 2001

Profa. Mara Albonei Dudeque Pianowski

Profa. Carmen Silvia Bertuzzo

Prof. Rui Pilotto

*Um bebê recém-chegado é
como o início de todas as
coisas - milagre, esperança,
um mundo cheio de
possibilidades.*

Eda J. Leshan (1922 -)

Para Douglas

AGRADECIMENTOS

Muito e a muitos há que agradecer:

a orientação, o extremo cuidado e perfeição ao corrigir os textos, o exemplo de dedicação à pediatria, a valiosa contribuição para minha formação profissional

- à minha orientadora, Dr^a Mara Albonei Dudeque Pianovski;

a gentileza e confiança no fornecimento dos dados sobre o programa piloto de triagem neonatal para hemoglobinopatias no Estado do Paraná e a dedicação à triagem neonatal

- ao Dr Ehrenfried Othmar Wittig, coordenador do programa de triagem neonatal da Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional e presidente da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal;

a paciente colaboração

- a Alexandra Mitiru Watanabe, Adinã Vale da Rocha, Fabiana Rieper Espinola, Marli Marton da Silva, Mouseline Torquato Domingos, Regina Maria Tokunaga, Rosemari Dohopiapi e demais funcionários da Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional;

os ensinamentos em metodologia científica

- à Prof^a Martha Gomensoro Sánchez;

o auxílio e os ensinamentos em estatística

- ao Professor Luiz Gonzaga Caleffe;

- à Dra Mônica Lima Cat;

o auxílio para a realização dos cálculos de genética de populações

- à Dra Eleidi Alice Chautard Freire-Maia;

as sugestões e o tempo dispendido na avaliação prévia deste estudo

- ao Dr. Dinarte José Giraldi e ao Dr. Mitsuru Miyaki;

a amizade, o apoio e o convívio agradável

- aos colegas de mestrado: Analzira Fenalte Streher, Carlos Antonio Riedi, Sílvia Meyer Cardoso;

a pronta ajuda na localização das crianças

- enfermeiras, auxiliares de enfermagem, agentes de saúde e da Pastoral da Criança de Curitiba e de todo o Paraná;

o auxílio na coleta das amostras de sangue das crianças e seus familiares, e a compreensão da importância deste ato para a concretização deste trabalho

- Adriana Carneiro Santana, Celita Bastiani, Edite Pscheidt, Edna Aparecida Cordeiro, Karin Ingrid Rodmann, Nair Jorge de Lima e Nilva Alvarenga de Souza – enfermeiras do Ambulatório de Hematologia e Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR;

o árduo e valioso trabalho na correção do português

- à minha tia, Joana Amélia;

o incentivo à realização desta pesquisa

- ao Dr Bonald Cavalcante Figueiredo, coordenador do Curso de Pós-Graduação em Pediatria;

a admirável dedicação à pediatria e os valiosos ensinamentos

- aos professores: Dr Izrail Cat e Dr^a Leide Parolin Marinoni

a amizade e o companheirismo,

- à Dra Adelina, Dra Carmem, Dra Cassandra e Dra Patrícia - médicas do Ambulatório de Hematologia e Oncologia Pediátrica do HC- UFPR; Dilacir, Geralda, Luzia dos Santos, Luzia e Sandra Mara - secretárias do Ambulatório de Hematologia e Oncologia do HC- UFPR;

a amizade e a colaboração

- Clara - secretária do Curso de Pós-Graduação em Pediatria;
- Andréia, Arielba, Bernadete e Cláudia – secretárias do Departamento de Pediatria;

os ensinamentos em pediatria

- aos professores do Departamento de Pediatria;

o incentivo à pesquisa, a amizade e o exemplo de professora dedicada

- Dr^a Ailema Lori Luvison Franck;

o carinho, as palavras de apoio, a alegria de poder compartilhar mais uma etapa vencida

- aos meus pais, Juarez e Eliédene;
- à minha irmã Fernanda;
- às minhas avós, Julieta e Zizinha e
- a toda a minha família;
- a minha amiga Cristiane;

a gratificante troca de experiências, a contribuição valorosa

- aos pais das crianças portadoras do traço falciforme;

a participação mesmo que involuntária, com esperanças de que no futuro possam usufruir o que neste momento está sendo plantado

- às crianças que participaram desta pesquisa;

a presença constante

- ao Senhor Deus, a razão de todas as coisas.

SUMÁRIO

VOLUME 1

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE QUADROS	xiv
LISTA DE TABELAS	xv
RESUMO	xvii
ABSTRACT	xviii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS.....	5
1.2 HIPÓTESES A SEREM TESTADAS.....	6
2 REVISÃO DE LITERATURA	7
2.1 HEMOGLOBINAS NORMAIS.....	7
2.1.1 Fase pré-placentária ou embrionária.....	8
2.1.2 Fase placentária ou fetal.....	9
2.1.3 Fase pulmonar ou período pós-nascimento.....	10
2.2 HEMOGLOBINOPATIAS.....	12
2.2.1 Hemoglobina S.....	16
2.2.1.1 Prevalência e distribuição geográfica da Hemoglobina S.....	17
2.2.1.2 História da anemia falciforme.....	20
2.2.1.3 Fisiopatologia – falcização molecular.....	22
2.2.1.4 Manifestações clínicas da anemia falciforme.....	24
2.2.1.5 A anemia falciforme nos primeiros anos de vida.....	26
2.2.1.6 Traço falciforme.....	34
2.2.1.6.1 Traço falciforme e alterações do trato urinário.....	36
2.2.1.6.2 Traço falciforme e anestesia geral.....	39
2.2.1.6.3 Traço falciforme e síndromes esplênicas.....	43
2.2.1.6.4 Traço falciforme e acidentes vasculares cerebrais.....	45
2.2.1.6.5 Traço falciforme e manifestações oculares.....	48
2.2.1.6.6 Traço falciforme e gravidez.....	49
2.2.1.6.7 Traço falciforme e morte súbita.....	51

2.2.2 Hemoglobina C.....	54
2.2.2.1 Doença da hemoglobina C ou hemoglobinopatia C.....	55
2.2.2.2 Traço da hemoglobina C.....	56
2.2.2.3 Doença SC ou hemoglobinopatia SC	56
2.2.3 Hemoglobina D e hemoglobina G.....	61
2.2.3.1 Doença da hemoglobina D ou hemoglobinopatia D.....	62
2.2.3.2 Traço da hemoglobina D.....	62
2.2.3.3 Doença SD ou hemoglobinopatia SD	63
2.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	64
2.3.1 Teste de falcização.....	66
2.3.2 Teste de solubilidade.....	66
2.3.3 Eletroforese.....	66
2.3.4 Cromatografia líquida de alta precisão (HPLC).....	71
2.4 FATORES QUE CONTRIBUEM PARA A FALHA DO EXAME DE TRIAGEM.....	72
2.5 IMPORTÂNCIA DA GENÉTICA NA MEDICINA.....	72
2.5.1 Aconselhamento genético.....	74
2.5.1.1 O consultor ou conselheiro genético.....	76
2.5.1.2 Modalidades de aconselhamento genético.....	78
2.5.1.3 Problemas do aconselhamento genético.....	79
2.5.2 Triagem genética.....	80
2.5.2.1 Triagem de homocigos pré-sintomáticos ou sintomáticos.....	82
2.5.2.2 Triagem de heterocigos assintomáticos ou oligossintomáticos.....	83
3 CASUÍSTICA E METODOLOGIA.....	87
3.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA E CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO.....	87
3.2 METODOLOGIA DA TRIAGEM NEONATAL E DA CONSULTA.....	88
3.2.1 Coleta e envio do material.....	88
3.2.2 Realização dos exames e interpretação dos resultados.....	89
3.2.2.1 Descrição do método.....	89
3.2.3 Convocação e consulta.....	93
3.3 CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA E EXAME DOS FAMILIARES.....	94
3.4 CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO RACIAL.....	96

3.5 MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	96
4 RESULTADOS.....	97
4.1 RESULTADOS DO PROGRAMA PILOTO DE TRIAGEM NEONATAL PARA HEMOGLOBINOPATIAS NO ESTADO DO PARANÁ.....	97
4.1.1 Hemoglobinopatias estruturais ou variantes.....	97
4.1.2 Confirmação diagnóstica.....	98
4.2 PROGRAMA DE CONSULTA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO DOS PROGENITORES DAS CRIANÇAS PORTADORAS DO TRAÇO FALCIFORME.....	100
4.2.1 Distribuição das crianças segundo a procedência.....	101
4.2.2 Características das famílias estudadas.....	102
4.2.2.1 Composição familiar.....	102
4.2.2.2 Escolaridade dos progenitores.....	103
4.2.2.3 Renda familiar.....	103
4.2.3 Classificação étnico-racial.....	104
4.3 ANÁLISE DOS QUESTIONÁRIOS.....	105
4.3.1 Questões relacionadas ao conhecimento prévio sobre anemia falciforme e traço falciforme.....	105
4.3.2 Questões relacionadas ao impacto do recebimento do resultado.....	107
4.3.3 Questões relacionadas à compreensão.....	110
4.3.4 Questões relacionadas aos problemas resultantes do aconselhamento genético.....	115
4.3.5 Questões relacionadas às atitudes decorrentes das informações recebidas e a forma como essas informações serão aplicadas no futuro..	123
5 DISCUSSÃO.....	133
5.1 PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL PARA HEMOGLOBINOPATIAS NO ESTADO DO PARANÁ.....	133
5.2 PROGRAMA DE CONSULTA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA OS PROGENITORES DAS CRIANÇAS PORTADORAS DO TRAÇO FALCIFORME.....	145
5.2.1 Características dos progenitores.....	148

5.2.2 Características étnico-raciais.....	148
5.3 ANÁLISE DOS QUESTIONÁRIOS.....	153
5.3.1 Questões relacionadas ao conhecimento prévio sobre anemia falciforme e traço falciforme.....	153
5.3.2 Questões relacionadas ao impacto do recebimento do resultado.....	157
5.3.3 Questões relacionadas à compreensão.....	160
5.3.4 Questões relacionadas aos problemas resultantes do aconselhamento genético.....	164
5.3.5 Questões relacionadas às atitudes decorrentes das informações recebidas e a forma como essas informações serão aplicadas no futuro.....	171
6 CONCLUSÕES.....	182
VOLUME 2	
ANEXOS.....	185
ANEXO 1 – CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA.....	186
ANEXO 2 – CARTÃO DE COLETA DE SANGUE.....	188
ANEXO 3 – RESPOSTAS DISCURSIVAS DOS PROGENITORES.....	190
APÊNDICES.....	261
APÊNDICE 1 – CARTA-CONVITE AOS PROGENITORES DAS CRIANÇAS PORTADORAS DE Hb AS.....	262
APÊNDICE 2 – CARTA-CONVITE AOS PROGENITORES DAS CRIANÇAS PORTADORAS DE Hb AC.....	264
APÊNDICE 3 – CARTA-CONVITE AOS PROGENITORES DAS CRIANÇAS PORTADORAS DE Hb AD.....	266
APÊNDICE 4 – CARTILHA EXPLICATIVA SOBRE A Hb S.....	268
APÊNDICE 5 – PRIMEIRO QUESTIONÁRIO.....	278
APÊNDICE 6 – SEGUNDO QUESTIONÁRIO.....	283
APÊNDICE 7 - TERMO DE CONSENTIMENTO.....	288
APÊNDICE 8 – FOLHETO EXPLICATIVO SOBRE A Hb C.....	291
APÊNDICE 9 – FOLHETO EXPLICATIVO SOBRE A Hb D.....	293
APÊNDICE 10 – CARTA DE RECONVOCAÇÃO.....	295
APÊNDICE 11 – CONSENTIMENTO PARA DIVULGAÇÃO DE IMAGEM.....	297

APÊNDICE 12 – FICHA DE ATENDIMENTO.....	299
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	303

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AVC	- acidente vascular cerebral
cm	- centímetros
DNA	- ácido desoxirribonucléico
EUA	- Estados Unidos da América
FEPE	- Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional
Hb	- hemoglobina (s)
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HPLC	- cromatografia líquida de alta precisão
K ⁺	- íon potássio
μl	- microlitros
nm	- nanômetros
NIH	- National Institutes of Health
OMS	- Organização Mundial da Saúde
pI	- ponto isoeletrico
Q1	- primeiro questionário
Q2	- segundo questionário
RN	- recém-nascido (s)

LISTA DE FIGURAS

1	MUDANÇAS NA CONCENTRAÇÃO DAS HEMOGLOBINAS DURANTE O DESENVOLVIMENTO HUMANO.....	11
2	ORGANIZAÇÃO CROMOSSÔMICA DOS GENES DA GLOBINA E SUA EXPRESSÃO DURANTE O DESENVOLVIMENTO.....	13
3	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA MUTAÇÃO QUE ORIGINA A Hb S	17
4	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DA HEMÁCIA EM FOICE.....	23
5	ESFREGAÇÃO DE SANGUE PERIFÉRICO COM HEMÁCIA EM ALVO E EM FOICE.....	57
6	DIAGRAMA ESQUEMÁTICO QUE AUXILIA A IDENTIFICAÇÃO DAS HEMOGLOBINOPATIAS DURANTE A FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA ...	91
7	FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA (Hb A e S).....	91
8	FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA (Hb A, F e S).....	92
9	FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA (Hb A, F, S e C).....	92
10	FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA (Hb A, D e S).....	92
11	MAPA DO ESTADO DO PARANÁ SINALIZANDO A PROCEDÊNCIA DAS CRIANÇAS	98

LISTA DE QUADROS

1	TRAÇO FALCIFORME E CARCINOMA MEDULAR RENAL	38
2	CASOS DE SÍNDROMES ESPLÊNICAS RELATADOS NA LITERATURA ..	44

LISTA DE TABELAS

1	NÚMERO DE CASOS DETECTADOS E CONFIRMADOS DE HEMOGLOBINAS VARIANTES	99
2	NÚMERO DE PAIS, MÃES E IRMÃOS QUE REALIZARAM O EXAME E RESULTADO DOS EXAMES	100
3	ESCOLARIDADE DOS PROGENITORES	103
4	RENDA FAMILIAR MENSAL	104
5	DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS PORTADORES DO TRAÇO FALCIFORME CONFORME A CLASSIFICAÇÃO RACIAL.....	104
6	RESPOSTAS DA PRIMEIRA QUESTÃO AGRUPADAS CONFORME A ORDEM DE ESCOLHA.....	107
7	DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS DA QUESTÃO 2 (Q1) E QUESTÃO 1 (Q2) CONFORME O SEXO.....	108
8	DISTRIBUIÇÃO DA PREFERÊNCIA DOS PROGENITORES QUANTO À FORMA DE COMUNICAÇÃO DO RESULTADO, CONFORME O SEXO	109
9	EXPECTATIVA DOS PROGENITORES QUANTO AO CONTEÚDO DA CARTA, SEGUNDO O SEXO.....	110
10	RESPOSTAS RELATIVAS À COMPREENSÃO DO ASSUNTO CONFORME O SEXO DOS PROGENITORES.....	112
11	ERROS E ACERTOS EM RELAÇÃO AO GRAU DE ESCOLARIDADE	112
12	OPINIÃO DOS PROGENITORES SOBRE O DIREITO DE CONHECER O RESULTADO DO EXAME.....	113
13	RESPOSTAS À QUESTÃO 18 (Q2) EM RELAÇÃO AO GRAU DE ESCOLARIDADE.....	114
14	CONSEQÜÊNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO NA VIDA DOS PROGENITORES, SEGUNDO O SEXO.....	116
15	PREOCUPAÇÃO COM A POSSIBILIDADE DE DISCRIMINAÇÃO, SEGUNDO O SEXO.....	117
16	PREOCUPAÇÃO COM PRECONCEITO PARA COM O FILHO PORTADOR DO TRAÇO FALCIFORME.....	118
17	TIPO DE DISCRIMINAÇÃO QUE OS PROGENITORES ACHAM QUE O FILHO SOFRERIA SE OUTRAS PESSOAS SOUBESSEM QUE A CRIANÇA É PORTADORA DO TRAÇO FALCIFORME.....	119
18	SENTIMENTO DE INFERIORIDADE FRENTE À HIPÓTESE DOS PROGENITORES SEREM PORTADORES DO TRAÇO FALCIFORME	120
19	SENTIMENTO DE INFERIORIDADE DOS PROGENITORES PORTADORES DO TRAÇO FALCIFORME.....	120
20	AVALIAÇÃO DA POSSIBILIDADE DO SURGIMENTO DE PROBLEMAS NO CASAMENTO DECORRENTES DA DESCOBERTA DO TRAÇO FALCIFORME	121

21	COMPARAÇÃO DO TIPO DE Hb COM A RESPOSTA ÀS QUESTÕES 17 (Q1) E 14 (Q2) DOS PROGENITORES QUE RESPONDERAM AFIRMATIVAMENTE EM UMA OU EM AMBAS AS QUESTÕES.....	121
22	RELAÇÃO DO GRAU DE ESCOLARIDADE E RENDA COM A RESPOSTA ÀS QUESTÕES 27 (Q1) E 30 (Q2) DOS PROGENITORES QUE RESPONDERAM AFIRMATIVAMENTE EM UMA OU EM AMBAS AS QUESTÕES SOBRE ABORTO.....	126
23	RELAÇÃO DO NÚMERO DE ACERTOS NAS QUESTÕES SOBRE ENTENDIMENTO DO TRAÇO FALCIFORME DOS PROGENITORES QUE RESPONDERAM AFIRMATIVAMENTE EM UMA OU EM AMBAS AS QUESTÕES SOBRE ABORTO.....	127
24	DISPOSIÇÃO PARA INFORMAR O FILHO SOBRE O TRAÇO FALCIFORME NO FUTURO.....	128
25	JUSTIFICATIVA PARA INFORMAR O FILHO SOBRE O TRAÇO FALCIFORME NO FUTURO.....	128
26	RESPOSTAS DOS PROGENITORES SOBRE COMO ORIENTARÃO OS FILHOS NO FUTURO.....	130
27	RESPOSTAS DOS PROGENITORES SOBRE COMO ORIENTARÃO OS FILHOS NO FUTURO (SEGUNDA E TERCEIRA OPÇÕES).....	130
28	AVALIAÇÃO DO GRAU DE ACERTOS NAS QUESTÕES QUE VERIFICAM O ENTENDIMENTO DOS PROGENITORES QUE AFIRMARAM NÃO HAVER NECESSIDADE DA CONSULTA PARA ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	132

RESUMO

Introdução: As hemoglobinopatias estão entre as alterações genéticas mais frequentes nas populações humanas, afetando cerca de 250 milhões de pessoas em todo o mundo. Atingem frequências altas em populações africanas e entre afro-descendentes, com uma incidência de homocigotos SS de 1 a 3:1.000 nascimentos. Em decorrência da composição étnica das populações brasileiras, também são frequentes no Brasil, atingindo importância em nível de saúde pública. **Objetivo:** Realizar triagem neonatal para detectar hemoglobinopatias variantes, estabelecer um programa de consulta genética para os progenitores das crianças portadoras do traço falciforme, determinar a constituição racial dos heterocigotos para a Hb S e averiguar os riscos e benefícios da consulta genética. **Método e Resultados:** No período de agosto a dezembro de 2000, a Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional de Curitiba realizou 7.956 exames em crianças nascidas em 32 cidades de todo o Paraná, usando o método de focalização isoeletrica. Destas, 100 (1,26 %) são heterocigotas para a hemoglobina S, 29 (0,36%) para a Hb C, 4 (0,05%) para a Hb D e 1 (0,01%) para a Hb G. Não foram detectados homocigotos na amostra estudada. As famílias das crianças portadoras do traço falciforme foram convocadas por uma carta-convite acrescida de uma cartilha explicativa para participar de uma consulta de aconselhamento genético. Oitenta e oito (85 %) responderam ao convite: 22 (25%) por carta, 66 (75%) foram reconvocadas por telefone. Antes do início do aconselhamento genético, aplicou-se um questionário com o intuito de avaliar a compreensão do tema pela cartilha e a necessidade da consulta para esclarecimento. Cento e cinquenta e cinco progenitores compareceram à consulta e 149 responderam ao questionário (85 mães e 64 pais). A análise dos resultados mostrou que 67,8% das pessoas compreenderam a mensagem fornecida através da cartilha quanto ao modo de transmissão do traço falciforme, ausência de manifestações clínicas e necessidade de orientação para os filhos no futuro, sendo que muitos apresentaram dúvidas quanto à possibilidade de tratamento para o traço falciforme. **Conclusões:** A frequência das hemoglobinas variantes na amostra é menor que a encontrada em muitos Estados brasileiros como Bahia, Minas Gerais e São Paulo, refletindo a constituição racial do povo paranaense, resultante em sua maior parte, da contribuição de povos europeus. O número de hemoglobinas variantes, embora pequeno, justifica a implantação do programa de triagem neonatal para hemoglobinopatias, principalmente porque a detecção destes indivíduos permite orientá-los e divulgar as informações na comunidade. A cartilha tem valor por servir como um meio facilitador na compreensão do assunto. Embora o aconselhamento genético possa acarretar riscos, quando estes ocorrerem, não foram graves, sendo atenuados na consulta médica.

ABSTRACT

Hemoglobinopathies (Hgp) are the most common congenital genetic disorders, affecting over 250 million people around the world. The incidence is high among the African population and their offsprings, where the SS homozygous incidence is 1-3 in 1000 newborns. Due to the ethnical composition of the Brazilian population, their incidence is also high and their importance reaches levels of public health concern. **Objectives:** To implement a neonatal screening in order to detect Hgp in the State of Paraná, to establish a program for genetic counseling of the parents of children with sickle cell trait (sct), to determine the racial constitution for the Hb AS subjects and to evaluate the risks and benefits of genetic counseling. **Methods and Results:** From August to December 2000, a total of 7956 newborns of 32 cities of the State of Paraná were screened for Hgp at the Laboratory of the FEPE. Isoelectric focusing method was employed. There were 100 (1.26%) heterozygous for Hb S, 29(0.36%) for Hb C, 4 (0.05%) for Hb D and, 1(0.01%) for Hb G. There were no homozygous detected in this study. All heterozygous children had their parents invited for a genetic counseling by a letter with the test result plus an educational brochure. Eighty eight (85%) families answered the invitation and among these 22 (25%) needed a letter and 66 (75%) a phone reinvitation. Before the genetic consult, the parents were invited to answer a questionnaire in order to evaluate the understanding through the educational material and the importance of the consultation to clarify the issue. One hundred fifty five progenitors came to consultation and 149 answered to the questionnaire (85 mothers and 64 fathers). The result's analysis showed that 67.8% of them had understood the message by the educational material about the mode of transmission of sct, its lack of clinical manifestation and the needs for further offsprings communication. Some of them had doubts regarding the possibilities of sct treatment. **Conclusions:** The incidence of Hgp in this study is lower than the observed incidence in others States of Brazil such as Bahia, Minas Gerais and São Paulo, probably due to local European immigration. In spite of low incidence of Hgp, the neonate screening is justified by the opportunity to give parents counseling and consequently education for the community. The educational brochure is useful in order to facilitate the comprehension of information. The risks due to the genetic counseling were not relevant in this study and were attenuated during the medical consultation.

1 INTRODUÇÃO

Dos mais de 475 genes variantes da β -globina, muitos causam doenças letais. A doença falciforme, por exemplo, resulta de uma variante do gene da β -globina chamada hemoglobina falciforme (hemoglobina S), que é uma herança autossômica recessiva e cursa com maior susceptibilidade a infecções (principalmente por pneumococo), a crises de dor, a acidentes vasculares cerebrais e a disfunções de múltiplos órgãos (ASHLEY-KOCH, YANG e OLNEY, 2000).

As formas mais freqüentes de doença falciforme incluem a anemia falciforme (homozigoto SS), a doença da hemoglobina C associada à hemoglobina S (duplo heterozigoto SC) e a síndrome da anemia falciforme associada à talassemia (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1998).

Em 1960, JOHN DACIE descreveu a anemia falciforme como uma doença provocadora de alto índice de mortalidade. Segundo ele, pacientes _essencialmente crianças raramente alcançariam a idade adulta, independente dos cuidados médicos (PLATT *et al.*, 1994).

Meningite, pneumonia e sepse, causada por *Streptococcus pneumoniae*, são as principais causas de morte entre essas crianças, especialmente entre as menores de três anos de idade (GASTON *et al.*, 1986). A recente disponibilidade das vacinas anti-pneumocócicas e a melhoria dos programas de atendimento às crianças com anemia falciforme conduziram à esperança de que o alto risco das infecções pneumocócicas seria drasticamente reduzido. Entretanto, alguns investigadores observaram que a grande redução da mortalidade, provocada pelo pneumococo que leva à septicemia,

resultou do diagnóstico precoce da anemia falciforme, no período neonatal, associado à supervisão médica mais efetiva e ao pronto uso de antibióticos na criança febril (GROVER *et al.*, 1983).

A esses fatores somou-se o uso profilático da penicilina (GASTON *et al.*, 1986), quando o *National Institutes of Health* (NIH) recomendou a instituição da profilaxia a partir dos três meses de idade (KUBIC, 1996).

Anos antes, em 1967, o Dr. ROBERT SCOTT chamou a atenção do NIH para o fato de que a anemia falciforme era um problema de saúde pública nos Estados Unidos da América (EUA), com predominância entre a população negra, uma vez que se previa nascer uma criança com anemia falciforme para cada quinhentos nascimentos de crianças negras, havendo uma estimativa de 1.155 casos novos de anemia falciforme por ano, 1.206 de fibrose cística, 813 de distrofia muscular e 350 de fenilcetonúria, doenças com programas de tratamento, diagnóstico e triagem neonatal, já estabelecidos.

Em 1971, o presidente NIXON incluiu em sua mensagem ao Congresso uma declaração de que maior atenção e programas de suporte para a anemia falciforme deveriam ser implantados em nível nacional. Então, em maio de 1972, foi criado o Programa Nacional da Anemia Falciforme com o estabelecimento de centros de atendimento, triagem e educação. Porém a inauguração do Programa Nacional da Anemia Falciforme não trouxe apenas esperanças, mas também um período de muitos problemas e confusões, uma vez que, embora bem intencionados, os programas de triagem em massa foram iniciados sem o treinamento adequado e com metodologia pobre, não provendo aconselhamento para as pessoas submetidas aos testes de triagem.

Legisladores apressaram-se em criar leis que tornaram obrigatória a triagem pré-marital e pré-escolar; no entanto, o programa adquiriu uma conotação racista e discriminatória e, em algumas comunidades, as pessoas negras recusaram-se a realizar os exames, levadas pelo temor de perderem seus empregos ou o benefício dos seguros.

Então, após anos corrigindo os erros cometidos quando da implantação do Programa, o NIH recomendou, em 1987, a efetuação da triagem *universal* para hemoglobinopatias (KUBIC, 1996; JOINER, 2000).

A anemia falciforme, expressão clínica da homozigose da hemoglobina S, é uma anomalia genética importante, sobretudo nas regiões que receberam maciços contingentes de escravos africanos. É a doença hereditária de maior prevalência no Brasil, afetando um número que oscila entre 0,1 a 0,3% da população negróide; entretanto, em decorrência da alta taxa de miscigenação, vem sendo observada em parcela cada vez mais significativa de toda a população brasileira, já que 45% dos 121 milhões de nossos habitantes apresentam características morfológicas de miscigenação negróide (SALZANO, 1985; PAIVA E SILVA, RAMALHO e CASSORLA, 1993).

A maioria dos estudos conduzidos no país revela uma prevalência de heterozigotos da ordem de 6,9% entre negros e 2% no geral da população miscigenada (ZAGO, 1993).

Em Curitiba, a freqüência do traço falciforme, encontrada em uma amostra de 320 indivíduos sadios, foi de 3,15% como um todo, 5,4% entre indivíduos mulatos e 1,50% entre indivíduos caucasóides (DONIN, 1982).

A triagem neonatal para a doença falciforme fazia parte de programas em alguns Estados brasileiros com maior contingente da população negra, como Bahia, Minas Gerais e São Paulo. Porém, a partir de junho de 2001, o Ministério da Saúde orientou para que a implantação de programas de triagem neonatal se desse em nível nacional (Portaria n. 822 de 06 de junho de 2001).

Observou-se, contudo, que os relatos de vários programas de triagem neonatal têm indicado que, sem um acompanhamento médico adequado, incluindo educação e aconselhamento dos pais, sua validade é questionável (VICHINSKY *et al.*, 1988). Por outro lado, observou-se também que, as informações fornecidas, durante o aconselhamento genético dos indivíduos heterozigotos, podem ser prejudiciais para o bem estar das famílias, por gerar problemas como medo de uma doença crônica, exposição de casos de não paternidade e, sobretudo, por sugerir a possibilidade de ocorrência da doença falciforme em futuras gestações.

Apesar desses senões, os benefícios da triagem para anemia falciforme, em termos de reduzir a morbidade e a mortalidade, sobrepujam os riscos da triagem, que incluem erro diagnóstico, estigmatização, diminuição de auto-estima e potencial discriminação, principalmente porque os africanos aqui chegaram na condição de escravos, e a estigmatização a que foram sujeitos ainda pesa sobre seus descendentes (SALZANO, 1986).

A escassez de estudos sobre a frequência das hemoglobinopatias no Estado do Paraná, e as possíveis consequências de um programa de aconselhamento genético são o alvo de análise e objeto deste estudo.

1.1 OBJETIVOS

1. Verificar a frequência das hemoglobinopatias estruturais no Estado do Paraná;
2. avaliar a necessidade de implantação de um programa de triagem neonatal para hemoglobinopatias no Estado do Paraná;
3. determinar a classe racial dos indivíduos heterozigotos para a hemoglobina S no Estado do Paraná;
4. estabelecer um programa de aconselhamento genético _ para os pais das crianças diagnosticadas pela triagem neonatal como heterozigotas para a hemoglobinopatia S (traço falciforme) _ e verificar a validade da transmissão das informações a partir de uma cartilha explicativa sobre o assunto;
5. averiguar os riscos da consulta genética, como: a) rotulação; b) discriminação; c) estigmatização; d) perda de auto-estima e, e) invasão de privacidade. Assim como os benefícios seguintes: a) conscientização dos progenitores sobre seu estado de portadores e transmissores do gene para uma doença grave; b) necessidade de orientação dos filhos no futuro; c) planejamento familiar, haja vista os riscos reprodutivos e, d) divulgação do assunto na comunidade.

1.2 HIPÓTESES A SEREM TESTADAS

1. A incidência de heterozigotos, encontrada na população do Paraná, e a alta taxa de mortalidade para a anemia falciforme no primeiro ano de vida _ descrita na literatura _ implicam na necessidade da criação de um programa de triagem neonatal para hemoglobinopatias;
2. a criação de um programa de aconselhamento genético, para os progenitores das crianças heterozigotas para a hemoglobina S, implica na divulgação da doença na sociedade e, indiretamente, na mudança do planejamento familiar e
3. o aconselhamento genético aos progenitores de crianças heterozigotas para a hemoglobina S minimiza os problemas emocionais desencadeados pelo conhecimento do traço falciforme.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HEMOGLOBINAS NORMAIS

No homem, como em todos os vertebrados, o transporte de oxigênio para os tecidos é feito por pigmentos respiratórios localizados no interior dos glóbulos vermelhos. Esses pigmentos, denominados hemoglobinas (Hb), transportam o oxigênio de forma muito mais eficiente do que as proteínas plasmáticas encarregadas dessa função em alguns animais inferiores. Um adulto normal, por exemplo, possui cerca de 600 g de Hb, capazes de transportar 800 ml de oxigênio (RAMALHO, 2000 a).

A molécula da hemoglobina humana é um tetrâmero de aproximadamente 5,0 x 5,5 x 6,4 nm, com um peso molecular de 64.400 daltons. Quimicamente é composta pela conjugação do heme com a fração protéica denominada globina. O heme é um complexo formado por um átomo de ferro situado no interior de uma estrutura porfirínica, que o mantém no estado ferroso e lhe dá a cor vermelha característica da Hb. É este complexo – protoporfirina IX – que se liga de forma covalente a um local específico de cada cadeia de globina, e também ao oxigênio, dando à molécula a sua capacidade de transportar gases (SAMPAIO e NAOUM, 1988; BUNN, 1998).

A globina se constitui de quatro cadeias polipeptídicas – o tetrâmero – dispostas em pares, cada uma delas ligada a um grupo heme e constitui 96% da molécula da Hb (RUIZ, GUERRA e NAOUM, 1986; NAOUM, 1987 a; BUNN, 1998).

Nos eritroblastos humanos em desenvolvimento, oito genes dirigem a síntese de seis cadeias polipeptídicas de globina estruturalmente diferentes, designadas alfa (α), beta (β), gama (γ), delta (δ), épsilon (ϵ) e zeta (ζ). O gene alfa está duplicado nos humanos e em outros primatas e se localiza no cromossomo 16, adjacente ao gene zeta. A duplicação do gene alfa explica a heterogeneidade da cadeia alfa. Os genes épsilon, gama 1, gama 2, delta e beta estão arranjados em ordem sequencial no cromossomo 11 (BUNN, 1998; LUKENS, 1998; ORKIN e NATHAN, 1998; ASHLEY-KOCH, YANG e OLNEY, 2000).

Duas das cadeias que participam da formação do tetrâmero possuem 141 aminoácidos cada, e são denominadas *tipo alfa* (alfa e zeta), e as outras duas, com 146 aminoácidos cada, são conhecidas por *tipo beta* ou *não-alfa* (beta, delta, gama - glicina, gama - alanina e épsilon).

As combinações entre as cadeias do *tipo alfa* e as do *tipo beta* resultam em moléculas de hemoglobinas distintas. Essas moléculas são sintetizadas em diferentes fases do desenvolvimento humano: embrionário, fetal e pós-nascimento (NAOUM, 1987 g; ORKIN e NATHAN, 1998).

2.1.1 Fase pré-placentária ou embrionária

Nos primeiros dias de vida intra-uterina, antes da formação do sistema placentário, as células embrionárias obtêm oxigênio a partir dos tecidos circunvizinhos e através de hemoglobinas com alta afinidade pelo oxigênio: as hemoglobinas embrionárias GOWER 1 ($\epsilon_2\zeta_2$), GOWER 2 ($\alpha_2\epsilon_2$) e PORTLAND ($\zeta_2\gamma_2$).

A síntese das cadeias ϵ e ζ é praticamente suprimida após os três meses de gestação, embora possam continuar sendo sintetizadas em crianças com determinadas aberrações cromossômicas (RAMALHO, 2000 a).

Ao término desse período, não ocorre mais a síntese das hemoglobinas embrionárias, predominando, na próxima fase, a Hb fetal ($\alpha_2\gamma_2$) (NAOUM, 1987 g).

2.1.2 Fase placentária ou fetal

Após a organização do sistema placentário, o feto passa a obter o oxigênio através da Hb fetal (Hb F), processada a partir do sangue da mãe, uma vez que, por não se ligar ao 2-3 difosfoglicerato, a afinidade da Hb F ao oxigênio é maior do que a afinidade da Hb adulta (Hb A), permitindo, assim, que o feto extraia o oxigênio da mãe através da placenta.

Após o nascimento, a criança passará a obter oxigênio do ar atmosférico, a partir dos pulmões, através das hemoglobinas adultas (Hb A₁ e A₂). A síntese da Hb A₁, composta por dímeros de cadeias α e β ($\alpha_2\beta_2$), inicia-se na décima semana de vida intra-uterina e se mantém em concentrações próximas a 10% até o nascimento (RAMALHO, 2000 a).

A Hb A₂, formada, por sua vez, por cadeias α e δ ($\alpha_2\delta_2$), começa a ser sintetizada na 25ª semana em concentrações reduzidas que permanecem até o nascimento, aumentando lentamente até estabilizar-se no sexto mês de vida (2,5 a 3,7% da concentração de Hb). Daí em diante, a molécula de Hb predominante será a

Hb A₁ ($\alpha_2\beta_2$), constituindo 96% da concentração de Hb do adulto (NAOUM, 1987 g; SAMPAIO e NAOUM, 1988; BUNN, 1998) (Figura 1).

2.1.3 Fase pulmonar ou período pós-nascimento

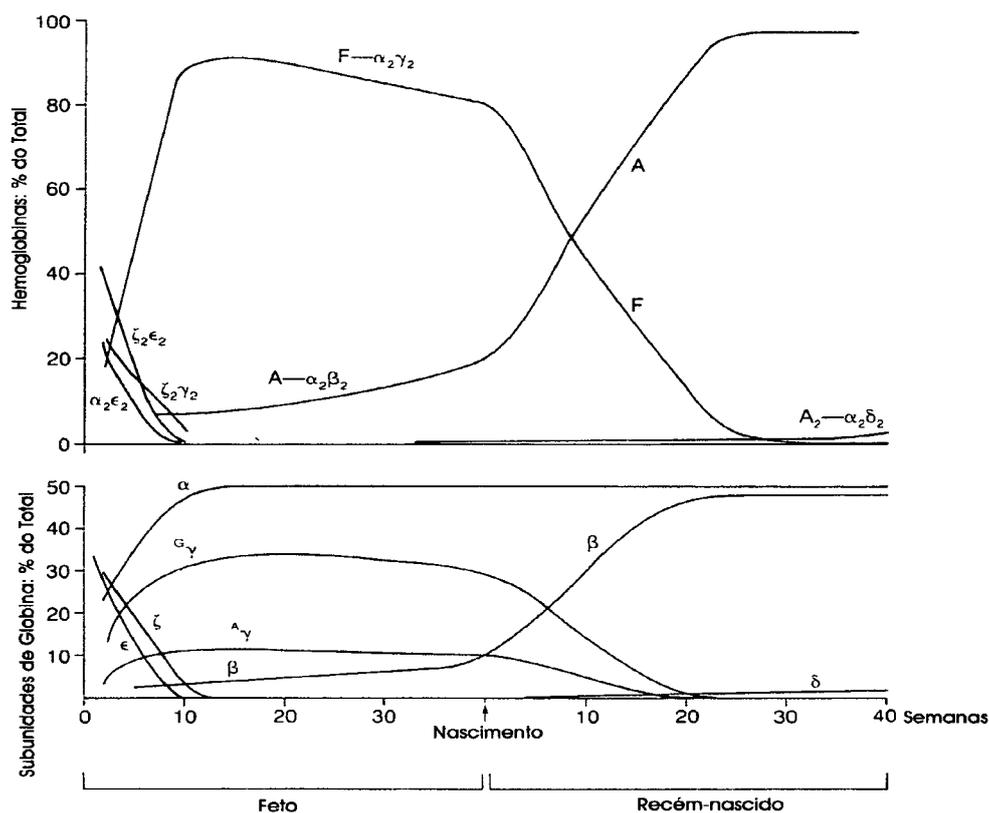
Os eritrócitos dos recém-nascidos (RN) de termo contêm aproximadamente 80% de Hb F, 20% de Hb A e menos de 0,5% de Hb A₂. Mas, nos meses seguintes, o percentual da Hb F diminui rapidamente, havendo substituição progressiva pelas hemoglobinas do adulto. Com cerca de seis meses de idade, o indivíduo já apresenta o padrão hemoglobínico do adulto (RUIZ *et al.*, 1986; BUNN, 1998; ORKIN e NATHAN, 1998; RAMALHO, 2000 a).

Após os seis meses de idade, os *loci* γ entram praticamente em repouso, mantendo uma atividade muito pequena, e, nos eritrócitos desses indivíduos, a Hb F constitui aproximadamente 0,3 a 1,2% do total da hemoglobina (ORKIN e NATHAN, 1998; RAMALHO, 2000 a).

Em RN com um maior grau de renovação dos eritroblastos, o declínio da Hb F ocorre mais rapidamente, como nos casos de eritroblastose fetal (BUNN, 1998).

Na persistência hereditária da hemoglobina fetal, a inativação dos *loci* γ não ocorre e a Hb F continua sendo o componente hemoglobínico do indivíduo por toda a vida. Em outras situações clínicas, como a anemia falciforme e a talassemia maior, também podemos encontrar níveis elevados de Hb F, mesmo na vida adulta (BUNN, 1998; RAMALHO, 2000 a).

FIGURA 1 - MUDANÇAS NA CONCENTRAÇÃO DAS HEMOGLOBINAS DURANTE O DESENVOLVIMENTO HUMANO



FONTE: Adaptado de NATHAN and OSKI's **Hematology of Infancy and Childhood**, 5th ed., 1998, p.740.

Quando as hemoglobinas dos eritrócitos de um adulto são analisadas por cromatografia, outros componentes hemoglobínicos menores (Hb A_{1a1}, Hb A_{1b} e Hb A_{1c}) podem ser detectados. Esses componentes hemoglobínicos têm um ponto isoelétrico (pI) inferior ao da própria Hb A₁.

A Hb A_{1c} corresponde a, aproximadamente, 3% da Hb dos eritrócitos do adulto normal. Ela difere da Hb A apenas no grupo amino N-terminal de cada cadeia β .

Essas hemoglobinas formam-se lentamente e continuam a ser produzidas durante os 120 dias de vida da hemácia. Conseqüentemente, indivíduos com maior grau de renovação das hemácias (hemólise) têm níveis mais baixos desses componentes hemoglobínicos menores (BUNN, 1998).

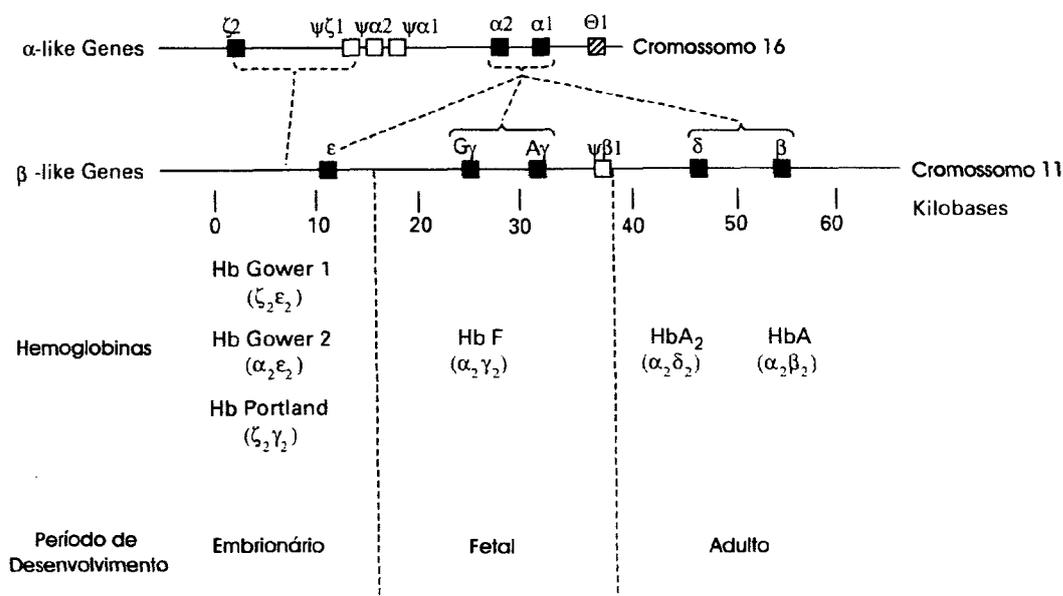
2.2 HEMOGLOBINOPATIAS

Os genes que codificam os polipeptídios das cadeias de globina estão organizados em dois pequenos *clusters*. O gene α -like localiza-se próximo do telômero do braço curto do cromossomo 16 (16p13.3) e os genes β -like localizam-se no cromossomo 11, na banda 11p15.5. Um diagrama esquemático dos genes das globinas humanas e da composição das várias Hb humanas encontra-se na Figura 2.

As hemoglobinopatias resultam de alterações nos genes que regulam a produção das cadeias α ou β das globinas. Dividem-se em talassemias e hemoglobinopatias estruturais ou variantes, de acordo com o defeito genético.

Nas talassemias, há a diminuição ou abolição da produção das cadeias α ou β das globinas, ocasionando um defeito quantitativo, ou seja, maior produção de uma cadeia em detrimento de outra. Nas hemoglobinopatias variantes ou estruturais, há um defeito qualitativo, como, por exemplo, uma mutação que ocasione a substituição de um aminoácido por outro, levando ao surgimento de uma nova Hb, uma Hb variante que pode ou não estar associada ao surgimento de manifestações clínicas (BUNN, 1998; ORKIN e NATHAN, 1998).

FIGURA 2 - ORGANIZAÇÃO CROMOSSÔMICA DOS GENES DA GLOBINA E SUA EXPRESSÃO DURANTE O DESENVOLVIMENTO



NOTA: Os quadrados em negrito indicam os genes funcionantes e os demais indicam pseudogenes. A escala que representa os segmentos cromossômicos está em kilobases de DNA. A mudança do período embrionário para o fetal ocorre entre a sexta e a décima semana de gestação e a do período fetal para o adulto ocorre ao nascimento.

FONTE: Traduzido de NATHAN and OSKI's *Hematology of Infancy and Childhood* – 5th ed., 1998, p.813.

A revisão de literatura não enfocará as talassemias nem as hemoglobinas variantes não encontradas no programa piloto de triagem neonatal da Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE).

Mais de 500 variantes hemoglobínicas humanas estruturalmente diferentes foram descobertas. Muitas destas constituem-se na troca de um único aminoácido na cadeia polipeptídica da globina (na cadeia β : Hb S, C, D, E, entre outras; na cadeia α : Hb G-Philadelphia, I, Q, entre outras). Em cada caso, a troca de um resíduo aminoácido por outro pode ser responsável pela substituição de uma única base nucleotídica no códon do DNA ou RNA mensageiro, de acordo com o código

genético. Além disso, foram encontradas 15 hemoglobinas variantes em que há a substituição de dois aminoácidos em locais diferentes (Hb C-Harlem, J-Singapura, S-Travis, S-Omen, S-Providence, entre outras).

Existem ainda hemoglobinas variantes que resultam da deleção de um ou mais aminoácidos (Hb Freiburg, Hb Niterói, Hb Gun-Hill, Hb Leiden, entre outras), da fusão de hemoglobinas (Hb Lepore, Hb Miyada, Hb P-Congo, Hb P-Nilótica, Hb Kenia) e do alongamento das subunidades (Hb Wayne, Hb Tak, Hb Cranston, Hb Saverne, Hb Koriyama, Hb Long Island, Hb South Florida, entre outras).

As mutações da cadeia β são 70% mais freqüentes do que as da cadeia α . Isto, de certa forma, é espantoso, porque há dois genes estruturais para a cadeia α e um para a cadeia β . Além disso, mutações das cadeias δ e γ já foram descritas. A escassez das variantes da cadeia α , quando comparada com os defeitos da cadeia β , é explicada pela duplicação dos genes da globina α . Indivíduos homozigotos para as variantes da cadeia α têm dois genes α funcionando normalmente e, portanto, são provavelmente protegidos da expressão clínica da globina anormal, ao passo que os homozigotos para as variantes da cadeia β são incapazes de sintetizar a Hb A, porque possuem apenas um gene estrutural.

Desse modo, as mutações que afetam o gene β são detectadas durante a investigação da doença, ao passo que a maioria daquelas que envolvem o gene α escapa do reconhecimento, exceto durante levantamentos de populações. Do mesmo modo, é improvável que as alterações estruturais das cadeias δ e γ produzam sinais ou sintomas que sugiram a avaliação diagnóstica (BUNN, 1998).

Duas exceções são as substituições da cadeia γ na Hb F Poole e Hb F Mosaka. A primeira torna a molécula de Hb instável o suficiente para produzir doença hemolítica na vida fetal e início da pós-natal e a última é responsável pela cianose neonatal (LUKENS, 1998).

A detecção de hemoglobinas variantes, em larga escala, teve início em 1949, quando o professor LINUS PAULING e seus colaboradores diferenciaram físico-quimicamente a Hb da anemia falciforme, a Hb S, da Hb normal, a Hb A. Nos anos seguintes, com o aprimoramento das técnicas eletroforéticas, muitas outras variantes foram sendo descritas (PAULING *et al.*, 1949; NAOUN, 1987 b).

À medida que eram descobertas, as hemoglobinas eram registradas e designadas por letras do alfabeto. Assim, a Hb do adulto normal e a Hb fetal foram denominadas de Hb A e Hb F, respectivamente.

Quando a Hb da célula falciforme foi descoberta, alguns indivíduos denominaram-na de Hb B, mas logo a letra S (da palavra inglesa *sickle*, que significa foice) foi atribuída a ela e, para evitar confusões, nenhuma Hb foi designada de B.

As hemoglobinas associadas à metemoglobinemia receberam a letra M. Outras hemoglobinas receberam letras em ordem alfabética e, quando se chegou à letra Q, ficou aparente a incapacidade desse sistema de fornecer designações suficientes, além do mais, hemoglobinas estruturalmente diferentes tinham recebido, ocasionalmente, a mesma letra (LUKENS, 1998).

Em 1962, no IX Congresso da Sociedade Internacional de Hematologia, prevendo-se o grande número de hemoglobinas anormais a serem descobertas, adotou-se um novo sistema de nomenclatura e as letras R e T até Z não foram nomeadas.

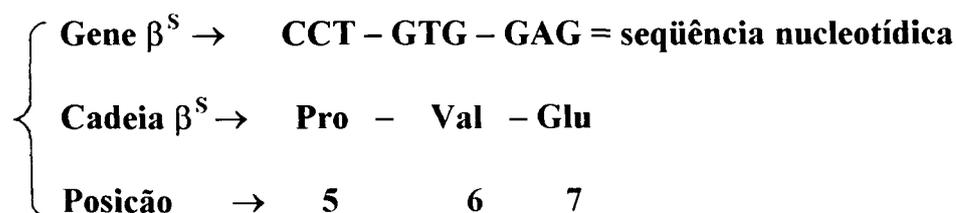
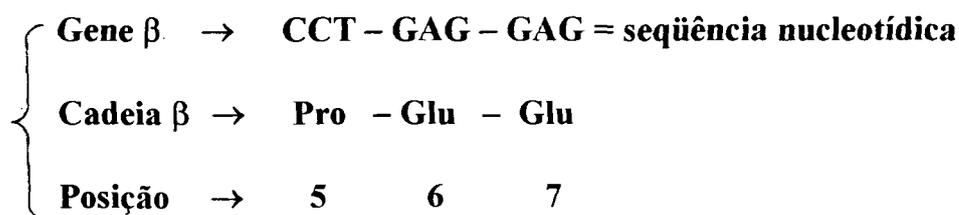
As recomendações atuais exigem o uso de designação de letras solitárias apenas no caso das hemoglobinas normais, A e F, e das hemoglobinas anormais, C, E, S e H. As hemoglobinas variantes, descritas a partir de 1962, contêm o nome do local de procedência do indivíduo portador da Hb, do laboratório, do hospital ou da cidade onde foram descobertas (LUKENS, 1998).

2.2.1 Hemoglobina S

A Hb S, também conhecida como Hb falciforme devido ao formato de foice que confere às hemácias desoxigenadas, resulta de uma mutação ocorrida no gene da β globina, localizado no braço curto do cromossomo 11. Esse gene é um membro dos genes da família das globinas, um grupo de genes envolvidos no transporte de oxigênio. Outros membros dessa família incluem os genes de globinas α , γ , δ , ϵ e ζ (ver 2.1) (BUNN, 1998; LUKENS, 1998; ORKIN e NATHAN, 1998; ASHLEY-KOCH, YANG e OLNEY, 2000).

As hemoglobinas humanas normais se compõem de dois pares de subunidades de globinas: um par que não é variável, a cadeia α , e outro par que é variável, as cadeias β , γ , δ , ϵ e ζ . Para a formação da Hb S há a substituição da molécula do ácido glutâmico pela valina: a seqüência GAG, do gene normal, que codifica o ácido glutâmico da posição seis da cadeia da β -globina está alterada pela substituição de um ácido nucléico, a timina, codificando a valina, GTG (ZAGO, 1993; RAMALHO, 1985; ASHLEY-KOCH, YANG e OLNEY, 2000).

FIGURA 3 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA MUTAÇÃO QUE ORIGINA A HB S



NOTA: Nucleotídeos: C = citosina, T = timina, A = adenina, G = guanina;
aminoácidos: Pro = prolina, Val = valina, Glu = ácido glutâmico.

FONTE: Adaptado de RAMALHO: **Progressos da Genética no Campo da Hematologia: a análise direta de DNA e a terapia gênica**, 1985, p.97.

2.2.1.1 Prevalência e distribuição geográfica da Hb S

A Hb S é a Hb variante mais freqüentemente distribuída em todo o mundo, com maior prevalência na África, mas distribuindo-se, também, por toda a América. Indivíduos descendentes de africanos exibem as freqüências mais elevadas dos genótipos da Hb S, entretanto, pessoas que vivem ou descendem de mediterrâneos, do Caribe, das Américas Central e do Sul, da Arábia e das Índias Orientais também apresentam freqüências altas (RUIZ *et al.*, 1986; ASHLEY-KOCH, YANG e OLNEY, 2000).

O gene da Hb S provê proteção contra a malária. Isto fez com que ele predominasse entre os povos que habitavam regiões onde a malária era endêmica, pela

vantagem seletiva do heterozigoto. A fisiopatologia da influência da malária sobre a Hb S ainda não está totalmente elucidada, sugere-se, porém, que: a) a Hb S seja pouco metabolizada pelo *Plasmodium falciparum*; b) as hemácias infectadas falcizem mais facilmente, sendo removidas da circulação de forma mais rápida; c) a perda intracelular de K^+ , que ocorre durante a falcização, resulte num meio hostil para o parasita e que ocorra o aumento da rigidez da membrana celular, inibindo a invasão da hemácia. A proteção contra a malária parece depender da quantidade de Hb S, então, os indivíduos SS têm menor risco de infecção do que os indivíduos AS (DOVER e PLATT, 1998; ASHLEY-KOCH, YANG e OLNEY, 2000).

Desta forma, embora a mutação que deu origem à Hb S tenha surgido na África, acabou por atingir prevalência elevada em outras populações, em virtude da vantagem seletiva dos heterozigotos frente à malária provocada pelo *Plasmodium falciparum*, quando estes indivíduos heterozigotos, através do fluxo migratório e da miscigenação, introduziram o gene em outros povos.

Acreditava-se que a mutação teria ocorrido uma única vez na história da humanidade, tendo se espalhado pela migração e miscigenação. Atualmente existem evidências de uma origem independente da mutação $G \rightarrow T$, em regiões da África e da Ásia, pela variabilidade de haplótipos encontrada em indivíduos portadores da Hb S em áreas geograficamente distintas (NAGEL *et al.*, 1985; KULOZIK *et al.*, 1986; NAGEL e RANNEY, 1990; ZAGO, 1993).

No cromossomo 11, próximo ao gene da β globina, existem outros grupos de genes da globina, cuja região é denominada região do *cluster* da β -globina. Os marcadores de DNA na região do gene da β -globina são muito variáveis e, à

combinação dos marcadores de DNA, observada ao longo da região de um cromossomo, dá-se o nome de haplótipo. Ou seja, quando há numerosos sítios polimórficos de ácido desoxirribonucléico (DNA) ao longo de um complexo gênico, cada uma das diferentes combinações desses sítios, no mesmo cromossomo, é denominada haplótipo. Enquanto existem muitos haplótipos para a região do *cluster* da β -globina, apenas haplótipos específicos são encontrados em cromossomos que carregam a variante Hb S. Estes haplótipos específicos da Hb S recebem o nome da região geográfica da África, ou do Oriente Médio, onde predominam (ASHLEY-KOCH, YANG e OLNEY, 2000; NAGEL e RANNEY, 1990).

O termo haplótipo foi usado pela primeira vez por ANTONARAKIS e colaboradores, em 1982, para descrever os defeitos moleculares da talassemia (ANTONARAKIS *et al.*, 1982 – citados por NAGEL e RANNEY, 1990).

Os haplótipos de DNA podem ser usados para a determinação da origem multi ou unicêntrica de uma doença – como no caso da anemia falciforme – para diferenciar entre os vários efeitos epistáticos, relacionados ao gene da Hb S, que podem modular a expressão fenotípica da doença, além de serem úteis nos estudos da origem e evolução das raças humanas, casos de exclusão de paternidade e identificação de indivíduos compatíveis para transplantes (NAGEL e RANNEY, 1990; ZAGO, 1993).

No continente africano, a mutação da Hb S associa-se a três haplótipos maiores do *cluster* do gene da Hb S e 90% de seus portadores possuem um desses três tipos de arranjos. Além disso, os haplótipos são geograficamente específicos: um é característico de Senegal (África Atlântico Ocidental), outro de Benin (África Centro Ocidental) e outro, ainda, da República Central Africana, denominado Bantu por causa

da língua falada na região. Além desses, existem ainda o haplótipo Camarões e o Asiático. O haplótipo Asiático é encontrado em indivíduos da Arábia Saudita, Kuwait, Irã, Índia e, esporadicamente, em outros grupos raciais, associando-se a um curso clínico mais moderado da doença (NAGEL *et al.*, 1985; KULOZIK *et al.*, 1986; ZAGO, 1993).

2.2.1.2 História da anemia falciforme

A primeira publicação e descrição clínica da anemia falciforme ocorreu em 1910, no *Archives of Internal Medicine*, quando o médico JAMES HERRICK relatou o caso de um estudante de 20 anos, negro, procedente de Granada, que apresentava anemia _ com hemácias em forma de foice no sangue periférico _, icterícia, complicações pulmonares e úlceras nos tornozelos (RUIZ, 1985; NAOUM, 1987 d; LANE, 1996; DOVER e PLATT, 1998; LUKENS e LEE, 1998).

Entretanto, exames radiológicos de pessoas que viveram na África há mais de 7.000 anos mostram lesões ósseas características da anemia falciforme. Os indivíduos doentes recebiam uma tatuagem incisional para serem diferenciados dos indivíduos sãos e, assim facilitar o diagnóstico e proibir os casamentos.

Antes de HERRICK, já havia relatos da doença feitos por pesquisadores como CRUZ JOBIM, no Rio de Janeiro, em 1835, LEBBY, em 1846 e HODENPYL, em 1896, nos EUA. Mas, foi HERRICK quem observou as hemácias falcizadas no sangue periférico.

Em 1917, EMMEL observou o fenômeno de falcização *in vitro* e percebeu que ocorria não só em pessoas com anemia grave, mas, também, em indivíduos saudáveis, que apresentavam, o traço falciforme. Além disso, cogitou-se a possibilidade de ser uma doença hereditária porque os pais do paciente descrito por EMMEL também apresentavam hemácias em foice (NAOUM, 1987 d; LUKENS e LEE, 1998).

O termo anemia falciforme foi empregado pela primeira vez em 1922, e MASON, além de denominar a doença, observou que todos os casos descritos eram de indivíduos negróides que apresentavam características clínicas em comum, como icterícia, astenia, úlceras em membros inferiores, anemia, reticulocitose e células em foice no sangue periférico (RAMALHO, 1978).

HAHN e GILLESPIE definiram a fisiopatologia em 1927 e foi HAHN quem aplicou o termo *traço da célula falciforme* à condição assintomática com falcização *in vitro* (LUKENS e LEE, 1998). O termo falcização ou falciformação é um neologismo usado por autores brasileiros para traduzir o fenômeno de transformação da hemácia em foice, que, em inglês, se denomina *sickling* (*sickle* = foice) (RAMALHO, 1978).

Após esse período de descobertas _ com a introdução do teste de falcização por EMMEL e o conhecimento clínico adquirido _ inúmeros pacientes foram detectados, havendo, entretanto, confusão entre o traço falciforme e a anemia falciforme. Somente em 1935 DIGGS estabeleceu a diferença clínica entre a doença e o portador heterozigoto e, em 1946, respectiva e independentemente, ACCIOLY, na Bahia, e NEEL e BEET, nos EUA, definiram a base genética da Hb S, concluindo que o traço falciforme era a expressão genética do heterozigoto e que o homozigoto era a expressão clínica da doença (AZEVEDO, 1973; RUIZ, 1985).

Em 1946, SHERMAN verificou que as células falciformes, ao serem desoxigenadas, exibiam birrefringência óptica e, então, em 1949, LINUS PAULING sugeriu que a Hb S era diferente da Hb A, demonstrando essa diferença por meio da mobilidade eletroforética e atribuindo o fenômeno à mudança de carga elétrica da Hb. Em 1956, INGRAM, observou que a anormalidade química da Hb S se devia à substituição do ácido glutâmico pela valina _ na posição seis da cadeia β da globina _, fenômeno que produzia a perda de duas cargas negativas por molécula de Hb (PAULING *et al.*, 1949; NAOUM, 1987 d). A partir da descoberta da Hb S e da introdução da eletroforese de Hb à rotina dos laboratórios, iniciou-se a era da descoberta de inúmeras hemoglobinas anormais, com ou sem significado clínico, e, dentre elas, as interações com a Hb S que constituem as síndromes falciformes (RUIZ, 1985).

2.2.1.3 Fisiopatologia – falcização molecular

Em 1927, HAHN e GILLESPIE demonstraram que a falcização, _ transformação da hemácia de disco bicôncavo para a forma de uma foice _ dependia da desoxigenação. HARRIS, em 1950, observou que o fenômeno ocorria através da formação de tactóides de Hb S, que aparecem quando há a desoxigenação.

Na microscopia eletrônica, as células falciformes revelam feixes compridos e finos de fibras de Hb S, que se estendem paralelamente ao longo do eixo da hemácia ou de protuberâncias (Figura 4) (DOVER e PLATT, 1998).

Esses feixes contêm um centro/núcleo sólido, com 21 nm de diâmetro, e são compostos de 14 filamentos arranjados em sete pares de filamentos duplos (um par central e 6 pares periféricos). Sugere-se que três pares tenham uma polaridade e quatro, outra. Isto se percebe por meio da microscopia eletrônica e análise da difração dos cristais de Hb. A estrutura detalhada dos cristais de Hb, sugerida por WISHER e colaboradores, identifica muitos locais de contatos intermoleculares: β 73 Asp, β 121 Glu (DOVER e PLATT, 1998).

A polimerização da desoxi-hemoglobina é um processo complexo que resulta na formação de tetrâmeros de Hb agregados, em equilíbrio com os tetrâmeros de Hb em solução. Alterações nos níveis de oxigênio, temperatura, pH, resistência iônica, 2,3 difosfoglicerato e monóxido de carbono afetam a formação dos géis de Hb. Essa transição de sol-gel da Hb constitui-se na base que leva às mudanças de viscosidade, distorção da morfologia celular e infartos dos órgãos, fatos identificados nas manifestações clínicas da doença (DOVER e PLATT, 1998).

FIGURA 4 - MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE HEMÁCIA EM FOICE



FONTE: Extraído de BESSIS: **Corpuscules**, 1976.

Os efeitos da desoxigenação sobre as hemácias que contêm Hb S incluem: (a) o aumento da viscosidade que torna a hemácia muito mais rígida, portanto, muito menos deformável e, conseqüentemente, com maior risco de ser retida na microcirculação; (b) vários graus de falcização morfológica – formação de projeções ou protuberâncias dos polímeros, através do citoesqueleto da membrana celular, que são denominadas espículas e tendem a quebrar (desespículação), resultando na fragmentação da célula e na fragilidade mecânica; (c) maior permeabilidade da membrana a cátions, que são os gatilhos para o processo de desidratação da hemácia. A extensão desses efeitos de polimerização difere conforme a concentração de Hb da célula e o grau de desoxigenação (BOOKCHIN e LEW, 1996).

Como conseqüências imediatas da desoxigenação, tem-se a polimerização e a distorção da forma da hemácia. A Hb S causa também efeitos adversos para a membrana celular, como lesão oxidativa, desidratação celular, assimetria dos fosfolipídios e aumento da aderência às células do endotélio. Esses fenômenos resultam em hemólise e episódios intermitentes de oclusão vascular que causam lesão tecidual isquêmica e disfunção aguda e crônica dos órgãos (LANE, 1996).

2.2.1.4 Manifestações clínicas da anemia falciforme

As manifestações clínicas dividem-se em três grupos: (a) síndromes dolorosas agudas e crônicas, (b) anemia e suas conseqüências e (c) falência progressiva dos órgãos (BALLAS, 1997).

Há 15 ou 20 anos, a expectativa média de vida dos pacientes com anemia falciforme era estimada em 15 anos e mais de 20% das crianças morriam antes dos três anos de idade. Informações do Estudo Cooperativo sobre Anemia Falciforme indicam que pacientes que recebem orientações, quanto à doença e acompanhamento médico, apresentam maior expectativa de vida, mesmo sem um tratamento curativo. Atualmente, 85 a 90% dos pacientes sobrevivem até os vinte anos e o tempo de vida médio para os homens é de 42 anos e, para as mulheres, 48 anos. Isso se explica pelos entendimentos da fisiopatologia e da história natural das lesões agudas e crônicas aos órgãos (PLATT *et al.*, 1994; LANE, 1996).

Adultos com anemia falciforme morrem em consequência de falência progressiva dos órgãos, como cardiopatias, insuficiência renal, complicações pulmonares e acidentes vasculares cerebrais (AVC), sendo que, desses, os maiores determinantes de mortalidade são a insuficiência renal e a lesão pulmonar crônica (SERJEANT, 1995). O arsenal terapêutico disponível e as orientações para que se busque auxílio médico precocemente melhoraram a qualidade de vida dos pacientes, aumentando a sobrevida; entretanto, não há como evitar as crises e as complicações secundárias à isquemia e oclusão vascular (VERMYLEN e CORNU, 1996).

Embora seja uma doença de gravidade considerável, alguns pacientes podem ser totalmente assintomáticos, sendo diagnosticados apenas em estudos populacionais. Além disso, as manifestações clínicas são muito variáveis e, enquanto muitos pacientes necessitam constantemente de tratamento e auxílio médico, outros podem passar longos períodos assintomáticos e, de repente, apresentarem crises clínicas ocasionais (DOVER e PLATT, 1998).

Desde a década de 80, após a realização de um transplante de medula óssea em uma menina SS com leucemia mieloide aguda _ em que se observou a erradicação da doença _ essa modalidade terapêutica tem sido empregada nos países desenvolvidos como um método curativo. Entretanto, não há como prever a evolução da doença, como quando se vê um paciente jovem com conseqüências devastadoras de um AVC e outro, já velho, tendo apresentado mínimas complicações. Dessa forma, ainda não há consenso quanto aos pacientes que melhor se beneficiariam do transplante de medula óssea e em que fase da vida, ou da doença, ele deva ser indicado (VERMYLEN e CORNU, 1996).

Por se tratar de um estudo sobre triagem neonatal _ cujos principais objetivos são a diminuição da mortalidade nos primeiros anos de vida e o aconselhamento genético dos progenitores _ serão apresentadas apenas as manifestações clínicas mais freqüentes na criança e responsáveis pela alta taxa de mortalidade nessa faixa etária (as infecções por germes encapsulados decorrentes da asplenia, as crises de seqüestração esplênica e a dactilite, por ser importante para o diagnóstico).

2.2.1.5 A anemia falciforme nos primeiros anos de vida

As principais manifestações clínicas da anemia falciforme na criança incluem a dactilite, a seqüestração esplênica e as infecções pneumocócicas (BAINBRIDGE *et al.*, 1985). São essas manifestações que levam os pais a procurarem auxílio médico e possibilitam a realização do diagnóstico nos países onde não há triagem neonatal para hemoglobinopatias. Entretanto, muitas crianças morrem sem que se chegue a um

diagnóstico correto porque, para isso, é necessário que se lembre da doença e do fato de que ela não ocorre apenas entre crianças negras, como se costumava aprender durante a formação médica.

As manifestações clínicas da anemia falciforme denominam-se crises. O termo *crises de anemia falciforme* foi definido por DIGGS, em 1965, como qualquer manifestação clínica que se desenvolva rapidamente em pacientes com a doença; isso porque os portadores da anemia falciforme têm períodos assintomáticos entremeados por sintomas: as crises.

Há três categorias de crises falciformes: vaso-oclusivas, de seqüestração e aplásticas. As crises aplásticas _ que não farão parte da explanação deste estudo por não serem responsáveis pela mortalidade das crianças com anemia falciforme nos primeiros anos de vida _ correspondem a uma parada temporária na atividade da medula óssea, causando a diminuição do hematócrito de 10 a 15% por dia, sem reticulocitose compensatória, resultante de uma infecção viral (principalmente pelo Parvovírus B 19) ou bacteriana intercorrente (DOVER e PLATT, 1998).

As crises vaso-oclusivas são agudas, provocando, muitas vezes, episódios dolorosos _ secundários à falcização intra-vascular e infarto tecidual _ que são as principais manifestações da anemia falciforme, tanto que tribos africanas a denominavam com sons onomatopaicos repetitivos de dor, como “*chweechwa*” (tribo Ga), “*mwiiwii*” (tribo Fante), “*nucdudui*” (tribo Ewe) e “*ahotutuo*” (tribo Twi).

Virtualmente, todos os pacientes com anemia falciforme apresentam algum grau de dor aguda e essa é a principal razão porque procuram os serviços de atendimento médico. Alguns estudos sugerem que as infecções, mudanças climáticas e

fatores psicológicos podem precipitar as crises de dor, embora na maioria das vezes os fatores precipitantes não sejam identificados.

Entre as manifestações clínicas, pode-se citar a ocorrência de isquemia da medula óssea, algumas vezes com infarto franco e com infiltrado inflamatório agudo. As áreas de ocorrência mais freqüentes são a coluna lombossacra, os joelhos, ombros, cotovelos e fêmur. Efusões articulares, durante episódios agudos, são particularmente comuns em joelhos e cotovelos. Pode haver edema e eritema, além de febre, sendo necessário fazer o diagnóstico diferencial com osteomielite.

Em crianças menores de cinco anos de idade, os pequenos ossos das mãos e dos pés são freqüentemente afetados. A síndrome mão-pé é tipicamente a primeira manifestação clínica da anemia falciforme. A criança chora, apresenta edema mole das mãos e dos pés, com calor local, aparenta estar agudamente doente, febril e apresenta leucocitose de 20 a 60.000 células/mm³ (DOVER e PLATT, 1998).

Em um estudo prospectivo realizado na Jamaica, com 305 crianças acompanhadas desde o nascimento, as crises dolorosas foram o primeiro sintoma em mais de 1/4 dos pacientes e o sintoma mais freqüente após os dois anos de idade. A dactilite ou síndrome mão-pé foi o sintoma inicial mais comum, ocorrendo em 40% do grupo como um todo e em 50% das crianças até os dois anos de idade (DOVER e PLATT, 1998; BAINBRIDGE *et al.*, 1985).

GILL e colaboradores, em 1995, publicaram os resultados do Estudo Cooperativo sobre Anemia Falciforme, proveniente do acompanhamento das manifestações clínicas de 694 crianças, em um período de 10 anos, diagnosticadas em programas de triagem neonatal, nos EUA. Até os dois anos e meio de idade, 1/4 das

crianças com anemia falciforme já haviam procurado atendimento médico por síndrome mão-pé, que costuma repetir-se periodicamente até os três ou quatro anos de idade e vai se tornando infreqüente à medida que a criança cresce. As crianças que apresentam dactilite costumam ser aquelas que terão muitos episódios de dores e infartos de ossos longos durante a infância e a adolescência e os adultos mais susceptíveis às necroses assépticas da cabeça do fêmur e do úmero (GILL *et al.*, 1995).

Em 1971, BARRETT-CONNOR relatou que crianças com anemia falciforme têm maior susceptibilidade a infecções, particularmente por germes encapsulados como pneumococo (BARRETT-CONNOR, 1971 – citado por SMITH, 1991). POWARS, em 1975, estudando 422 pacientes durante 20 anos, relatou que 14 de 24 mortes em crianças de seis meses a sete anos de idade, ocorreram por infecção e, pelo menos seis das infecções, foram causadas por pneumococo. Além disso, em sete crianças menores de cinco anos, que apresentaram morte por sepse por pneumococo, no exame pós-morte diagnosticou-se anemia falciforme.

SEELER, em 1972, relatou a experiência do serviço de hematologia pediátrica do *Cook County Hospital* de Chicago, onde 19 crianças portadoras de anemia falciforme, menores de 14 anos, morreram num período de cinco anos. A infecção foi a causa da morte de seis crianças, todas menores de quatro anos de idade, três por sepse por *Diplococcus pneumoniae*, uma com apresentação de púrpura fulminante e duas com febre de origem desconhecida.

ROGERS e colaboradores, em 1978, publicaram os resultados do acompanhamento de 109 crianças portadoras de anemia falciforme, diagnosticadas por triagem neonatal no *Victoria Jubilee Hospital*, em Kingston, na Jamaica; nove

perderam segmento e dezoito morreram. O índice de mortalidade nos dois primeiros anos de vida foi de 13%, semelhante ao dos EUA no mesmo período (POWARS, 1975). Nove mortes ocorreram entre os seis meses e um ano de idade (três por pneumonia e quatro por crise de seqüestração esplênica). Em 11 casos realizou-se cultura e, em seis casos, o pneumococo foi detectado.

Entre 422 crianças (323 portadoras de anemia falciforme, 83 portadoras de hemoglobinopatia SC e 16 portadoras de outras hemoglobinopatias), acompanhadas durante dez anos no *Los Angeles County-University of Southern California Medical Center*, houve 26 casos confirmados de meningite (24 em crianças SS, 8%). Em 27% de todos os episódios de meningite foi confirmada a infecção por *Streptococcus pneumoniae*, sendo que 16 ocorreram em crianças entre um e cinco anos de idade. Duas crianças SS foram a óbito e uma criança teve três episódios recorrentes de meningite (com duas semanas de vida, três e quatro anos de idade), provocados por *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*. Houve 26 casos de septicemia, entre 23 crianças das 422, e, novamente, o microrganismo mais encontrado foi o pneumococo. Vinte e três episódios ocorreram em 20 crianças SS e sete (35%) foram a óbito.

A susceptibilidade às infecções pneumocócicas pode ser causada por fatores como deficiência da atividade da opsonina sérica secundária a um defeito na via alternativa de ativação do complemento, sobrecarga do sistema retículoendotelial pela quebra dos produtos da Hb e auto-esplenectomia funcional, cinética anormal dos neutrófilos e fatores sócio-econômicos relacionados à nutrição e ao meio ambiente. Além disso, o aumento das concentrações séricas de ferro livre e diminuição sérica da

transferrina ou defeitos na atividade antibacteriana dos neutrófilos, secundária à hipóxia tecidual, podem contribuir para a susceptibilidade às infecções (OVERTURF, POWARS e BARAFF, 1977).

Além das infecções, as crises de seqüestração esplênica se constituem numa das causas de morte em crianças com anemia falciforme. As crianças SS que ainda não sofreram auto-esplenectomia _ assim como pacientes mais velhos com hemoglobinopatia SC ou $S\beta$ talassemia _ podem apresentar o aumento rápido e súbito do baço, com seqüestro de grande quantidade de hemácias. Essa complicação, potencialmente fatal, já foi descrita até em crianças com oito semanas de vida (DOVER e PLATT, 1998).

EMOND e colaboradores, em 1985, descreveram a história natural das crises de seqüestração esplênica aguda em um estudo coorte de 308 crianças SS na Jamaica, em que 89 delas apresentaram 132 episódios de seqüestro esplênico e 67 apresentaram sua primeira crise antes dos dois anos de idade. Houve 13 mortes e 11 delas ocorreram durante o primeiro episódio. Em 49% dos casos houve recorrência e manifestações respiratórias estavam presentes em 52 dos 132 eventos.

ROGERS e colaboradores, relataram, em 1978, que de 100 crianças SS, 13% morreram nos dois primeiros anos de vida e, em quatro casos de seqüestro esplênico, detectou-se o pneumococo em cultura, sugerindo que esse microrganismo apresenta alguma contribuição na fisiopatologia do seqüestro esplênico.

Ensinar as mães a observarem sinais e sintomas sugestivos dessa complicação, _ como dispnéia e palidez, _ e a palparem o baço da criança e procurarem auxílio médico rapidamente ao observarem qualquer alteração, tem contribuído para diminuir

a mortalidade causada por esse tipo de complicação (ROGERS *et al.*, 1978; EMOND *et al.*, 1985).

Em 1981, TOPLEY e colaboradores, publicaram os resultados do programa de triagem neonatal para hemoglobinopatias, realizado no período de junho de 1973 a fevereiro de 1979, na Jamaica, quando foram triadas 68.000 crianças e diagnosticadas 216 crianças SS. Os resultados de cinco anos de acompanhamento mostraram que a crise de seqüestração esplênica foi a principal causa de morte nesse grupo de crianças. Os autores propuseram a realização de esplenectomia para evitar episódios recorrentes.

BAINBRIDGE e colaboradores, em 1985, dividiram os sintomas da anemia falciforme em específicos e inespecíficos. Septicemia ou meningite por pneumococo, crise de seqüestração esplênica, dactilite ou outras crises de dor óssea, hiperesplenismo, crise aplástica e AVC foram classificados como sintomas específicos; pneumonia, doença febril aguda, septicemia por outro germe que não o pneumococo e colestase, como sintomas inespecíficos.

De junho de 1973 a dezembro de 1981, os pesquisadores acompanharam 305 crianças SS e, dessas, 256 apresentaram sintomas específicos, 22 sintomas inespecíficos e 27 não apresentaram sintomas. Quarenta e duas crianças morreram e, dessas, dez durante a primeira manifestação clínica. Os sintomas específicos não foram observados antes dos três meses de idade, mas 6% ocorreram com seis meses de idade.

A facilidade com que os sintomas inespecíficos ajudarão o médico a fazer o diagnóstico dependerá do índice de suspeita e eficácia da investigação. Em muitas

crianças SS, a anemia hemolítica se estabelece com um mês de idade e a esplenomegalia ocorre em 80% das crianças durante o primeiro ano de vida.

Esses achados clínicos levam ao diagnóstico da anemia falciforme, como comprova o estudo de BAINBRIDGE e colaboradores, em que a grande maioria das crianças com quatro anos de idade (86%) já havia apresentado sintomas indicativos da doença, mas muitas mortes ocorreram no momento do primeiro sintoma. A presença de achados clínicos anormais conduzem ao diagnóstico precoce, mas mesmo nestes casos a mortalidade ocorre.

Para diminuir a mortalidade nos primeiros anos de vida, deve-se promover:

- (a) a realização do diagnóstico no período neonatal;
- (b) a educação das famílias para que procurem o serviço médico prontamente;
- (c) a orientação dos atendentes dos serviços de emergência para que saibam como proceder frente a uma criança com anemia falciforme;
- (d) programas de tratamento mais agressivo para as complicações potencialmente fatais (como a instituição de antibióticos para as crianças febris);
- (e) a imunização anti-pneumococo;
- (f) a instituição de penicilina profilática e
- (g) a imunização contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (OVERTURE, POWARS e BARAFF, 1977; ROGERS *et al.*, 1978; McINTOSH *et al.*, 1980; POWARS *et al.*, 1981; BAINBRIDGE *et al.*, 1985; GASTON *et al.*, 1986; ZARKOWSKY *et al.*, 1986; LEIKIN *et al.*, 1989; RUBIN, VOULALAS e CARMODY, 1989; GILL *et al.*, 1995).

2.2.1.6 Traço falciforme

Em contraste com as graves complicações da anemia falciforme, o traço falciforme (indivíduo heterozigoto de um gene para a Hb A de um dos pais e da Hb S de outro) se caracteriza como uma condição benigna. Pessoas com o traço falciforme não têm anemia e são consideradas saudáveis.

Defeitos na habilidade de concentração urinária e episódios ocasionais de hematúria (que afetam aproximadamente 4% dos heterozigotos durante toda a vida) são os achados mais encontrados. Há relatos de que a exposição prolongada a condições que geram hipóxia pode causar falcização das hemácias, resultando em fenômenos tromboembólicos e outras complicações, incluindo morte. Então, medidas como manter uma boa oxigenação durante anestésias, assim como evitar outras situações potencialmente hipóxicas, têm sido recomendadas como ações prudentes para os portadores do traço falciforme (SULLIVAN, 1987).

A importância do traço falciforme, no entanto, reside primariamente no aconselhamento genético, uma vez que estudos epidemiológicos, realizados nos EUA e na África, indicam que no traço falciforme não há mortalidade, nem tampouco morbidade seletivas e, em comparação com os portadores de anemia falciforme, cuja concentração de Hb S atinge entre 95 a 98%, aqueles com o traço falciforme apresentam níveis de Hb S inferiores a 50% (FABRON JÚNIOR, 1986; ÂNGULO *et al.*, 1989; TIERNAN, 1998).

A presença da Hb A em concentrações maiores que 50% nas hemácias das pessoas heterozigotas para a Hb A e Hb S (Hb AS) previne a polimerização da Hb S, sob condições fisiológicas (WITKOWSKA *et al.*, 1991).

O traço falciforme ocorre em 30 a 40% da população da África tropical e é, também, comum entre pessoas do Oriente Médio, Grécia, Turquia, Índia e Sicília (TIERNAN, 1998). Em 1986, SCHILIRÒ e colaboradores encontraram uma prevalência de 2% de traço falciforme na Sicília (SCHILIRÒ *et al.*, 1990).

Nos EUA, o traço falciforme atinge 7 a 10% da população negra e 4,6% das pessoas de outras origens (TIERNAN, 1998).

Na população brasileira, a prevalência média é de 1,8%, com variações regionais que podem alcançar até 11%. Entre as pessoas de origem africana, a prevalência média é de 7% (NAOUN, 1987 d; ÂNGULO *et al.*, 1989).

Em um estudo realizado em Curitiba, a frequência encontrada foi de 3,1% de traço falciforme na amostra como um todo, 1,5% entre os indivíduos brancos e 5,4% entre os indivíduos mulatos (DONIN, 1982).

Nas últimas décadas, numerosos relatos curiosos têm aparecido na literatura médica, relacionando o traço falciforme com situações clínicas associadas a morbidade e mortalidade. Não obstante, exceto pela presença de hematúria _ uma manifestação clínica adversa já bem documentada _ as outras manifestações clínicas só são observadas sob circunstâncias infrequentes de estresse físico extremo ou outras situações que curse com hipóxia e, em geral, não podem ser consideradas um perigo, uma ameaça para os portadores do traço falciforme (KARK *et al.*, 1987; DAVIS, 1988; WITKOWSKA *et al.*, 1991).

É preciso lembrar, no entanto, da possibilidade de que relatos de complicações associadas ao traço falciforme possam representar um erro diagnóstico quando um outro genótipo, causado pela presença de uma variante hemoglobínica, não é detectado pelos métodos tradicionais como a eletroforese.

WITKOWSKA e colaboradores, em 1991, relataram o caso de uma menina de três anos de idade, cuja eletroforese mostrava a presença de Hb A e S, mas que apresentava anemia moderada, sintomas vaso-oclusivos e asplenia funcional. A análise estrutural por espectrofotometria de fase e a cromatografia líquida de alta resolução de fase reversa (HPLC) revelaram que a criança era portadora de um componente heterozigoto para a Hb S e uma nova variante, silenciosa à eletroforese, que os autores denominaram Hb Quebec-Chori β F₃ (Thr → Ile). CHORI vem de *Children's Hospital Oakland Research Institute*, onde se fez o diagnóstico, e Quebec vem da origem franco-canadense da mãe, que era portadora heterozigota dessa Hb. Esse caso demonstra a necessidade de se avaliar com cautela qualquer pessoa portadora do traço falciforme que apresente sintomas sugestivos de anemia falciforme e especialmente, para excluir a possibilidade de uma Hb silenciosa à eletroforese.

2.2.1.6.1 Traço falciforme e alterações do trato urinário

Acredita-se que o traço falciforme seja uma condição clínica assintomática, a não ser em circunstâncias excepcionais. Em 1933, estudando crianças americanas portadoras de Hb AS, DIGGS e colaboradores observaram os mesmos índices de Hb para elas e as crianças AA. Contudo, alterações urinárias são relatadas, como a

hematúria e a necrose papilar renal, o que evidencia o fato de que os rins podem ser afetados (ASHCROFT, MIALL e MILNER, 1969).

Em 1963, WHALLEY e colaboradores relataram que mulheres grávidas portadoras de Hb AS têm maior tendência a bacteriúria. Em 1969, ASHCROFT, MIALL e MILNER relataram a realização de dois estudos *survey* em Kingston, na Jamaica, em 1962 e 1963, incluindo 1.282 pessoas com Hb AA e 167 indivíduos AS, com idades que variavam de 35 a 64 anos, com o intuito de observar e comparar os dois grupos quanto às alterações no peso, estatura, índice cardiorádico, pressão arterial, glicosúria, proteinúria, anormalidades eletrocardiográficas e paridade. Concluíram que o traço falciforme não se associa com doença crônica, entretanto, as mulheres idosas portadoras do traço falciforme apresentaram maior prevalência de bacteriúria, sem outra evidência de patologia do trato urinário. Bacteriúria esteve presente em 17 (4,1%) das 414 mulheres AA e em 10 (15,4%) das 65 mulheres AS. Essa diferença é significativa e corrobora os achados de WHALLEY e colaboradores.

Classicamente, há cinco nefropatias descritas em pacientes com anemia falciforme e traço falciforme: necrose papilar, síndrome nefrótica, infarto renal, inabilidade de concentrar a urina e pielonefrite (COOGAN *et al.*, 1998; WESCHE *et al.*, 1998).

Em 1995, DAVIS, MOSTOFI e SESTERHENN propuseram o acréscimo de uma sexta nefropatia, o carcinoma medular renal (COOGAN *et al.*, 1998; WESCHE *et al.*, 1998; PIRICH *et al.*, 1999).

O carcinoma medular renal é uma neoplasia muito rara e agressiva, evoluindo inevitavelmente para óbito a despeito de tratamentos como cirurgia, quimioterapia e

radioterapia (PIRICH *et al.*, 1999), como mostram os casos descritos na literatura (quadro 1). Quando se faz o diagnóstico de um carcinoma medular renal, há sempre que se pensar na presença da Hb S em heterozigose (WESCHE *et al.*, 1998).

QUADRO 1 – TRAÇO FALCIFORME E CARCINOMA MEDULAR RENAL

I	S	COR	CLÍNICA*	ESTÁDIO	TRATAMENTO	EVOLUÇÃO	AUTOR
23	M	Negra	Hematúria	Linfonodos regionais positivos	Nefrectomia + RT + 2 ciclos de VCR e Act-D	Metástases pulmonares 8 meses após cirurgia. QT de resgate sem resposta. Óbito 17 meses após a cirurgia.	COOGAN <i>et al.</i> , 1998
26	F	Negra	Hematúria e dor em flanco direito	Linfonodos regionais positivos e metástases pulmonares	Nefrectomia e ressecção de metástases pulmonares	O estado geral não permitiu a realização da QT (quadro respiratório). Óbito 9 semanas após a cirurgia.	COOGAN <i>et al.</i> , 1998
10	M	Negra	Hematúria. Exames de imagem normais. Após 2 meses, diagnóstico do tumor.	Tumor localizado.	Nefrectomia.	Metástases pulmonares 2 semanas após a cirurgia, com dispnéia e derrame pleural com células neoplásicas. Óbito 1 mês após a nefrectomia e 4 meses após primeiro episódio de hematúria.	WESCHE <i>et al.</i> , 1998
12	M	Negra	Hematúria e dor em flanco.	Linfonodos regionais positivos e metástases pulmonares	Nefrectomia + QT(MTX, VBL, Doxo + CDDP)	Após 5 ciclos de QT, progressão das metástases pulmonares. QT com Topotecan. Metástases hepáticas. Óbito 15 meses após diagnóstico.	PIRICH <i>et al.</i> , 1999

NOTA: I (idade em anos); S (sexo); M (masculino); F (feminino); QT (quimioterapia); RT (radioterapia); VCR (vincristina); Act-D (dactinomicina); MTX (metotrexato); VBL (vimblastina); Doxo (doxorubicina); CDDP (cisplatina)

Deve-se enfatizar que o carcinoma medular renal está associado com o traço falciforme ou, raramente, com a Hb SC, mas não com o portador homocigoto da Hb S, assim como a presença de hematúria maciça e transitória é mais comum e mais grave em pacientes AS do que SS. A hematúria costuma ser diagnosticada na mesma faixa etária que o carcinoma, entre os dez e trinta e nove anos. Estudos histopatológicos de espécimes de necrópsias de pessoas portadoras do traço falciforme mostram uma proliferação epitelial dos ductos coletores terminais (de Bellini) ou da mucosa papilar adjacente. Sugere-se que o carcinoma medular renal se origine dessa proliferação celular.

Portanto, essa neoplasia deve ser incluída no diagnóstico diferencial de hematúria maciça que, mais comumente, é benigna e auto-limitada e acomete pacientes jovens portadores do traço falciforme (WESCHE *et al.*, 1998).

2.2.1.6.2 Traço falciforme e anestesia geral

Os riscos de anestesia geral em pacientes com o traço falciforme têm sido salientados por muitos autores como ODUNTAN e ISAACS, 1971; BEIGUELMAN, 1983, entre outros.

ODUNTAN e ISAACS, em 1971, analisaram as fichas anestésicas e pós-operatórias de 33 pacientes com hemoglobinas anormais (cinco SS, cinco SC, cinco AC e dezoito AS) submetidos a 50 procedimentos anestésicos. Houve duas mortes que ocorreram no grupo de pacientes AS, porém consideraram difícil atribuí-las ao traço falciforme porque um dos pacientes tinha carcinoma gástrico com múltiplos nódulos

metastáticos para o fígado e o outro estava restrito ao leito há longo tempo, por ser paraplégico, e a estase circulatória em seus membros pode ter precipitado a formação de trombos com embolia subsequente. É possível, contudo, que o traço falciforme possa ter agravado a estase circulatória contribuindo para a morte.

Sabe-se, desde as investigações *in-vitro* de EMMEL, em 1917, que as variações da tensão de oxigênio na circulação podem afetar o número de células falcizadas. DALAND e CASTLE, em 1948, introduziram, *in-vitro*, metabissulfito de sódio para remover o oxigênio de amostras de sangue, induzindo assim a falcização das hemácias de pacientes com anemia falciforme (ODUNTAN e ISAACS, 1971). Esse é o método até hoje utilizado para o diagnóstico de anemia falciforme, ou seja, o teste de falcização.

Várias situações de hipóxia, como vôos em aeronaves não pressurizadas, são descritas como potenciais causadores de falcização. Se os procedimentos anestésicos não se acompanharem de diminuições da PaO_2 , a falcização não ocorrerá.

Nos procedimentos analisados por ODUNTAN e ISAACS, em 1971, não houve variações da PaO_2 , pCO_2 ou pH e, portanto, não explicam a possível alteração da tendência das hemácias a falcizarem.

Entre os agentes anestésicos usados nessas séries, nenhum parece exercer efeitos deletérios em pacientes com hemoglobinas anormais _ a julgar pelos resultados de morbidade e mortalidade nos pacientes com anemia falciforme _ sendo mais importante a maneira como esses agentes e as técnicas anestésicas são utilizados.

ODUNTAN e ISAACS ressaltam os cuidados pré, per e pós-operatórios necessários para com os pacientes portadores de hemoglobinopatias:

a - realizar eletroforese em pessoas que se submeterão a cirurgias, em regiões onde as hemoglobinopatias atingem maiores frequências;

b – cuidar que as cirurgias sejam eletivas sempre que possível e não as realizar quando o paciente estiver icterico ou “em crise”; lembrar que o estado geral do paciente é mais importante do que seu tipo de Hb;

c – realizar as transfusões sangüíneas pré-cirúrgicas com cautela (e conter sangue com Hb AA), porque os pacientes SS ou SC podem apresentar cardiomegalia e aumento no volume plasmático e a insuficiência cardíaca pode facilmente complicar uma transfusão sangüínea;

d - manter o rendimento cardíaco mais próximo do normal, transfundindo o paciente durante a cirurgia, se necessário;

e - evitar o uso de torniquetes. Essa recomendação vem dos trabalhos de HARRIS e colaboradores, 1956, que demonstraram que a estase localizada nos capilares, com acúmulo de CO₂ e outros metabólitos ácidos, causa diminuição do pH, fator que precipita a falcização. Entretanto, GILBERTSON, em 1965, relatou o uso de torniquetes em pacientes AS sem complicações, desde que, previamente, se faça a exsanguinação cuidadosa do membro com uma faixa de Esmarch;

f - manter uma oxigenação adequada, durante a anestesia e no pós-operatório imediato, é essencial, para evitar depressão ou obstrução respiratória, porque a hipóxia pode causar falcização intravascular;

g – evitar hipotensão, hipovolemia e estase localizada, porque levam à acidose metabólica que causa hipóxia tecidual, com conseqüente falcização.

ODUNTAN e ISAACS finalizam dizendo que, embora mais estudos sejam necessários, a morbidade e a mortalidade em pacientes portadores de anemia falciforme é baixa (ODUNTAN e ISAACS, 1971).

Revisando 513 casos descritos na literatura, a respeito de pacientes com o traço falciforme submetidos à anestesia geral, SEARLE, em 1973, pode-se concluir que nos procedimentos anestésicos em que se oferece a oxigenação adequada, pacientes com o traço falciforme não têm maior risco do que pacientes com Hb normal de apresentarem complicações e parecem haver poucas evidências que suportem a afirmativa de que a anestesia geral pode precipitar crises de falcização em portadores do traço falciforme.

Mesmo os pacientes com anemia falciforme ou hemoglobinopatia SC não têm maiores riscos se cuidados com a oxigenação forem tomados, cuidados esses que não são diferentes dos dispensados a indivíduos com Hb AA. O estado geral do paciente que será submetido à anestesia é o principal aspecto a ser avaliado. SEARLE, então, conclui da revisão da literatura e da experiência dos anestesistas de Gana que:

a - pacientes com o traço falciforme não têm maior risco anestésico e cirúrgico do que pacientes com Hb AA;

b - o risco de se realizar anestesia geral em pacientes com anemia falciforme ou Hb SC ou S β talassemia é pequeno quando se fornece oxigenação e ventilação adequadas, a função cardíaca e o volume circulatório são mantidos e a acidose evitada antes, durante e após a cirurgia (SEARLE, 1973).

2.2.1.6.3 Traço falciforme e síndromes esplênicas

Desde a década de 50, há numerosos relatos curiosos sobre síndromes esplênicas, resultantes de seqüestração, ou infarto em pessoas com o traço falciforme e que se encontram em grandes altitudes (LANE e GITHENS, 1985).

Os primeiros casos descritos são de SMITH e CONLEY, em 1955, que relataram sobre 15 pacientes com infartos esplênicos, que ocorreram em grandes altitudes, durante vôos militares; desses pacientes, onze eram portadores de Hb AS (SMITH e CONLEY, 1955 – citados por GOLDBERG *et al.*, 1985).

GOLDBERG e colaboradores, em 1985, relatam dois casos de infarto esplênico, ocorridos em pai e filho, e citam que o traço falciforme não esteve entre as suspeitas diagnósticas porque os pacientes não eram negros. Alguns autores acreditam que o infarto esplênico é mais freqüente em indivíduos brancos portadores do traço falciforme e que a concentração de Hb S seja um fator predisponente importante (GOLDBERG *et al.*, 1985; LANE e GITHENS, 1985; TIERNAN, 1998). Outros fatores incluem a associação com talassemia e da Hb AC, além do aumento da concentração de 2,3 difosfoglicerato nas hemácias (GOLDBERG *et al.*, 1985). LANE e GITHENS, em 1985, e HARKNESS, em 1989, questionaram, ainda, a possibilidade de que fatores familiares possam estar envolvidos.

A variabilidade na apresentação clínica e a gravidade das doenças falciformes também são determinadas geneticamente. A co-existência da α talassemia diminui, mas não extingue a morbidade. Os polimorfismos com o *cluster* do gene *like* da β -globina influenciam a gravidade da doença por variar a expressão do gene α e a

concentração da Hb F nas células. Poucas pessoas portadoras do traço falciforme apresentam complicações ou manifestações clínicas atribuíveis ao gene β^S e, embora a literatura médica ainda não tenha elucidado esta questão, como também porque os infartos esplênicos ocorrem quase que exclusivamente nos indivíduos AS, do sexo masculino e brancos, provavelmente os polimorfismos podem estar relacionados (HARKNESS, 1989). O quadro 2 ilustra alguns dos casos descritos na literatura.

Pessoas com o traço falciforme podem desenvolver síndrome esplênica quando expostas a altitudes entre 1.524 e 3.048 m (5.000 e 10.000 pés). Deve-se considerar o diagnóstico de síndrome esplênica em qualquer pessoa que desenvolva dor em quadrante superior esquerdo, após exposição a altitude maior que 5.000 pés acima do nível do mar, independente da raça. Deve-se enfatizar, entretanto, que a grande maioria das pessoas portadoras do traço falciforme não apresentarão complicações diretamente atribuíveis à Hb AS, e experiências singulares não podem ser usadas para justificar recomendações quanto a viagens ou restrições ocupacionais (LANE e GITHENS, 1985).

Continua

QUADRO 2 - CASOS DE SÍNDROMES ESPLÊNICAS RELATADOS NA LITERATURA

I	Hb	S	COR	ORIGEM	ALTITUDE	EVOLUÇÃO	AUTOR
18	54,1% A1 40,5% S 4,2% A2 1,2% F	M	Br	Sicília e Holanda	Viagem a 1.646 m (5.400 pés)	24 h após a chegada, dor em QSE. Baço a 5 cm.	LANE e GITHENS, 1985.
18	55,3% A1 39,1% S 3,3% A2 2,3% F	M	Br	Bélgica, Espanha e Itália	Viagem a 2.134 m (7.000 pés)	Dor em QSE e náuseas. Baço a 4 cm.* O pai e o tio, também AS, relataram episódios anteriores de infarto esplênico.	LANE e GITHENS, 1985.

Conclusão**QUADRO 2 - CASOS DE SÍNDROMES ESPLÊNICAS RELATADAS NA LITERATURA**

I	Hb	S	COR	ORIGEM	ALTITUDE	EVOLUÇÃO	AUTOR
18	51,4% A1 45,8% S 2,8% A2	M	Br		Viagem a 2195 m (7200 pés)	Dor em QSE e náuseas	GOLDBERG <i>et al.</i> , 1985.
37	55% A1 41% S 3,4%A2 0,6% CA1	M	Br		*É pai do paciente descrito na linha anterior. Foi visitar o filho doente e, durante a viagem, apresentou um infarto esplênico	Dor em QSD irradiando para o QSE, dispnéia, vertigem.	GOLDBERG <i>et al.</i> , 1985.
26	52,4% A 44,4% S 3,2% A2	M	Br	Norte europeu e indígena Cherokee	Viagem de carro para uma altitude de 2830 m (9300 pés)	Dor em hemitórax esquerdo, em terço inferior e esplenomegalia.	TIERNAN , 1999.
17	42,7% S 55,1% A 2,2% A2	M	Br	Leste europeu e Sicília	Viagem de carro para uma latitude de 2740 m (9000 pés). *O irmão, também AS, apresentou ruptura esplênica, anteriormente, em viagem ao mesmo local	Dor em hemitórax esquerdo, em terço inferior e dor em QSE do abdome.	TIERNAN , 1999.
40	43% S 57% A	M	Mul	Afro- americano e branco	Alpinismo (4095 m)	Dor em QSE do abdome com irradiação para o ombro esquerdo, náuseas e calafrios.	WRENN , WRIGHT e KENT , 1999.

NOTA: I (idade em anos); S (sexo); M (masculino); Br (branca); Mul (mulata); QSE (quadrante superior esquerdo); QSD (quadrante superior direito).

2.2.1.6.4 Traço falciforme e acidentes vasculares cerebrais

Os AVC são uma das maiores causas de morte em pacientes com anemia falciforme. POWARS e colaboradores, em 1978, estimaram que 6 a 10% dos pacientes

com Hb SS já tiveram ou terão um AVC e que as crianças apresentam maior risco do que os adultos (COHEN *et al.*, 1992; FRENCH II *et al.*, 1997; RUSSELL *et al.*, 1984).

A lesão cerebrovascular tipicamente ocorre na micro-circulação, mas também acomete as artérias de médio e grande calibre. Estudos histopatológicos têm demonstrado a presença de hiperplasia da camada íntima, deposição de fibrina e formação de trombos, sugerindo que os AVC são devidos à lesão endotelial. Todavia, os mecanismos do AVC na anemia falciforme ainda são pouco compreendidos (FRENCH II *et al.*, 1997).

Em contrapartida, há apenas relatos esparsos sobre a ocorrência de AVC ou seqüelas neurológicas em indivíduos com o traço falciforme. Em 1985, GREENBERG e MASSEY relataram dois casos de AVC em dois homens, de 24 e 35 anos de idade, cuja investigação clínica não encontrou outra causa aparente para o AVC senão o traço falciforme. Realizaram então uma revisão bibliográfica e encontraram apenas oito casos descritos na literatura inglesa.

O paciente de 24 anos, negro, apresentou um episódio de 10 minutos de diminuição de força muscular em mão esquerda. Cinco dias antes, apresentara um episódio semelhante e um ano antes, um episódio de afasia que durara duas semanas, diagnosticado como um AVC de hemisfério esquerdo. A arteriografia era normal, no entanto, apresentou, concomitantemente, dor abdominal e hematúria, infarto esplênico e infarto hepático. A concentração de Hb S era de 36,3% e não havia história de cardiopatia, hipertensão arterial, *diabetes mellitus* ou uso de drogas. O paciente de 35 anos, negro, apresentou cefaléia seguida de hemiplegia flácida, Hb S de 37% e ausência dos fatores de risco citados no caso anterior.

Em 1989, REYES relatou dois casos de pacientes negros, jovens, 29 e 32 anos, que foram a óbito, por AVC seguido de coma, e que também não apresentavam fatores de risco nem haviam sido expostos a situações que pudessem ocasionar isso, como baixas tensões de oxigênio ou acidose resultantes de infecção, anestesia, insuficiência cardíaca congestiva ou vôo em aeronave não pressurizada, além de fatores trombogênicos como arterioesclerose, arterioloesclerose, vasculite, hipertensão, *diabetes mellitus*, uso de contraceptivos ou tabagismo.

Em 1990, RADHAKRISHNAN e colaboradores relataram dois casos de AVC relacionados ao traço falciforme em pacientes jovens (18 e 38 anos), sem fatores de risco. As concentrações de Hb S eram de 36% e 38%, respectivamente. Revisando a literatura, encontraram nove casos semelhantes, em que as idades variavam de 12 a 38 anos.

Portanto, a associação do traço falciforme com AVC parece ser mais do que coincidência. Esta complicação pode ocorrer mesmo na ausência de episódios potenciais de hipóxia, sendo necessário sua suspeita mesmo na ausência de fatores de risco frente a um paciente com o traço falciforme e manifestações neurológicas agudas. Da mesma forma, a eletroforese de Hb deve ser solicitada rotineiramente em pacientes jovens que apresentem AVC (RADHAKRISHNAN *et al.*, 1990; GREENBERG e MASSEY, 1985).

2.2.1.6.5 Traço falciforme e manifestações oculares

Lesões oculares como tortuosidade das veias retinianas, microaneurismas, hemorragias e exsudatos retinianos, oclusão da artéria central da retina e retinopatia proliferativa são relacionadas ao traço falciforme (RADHAKRISHNAN *et al.*, 1990).

Em 1970, STEIN e GAY relataram o caso clínico de um menino negro com seis meses de idade, portador do traço falciforme, que apresentou manifestações sistêmicas de falcização que incluíam não apenas oclusão bilateral da artéria central da retina, mas doença vaso-oclusiva extensa da coróide. A criança apresentava temperatura de 40⁰ C, diarreia, desidratação, pneumonia e evoluiu para o óbito. A dosagem de Hb S era de 47,4%.

Revisando 120 autópsias de indivíduos com o traço falciforme, McCORMICK, em 1961, encontrou que a causa da morte fora associada ao traço falciforme em cinco casos (4,2%). Dos cinco casos, três eram lactentes com idade igual ou inferior a oito meses. Os achados oculares incluíam retinite proliferativa, coriorretinite, cicatriz coriorretiniana, glaucoma de ângulo aberto, atrofia óptica, papiledema, tortuosidades venosas, microaneurismas, edema, exsudatos e hemorragias vítreas (STEIN e GAY, 1970).

Em 1997, NASRULLAH e KEER revisaram os casos de hifema de 99 olhos em 97 crianças menores de 18 anos, com história de trauma há 48 horas, e observaram que o traço falciforme foi um fator de risco significativo para a ocorrência de hemorragia secundária, aumento da pressão intra-ocular e perda visual permanente. Ocorreram nove casos de hemorragia secundária e todos os pacientes possuíam o traço

falciforme (14 olhos de 13 crianças). O grupo com o traço falciforme apresentou hemorragia secundária em 64% dos olhos, com um nível de significância de $p < 0.005$, diferente de 0% no grupo sem o traço falciforme (85 olhos). Além disso, o grupo de crianças com o traço falciforme apresentou pressão intra-ocular mais elevada e perda visual permanente.

2.2.1.6.6 Traço falciforme e gravidez

Considerando que o traço falciforme em circunstâncias especiais, como vôos em grandes altitudes, insuficiência cardíaca congestiva, infecção do trato respiratório, choque, pode desenvolver complicações graves e eventualmente fatais, e que muitas complicações grávidicas são mais comuns em pacientes negras (mortalidade materna, prematuridade e óbito perinatal), alguns autores indagaram se o traço falciforme não contribui significativamente para estes problemas.

RIMER, 1975, estudou 128 gestantes com o traço falciforme no *Charlotte Memorial Hospital*, na Carolina do Norte, EUA, e encontrou ruptura prematura de membranas e prematuridade em 18% dessas mulheres e em 10,3% das pacientes sem hemoglobinopatia, entretanto, 70% das pacientes eram adolescentes, além de apresentarem uma maior incidência de infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite, o que justifica o maior índice de prematuridade.

Outros autores já haviam relatado maior incidência de bacteriúria nas gestantes com o traço falciforme, em comparação com gestantes com hemoglobina normal (ASHCROFT, MIALL e MILNER, 1969).

WHALLEY e colaboradores, em 1963, compararam um grupo de 500 mulheres negras com o traço falciforme com outro grupo de 500 mulheres negras sem o traço falciforme e não encontraram diferença entre os dois grupos quanto à frequência de abortos, toxemia gravídica, prematuridade ou morte perinatal. A incidência de pielonefrite durante a gravidez e o puerpério, entretanto, foi definitivamente maior nas mulheres com Hb AS.

Em 1973, PRITCHARD e colaboradores analisaram 499 mulheres negras com o traço falciforme, comparando-as a um grupo de mulheres negras sem o traço falciforme, quanto à ocorrência de abortos e baixo peso ao nascimento. Não houve diferença entre os grupos, com exceção da presença de bacteriúria, que foi maior no grupo de mulheres com o traço falciforme.

Uma explicação para a maior susceptibilidade a infecções nas gestantes com o traço falciforme pode, possivelmente, relacionar-se com a osmolaridade. As hemácias que contêm Hb S sofrem falcização quando colocadas em uma solução salina hipertônica. A medular renal é hipertônica em comparação com os demais tecidos e fluidos corporais. Esse aumento da osmolaridade (quatro vezes maior do que a do plasma) produz o aumento da osmolaridade do córtex para a medular renal. Quando as hemácias que contêm Hb S passam através da medular, o meio hipertônico causa a falcização. Isso aumenta a viscosidade sanguínea, com estase e isquemia, resultando em dano estrutural ao tecido medular (WHALLEY, PRITCHARD e RICHARDS, 1963).

Considerando todos os relatos citados sobre a presença de complicações em gestantes portadoras do traço falciforme, podemos concluir, como PRITCHARD e

colaboradores, em 1973, que a maior preocupação em relação a cuidados especiais para mulheres com o traço falciforme, que pretendem engravidar, diz respeito ao seu potencial de transmissão do gene da anemia falciforme para a prole.

2.2.1.6.7 Traço falciforme e morte súbita

Em 1998, THOGMARTIN relatou o caso de um garoto negro de 13 anos que, enquanto era perseguido pela polícia e fugia, apresentou súbito colapso cardio-respiratório e morte. Não havia história de anemia falciforme na família e o garoto não tinha diagnóstico prévio do traço falciforme.

Muitos casos de morte súbita inexplicada associada a esforço físico em pessoas previamente saudáveis, portadoras do traço falciforme, surgiram desde a década de 50. Esses relatos têm causado preocupações, fazendo com que muitos profissionais de saúde, organizações como o Exército e associações atléticas, orientem pacientes AS a se precaverem quanto à exposição a atividades extenuantes, embora os estudos sobre o assunto não sejam convincentes (SULLIVAN, 1987).

Pouco se sabe sobre sua fisiopatologia, no entanto parece se correlacionar com a habilidade das hemácias falcizarem na microcirculação, o que ocorre quando a concentração de Hb S atinge valores maiores que 40%.

A cadeia de eventos, que levam à morte súbita, inicia-se por condições que desviam a curva de oxigenação para a direita, como desidratação, hipertermia e acidose, causando hipóxia da hemácia, polimerização das moléculas de Hb S,

falcização, alterações na densidade da membrana da hemácia falcizada e adesão ao endotélio vascular (KERLE e NISHIMURA, 1996).

JONES e colaboradores, em 1970, descreveram quatro casos de óbitos ocorridos entre os 4.000 soldados do Exército, no período de 1968 e 1969, numa base localizada a 4.060 pés de altitude, no Estado do Texas. Os quatro indivíduos eram negros e portadores do traço falciforme, previamente assintomáticos. Três soldados tinham 21 anos e um deles, 19. Em dois casos, era o primeiro dia de treino e as mortes sucederam ao exercício da corrida. Os achados das necrópsias confirmaram a presença do traço falciforme e crise de falcização aguda, sem sinais de falcização prévia.

Autores como ROSENHEIM, em 1970, comentam a possibilidade de que os achados das necrópsias possam ser consequência de falcização terminal, ou seja, a falcização das hemácias no período pós-morte ou, mesmo, nas últimas horas que a antecederam, não sendo, portanto, a causa da morte; comentam, além disso, sobre a necessidade de se excluírem outros fatores como intoxicações, infecções e doenças cardíacas que possam justificar o óbito.

Para diferenciar os achados das necrópsias, THOMA, em 1953, e McCORMICK, em 1961, estabeleceram critérios anatomopatológicos como: *crise de falcização* – grande concentração de sangue ao redor dos folículos esplênicos, aglomerados de hemácias obstruindo os sinusóides hepáticos e os capilares glomerulares com falcização maciça, com distensão e obstrução dos vasos sanguíneos em todos os outros cortes de órgãos e tecidos e com grande quantidade de hemácias falcizadas; *crises de falcização anteriores* – trombos vasculares antigos, especialmente nos pulmões, baço e cérebro, depósitos de hemossiderina em fígado, baço e medula

óssea, atrofia esplênica; *falcização terminal* _ presença de hemácias falcizadas nos vasos, mas ausência de outros achados como os descritos anteriormente (JONES *et al.*, 1970).

KARK e colaboradores, em 1987, realizaram um estudo retrospectivo de todos os casos de óbito entre mais de 2 milhões de recrutas militares, em um período de cinco anos, e encontraram que o risco de morte súbita e inexplicada em recrutas negros, com o traço falciforme, fora 28 vezes maior do que em recrutas negros portadores de Hb AA e 40 vezes maior do que para todos os outros recrutas. O estudo também demonstrou que a incidência de morte súbita entre os recrutas negros AS aumentou progressivamente de 12 em 100.000 no grupo de 12 a 18 anos, para 136 em 100.000 no grupo de 26 a 30 anos de idade. Entretanto, é preciso cautela ao avaliar os dados porque a população de recrutas negros mais velhos, portadores do traço falciforme, era pequena (3.100 no grupo de 23 a 25 anos e 1.500 no grupo de 26 a 30 anos). São necessários mais estudos em uma população maior para confirmar a relação entre idade e identificação dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Em outubro de 1987, o *American College of Sports Medicine* e o *National Collegiate Athletic Association* publicaram guias para a triagem e aconselhamento de indivíduos que podem ter o traço falciforme, recomendando aos médicos e treinadores que estivessem sempre atualizados sobre o traço e a anemia falciforme, assim como, que aconselhassem seus pacientes com o traço falciforme, quanto à desidratação, aclimatização, condicionamento físico, treinamentos em grandes altitudes e exercícios físicos durante episódios de doenças agudas. A associação entre o traço falciforme e morte súbita deve sempre ser considerada pelos médicos e treinadores ao atenderem

atletas que apresentem perda de consciência relacionada a exercícios (HOLMES, KERLE e SETO, 1998).

O'CONNOR e colaboradores analisaram os casos descritos de morte súbita não traumática em atletas (maratonistas, soldados, alunos de escolas e universidades) e encontraram que as principais causas dessas mortes são os problemas cardiovasculares, como malformações congênitas nos atletas jovens e aterosclerose coronariana nos atletas mais velhos. Quanto à triagem para o traço falciforme nessa população, adverte que ainda se trata de um assunto controverso e que as precauções universais, como cuidados com desidratação e condicionamento físico, entre outras, devem ser aplicadas a todos os atletas e soldados, independente de serem ou não portadores da Hb S (O'CONNOR, KUGLER e ORISCELLO, 1998).

2.2.2 Hemoglobina C

A Hb C foi descrita pela primeira vez por ITANO e NEEL, em 1950. HUNT e INGRAM, em 1958, revelaram que essa Hb variante ocorria pela substituição do resíduo número seis da cadeia β , o ácido glutâmico, pela lisina (NAOUN, 1987 c).

A substituição aminoácida na posição β^6 (Glu \rightarrow Lis) confere às moléculas de Hb C uma maior tendência à cristalização, o que torna as hemácias mais rígidas com conseqüente destruição mais rápida pelo sistema retículo-endotelial (RAMALHO, 2000 a).

Acredita-se que essa Hb variante se originou na costa Oeste da África, onde sua prevalência alcança valores de 15 a 30% (NAOUN, 1987 c; LUKENS, 1998).

O estado heterozigoto é observado em 2 a 3% dos americanos negros e a doença da Hb C homozigota afeta um em cada 5.000 indivíduos negros (LUKENS, 1998).

Segundo RAMALHO, 2000, cerca de 1 a 3% dos negróides brasileiros são portadores do traço da Hb C. Quando associada à Hb S, causa a hemoglobinopatia SC, que é a segunda síndrome falciforme mais freqüente no Brasil, depois da anemia falciforme, afetando cerca de 0,03% da população negróide.

2.2.2.1 Doença da hemoglobina C ou hemoglobinopatia C

Costuma-se detectar indivíduos com a doença da Hb C durante a investigação de um problema médico não relacionado. Geralmente, o médico observa esplenomegalia e decide investigar. Apesar da anemia hemolítica leve ou moderada, muitos pacientes são assintomáticos. Algumas pessoas, entretanto, apresentam queixas que incluem astenia devido à anemia crônica, icterícia e desconforto abdominal devido a hepatoesplenomegalia (LUKENS, 1998).

Há anemia discreta com taxas de Hb que variam de 9 a 12 g/dl. No esfregaço sangüíneo, as hemácias podem ser normocíticas e normocrômicas ou apresentarem microcitose e hipocromia, mas o que chama a atenção é a presença de grande quantidade de células em alvo, que pode chegar a 100%. Há reticulocitose (até 7 ou 8%) e a resistência osmótica das hemácias apresenta-se aumentada (NAOUN, 1987 c).

2.2.2.2 Traço da hemoglobina C

Os heterozigotos AC são totalmente assintomáticos, mas seu conhecimento é importante para fins de aconselhamento genético porque os homozigotos CC e os heterozigotos SC manifestam anemias hemolíticas moderadas, denominadas, respectivamente, doença da Hb C e hemoglobinopatia SC.

Esses indivíduos AC não têm anemia e não apresentam evidências de destruição aumentada das hemácias. O esfregaço sanguíneo pode apresentar numerosas células em alvo.

A Hb C pode se associar também à talassemia beta (NAOUM, 1987 c).

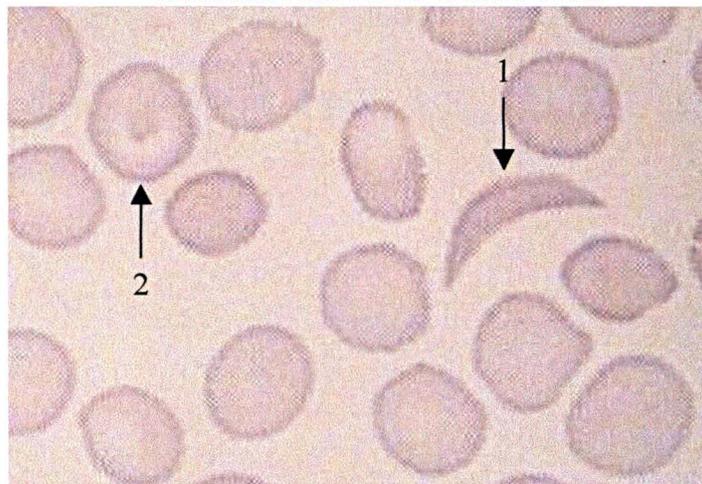
2.2.2.3 Doença SC ou hemoglobinopatia SC

A doença SC caracteriza-se por ser uma anemia hemolítica moderada associada com graus variáveis de complicações vaso-oclusivas (DOVER e PLATT, 1998). Como a hemólise é menos intensa do que nos pacientes SS, os níveis de Hb observados na doença SC costumam ser maiores do que os descritos na anemia falciforme. Em contrapartida, como o hematócrito e a viscosidade sanguínea também são maiores, os acidentes vaso-oclusivos costumam ser freqüentes (DOVER E PLATT, 1998; RAMALHO, 2000 a).

A Hb varia de 10 a 12 g/dL e a contagem de reticulócitos varia de 1 a 13%. O esfregaço de sangue periférico é mais característico da Hb C do que da Hb S,

mostrando grande quantidade de hemácias em alvo e raras células falcizadas (DOVER e PLATT, 1998) (Figura 5).

FIGURA 5 – ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO COM HEMÁCIA EM ALVO E EM FOICE



NOTA: 1 – hemácia em foice; 2 – hemácia em alvo.

FONTE: Adaptado de HOFFBRAND A.V. e PETTIT J.E..
Clinical Haematology – Sandoz Atlas, 1994

Em uma investigação realizada em 1.000 pacientes negróides, internados no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), a frequência de heterozigotos SC mostrou-se 20 vezes maior do que a esperada ao acaso na população negróide de Campinas. A frequência de indivíduos SC foi especialmente maior entre pacientes com dores ósteo-articulares, ou seja, 3,2%. Esses dados indicam que a hemoglobinopatia SC, embora mais branda que a anemia falciforme, possui uma morbidade significativa na população brasileira.

As manifestações clínicas são, de um modo geral, as mesmas observadas nos homozigotos SS, com menor hemólise e maior incidência de esplenomegalia em

adultos. Muitas vezes um heterozigoto SC só é diagnosticado na vida adulta, após um acidente vaso-oclusivo (RAMALHO; 2000 a).

WILLIAMS, MAUDE e SERJEANT, em 1986, observaram um grupo de 166 crianças com hemoglobinopatia SC, diagnosticadas num estudo *coorte* de 100.000 crianças, nascidas mediante parto normal, no *Victoria Jubilee Hospital*, na Jamaica, entre junho de 1973 e dezembro de 1981, com o intuito de verificar os sintomas nos primeiros anos de vida e a morbi-mortalidade. Foram considerados sintomas específicos: os infartos ósseos (dactilite, crises dolorosas, dores ósseas moderadas, necrose óssea avascular), seqüestro esplênico agudo, hiperesplenismo, crise aplástica, sepsse por pneumococo ou meningite e AVC. Foram considerados sintomas inespecíficos a síndrome torácica aguda, septicemia por outros germes que não o pneumococo, febre de origem desconhecida e colestase.

Dos 166 pacientes SC, 79 apresentaram sintomas específicos, 25 apenas sintomas inespecíficos e 62 crianças não apresentaram sintomas.

A apresentação dos sintomas específicos na criança heterozigota SC difere completamente da apresentação nas crianças com anemia falciforme. Com 15 meses, 50% das crianças SS já apresentaram sintomas específicos, enquanto que isso acontece, aproximadamente, aos 50 meses nas crianças SC. Com oito anos de idade, 40% das crianças SS já desenvolveram sintomas específicos, em comparação com 25% das SC. Apenas um quarto das crianças SC teve sintomas específicos até os três anos de idade, e metade até quatro anos, o que as difere completamente das crianças SS.

Os sintomas específicos foram os mesmos nos dois grupos, contudo, variaram na frequência da apresentação. A dactilite que ocorreu em aproximadamente 40% das crianças SS, ocorreu em apenas 14% das SC. O seqüestro esplênico agudo que correspondeu à primeira manifestação específica em 22% das crianças SS foi uma manifestação inicial incomum entre os SC (4%). As crises dolorosas foram as primeiras manifestações mais comuns nas crianças SC em todas as idades, com exceção do primeiro ano de vida, em comparação com as crianças SS, principalmente nas crianças menores de quatro anos de idade.

Os sintomas inespecíficos precederam o desenvolvimento dos específicos em uma pequena proporção, muito mais nos pacientes SC do que nos SS. Em ambos os genótipos, o sintoma inespecífico mais freqüente foi a síndrome torácica aguda.

A idade de apresentação clínica da hemoglobinopatia SC se relacionou com a Hb F; pacientes com níveis baixos de Hb F apresentaram sintomas mais precocemente.

A apresentação clínica não tão precoce da hemoglobinopatia SC, nessa série de pacientes, indica que o diagnóstico neonatal não tem a mesma urgência como para os homozigotos SS (WILLIAMS, MAUDE e SERJEANT, 1986).

As maiores complicações dos SS não são comuns nos SC, mas têm sido descritas, incluindo crises recorrentes de dores ósseas, crises de dor abdominal, litíase biliar, infarto pulmonar, priapismo e infarto de sistema nervoso central (SNC). Algumas complicações parecem ser mais comuns na doença SC, como: doença ocular, necrose asséptica da cabeça do fêmur, necrose papilar renal e problemas relacionados à gravidez.

Sessenta por cento dos pacientes SC apresentam esplenomegalia que se relaciona com infartos esplênicos e seqüestro esplênico, particularmente em grandes altitudes. Embora infecção não seja tão comum nos SC quanto é nos SS, a hipofunção esplênica e risco aumentado de sepse por pneumococo e *Haemophilus influenzae* também ocorrem nos SC, portanto, a vacinação anti-pneumococo e anti-hemófilo e o uso profilático da penicilina também são recomendados para esses pacientes.

Os heterozigotos SC têm mais complicações de falcização do que os heterozigotos AS, que são essencialmente livres de complicações falcizantes. Isso ocorre porque a mistura da Hb S com a Hb A costuma polimerizar menos do que a mistura da Hb S com a Hb C. Há dois fatores que explicam porque as células SC falcizam mais prontamente do que as células AS: há mais Hb S nas células SC e, nestas, a concentração de Hb corpuscular média é mais alta.

Por causa das diferenças da carga e afinidade para a α -globina entre β -S globina e β -C globina, indivíduos com doença SC, usualmente, possuem 50% de Hb S e 50% de Hb C, enquanto que indivíduos AS, tipicamente, apresentam 60% de Hb A e 40% de HbS. Esse aumento de Hb S nas células SC resulta em um risco, aproximadamente, sete vezes maior de polimerização (DOVER e PLATT, 1998; LUKENS, 1998).

A doença SC ocorre com uma freqüência aproximada de um em 1.400 nascimentos na Jamaica e um em 833 nascimentos entre negros americanos. Em Gana, é tão prevalente quanto a anemia falciforme e, em algumas regiões, afeta até 25% da população (LUKENS, 1998). Em 1987, NAOUM e colaboradores, utilizando amostras de sangue de 55.217 indivíduos provenientes de centros de saúde, escolas e bancos de

sangue de 40 cidades brasileiras, no período de 1978 a 1985, encontrou 1703 indivíduos com alguma hemoglobina anormal (3,08%), sendo que, analisando 782 pessoas da cidade de Araçatuba - SP, encontrou 21 hemoglobinas anormais, das quais 1,15% de AS, 1,02% de AC e 0,26% de SC.

A hemoglobinopatia SC apresenta menor morbidade e mortalidade que a anemia falciforme, pois, enquanto 85% das crianças e adolescentes SS sobrevivem até os 20 anos, para os SC, esse índice é de 95% (PLATT *et al.*, 1994).

2.2.3 Hemoglobina D e hemoglobina G

A primeira descrição da existência da Hb D foi feita por ITANO, em 1951, em uma família de indivíduos caucasóides portadores da Hb D em interação com a Hb S. A Hb D foi a décima primeira Hb a ser descrita (CAWEIN *et al.*, 1966).

A Hb D tem mobilidade eletroforética idêntica à da Hb S em pH alcalino (RUIZ *et al.*, 1986; NAOUN, 1987 e; LUKENS, 1998). Entretanto, distingue-se da Hb S por sua solubilidade normal, por não produzir falcização e por apresentar mobilidade eletroforética em gel de ágar a um pH ácido (6,2), diferentemente da Hb S (NAOUN, 1987 e; LUKENS, 1998).

As propriedades eletroforéticas e de solubilidade da Hb G são tão similares aos da Hb D que as duas, geralmente, não são diferenciadas. Pelo menos onze variantes da cadeia β e seis variantes da cadeia α têm as características eletroforéticas e de solubilidade das hemoglobinas D e G (LUKENS, 1998).

A Hb D Punjab (ou D Los Angeles) é a mais comum das variantes da Hb D, ocorrendo em 1 a 3% das populações da Índia Ocidental e, em pequenos números, nas comunidades europeias que têm laços coloniais com a Índia (NAOUN, 1987 e; LUKENS, 1998).

Quanto à Hb G, na América do Norte a variante mais prevalente é a Hb G Philadelphia, uma anormalidade da cadeia α observada principalmente em negros (LUKENS, 1998).

2.2.3.1 Doença da hemoglobina D ou hemoglobinopatia D

O homozigoto para a Hb D pode apresentar anemia hemolítica leve e esplenomegalia pequena a moderada, mas, em geral, é assintomático (NAOUN, 1987 e; LUKENS, 1998).

Para estabelecer o diagnóstico do homozigoto, deve-se excluir, por estudos familiares, a interação da hemoglobina D com a beta-talassemia, com supressão completa da cadeia β ($\beta^{0\text{tal}}$ /Hb D) (NAOUN, 1987 e).

2.2.3.2 Traço da hemoglobina D

O indivíduo heterozigoto AD não apresenta anormalidades clínicas, hematológicas ou fisiológicas.

Os portadores da Hb D são detectados apenas em estudos populacionais e, quando o método utilizado é a eletroforese em pH alcalino, ela é geralmente

confundida com a Hb S, sendo diferenciada apenas se outros métodos diagnósticos, como, por exemplo, o teste de falcização, são empregados (NAOUN, 1987 e; LUKENS, 1998).

2.2.3.3 Doença SD ou hemoglobinopatia SD

Em 1934, COOKE e MACK descreveram um caso de anemia falciforme em uma família caucasóide americana. Em 1955, STURGEON, ITANO e BERGREN demonstraram que se tratava de um paciente SD Punjab. Subseqüentemente, a doença SD Punjab foi reconhecida em muitos indivíduos, a maioria de origem africana, os quais costumam apresentar anemia hemolítica moderada com um esfregaço de sangue periférico com menor quantidade de células falcizadas (acredita-se que, mesmo estando em proporções iguais, há menor falcização porque a Hb D exerce um efeito estabilizador sobre a Hb S em seu estado insolúvel, causando uma hemólise intravascular incompleta).

Segundo SCHNEIDER e colaboradores, em 1968, os pacientes heterozigotos SD podem tanto ser assintomáticos, quanto apresentarem anemia hemolítica grave, dependendo da variante da Hb D encontrada. Quando a Hb D *Los Angeles/ Punjab* se associa com a Hb S, causa anemia hemolítica moderada a grave, já a Hb D *Ibadan* em heterozigose com a Hb S não costuma causar sintomatologia. A variação nas manifestações clínicas, resultante da associação de dois dos tipos conhecidos de Hb D (*Los Angeles e Ibadan*) em heterozigose com a Hb S, indicam a necessidade de se determinar a substituição aminoácida específica nas raras hemoglobinas variantes;

assim, os achados hematológicos e a clínica poderão ser correlacionados com os defeitos moleculares específicos.

A Hb D migra com a Hb S na eletroforese em acetato de celulose em pH alcalino e pode ser diferenciada da Hb S em eletroforese em pH ácido. Suspeita-se da Hb D quando há Hb S na eletroforese, mas o teste de falcização é negativo. A identificação de um dos pais com Hb D é importante socialmente, devido ao constrangimento que ocorre quando se encontra uma criança com doença SS e apenas um dos pais tem teste de falcização positivo (STURGEON, ITANO e BERGREN, 1955; DOVER e PLATT, 1998).

2.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

A triagem neonatal para hemoglobinopatias evoluiu em etapas, acompanhando o desenvolvimento de métodos laboratoriais que permitiram o diagnóstico nesse período da vida e, também, a partir do maior conhecimento clínico das síndromes falciformes e da percepção da necessidade do diagnóstico precoce.

De 1930 a 1950, nos EUA, investigadores pioneiros, como DIGGS e SCOTT, aplicaram testes de falcização em grupos de RN negros. A partir da década de 60, a eletroforese passou a ser empregada em programas de triagem neonatal, entretanto, eram programas de pesquisa que careciam de visão clínica e de seguimento dos indivíduos triados. Na década de 70, SERJEANT, na Jamaica, e PEARSON, nos EUA, iniciaram programas de triagem neonatal em que realizavam, também, e por anos, o

acompanhamento das crianças (estudos sobre morbidade e mortalidade para a anemia falciforme) (PEARSON, 1989).

Em programas de triagem populacional, os dois métodos utilizados com frequência para a detecção da Hb S são o teste de falcização ou afoiçamento e o teste de solubilidade. Um terceiro método, com aplicação mais abrangente e com sensibilidade eficaz para identificar Hb S, é a eletroforese de Hb em ágar pH 6,2 (NAOUM, 1987 f).

O diagnóstico no período neonatal é difícil por que RN possuem grandes quantidades de Hb F (70 a 80%). Tanto nos homozigotos quanto nos heterozigotos para a Hb S, há a preponderância da Hb F ao nascimento. O desafio para o diagnóstico neonatal é poder detectar pequenas quantidades de Hb S na presença de grande quantidade de Hb F (PEARSON, 1989). Os testes de falcização e de solubilidade detectam a presença da Hb S, mas não há como dizer se o RN é homozigoto ou portador do traço falciforme.

Para introduzir um programa de triagem, de acordo com os critérios formulados em 1968, por WILSON e JUNGNER, da Organização Mundial de Saúde (OMS), o teste deve ser simples de administrar, seguro e confiável, de baixo custo e aceitável pelos indivíduos a serem triados. Os riscos de danos psicológicos ou físicos devem ser menores do que os benefícios (PECKHAM e DEZATEUX, 1998).

Quando amostras de sangue puderam ser coletadas, rotineiramente, em papel filtro para testes de triagem de fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, a utilização dessas amostras propiciou o desenvolvimento ou adaptação de muitos métodos de

triagem para a detecção da anemia falciforme e outras hemoglobinas (GARRICK, DEMBURE e GUTHRIE, 1973).

2.3.1 Teste de falcização

Adiciona-se uma solução de metabissulfito de sódio a 2% a uma amostra de sangue total, coloca-se uma gota de sangue entre uma lâmina e lamínula. O metabissulfito reduz a tensão de oxigênio e, sob baixa tensão de oxigênio, as hemácias contendo Hb S adquirem a forma de uma meia-lua ou foice (NAOUM, 1987 f).

2.3.2 Teste de solubilidade

As hemoglobinas normais e as variantes comuns C, D, N e J são solúveis e a Hb S, no estado reduzido, é insolúvel. O método serve apenas para detectar a presença da Hb S. Para a realização do método acrescentam-se 2ml de uma solução de sais de fosfato a uma gota de sangue total, o que torna a solução turva na presença da Hb S (NAOUM, 1987 f).

2.3.3 Eletroforese

É uma das técnicas analíticas mais importantes à disposição da investigação bioquímica atual. Seu campo de aplicação tem sido muito ampliado, nos últimos anos, devido à simplicidade dos aparelhos necessários para seu uso e, também, pela

disponibilidade dos meios de suporte industrializados, podendo efetuar as análises com rapidez e uniformidade.

Antigamente, o desenvolvimento normal de uma eletroforese de Hb se processava entre 12 e 16 horas, utilizando papel ou gel de amido. Atualmente, com o emprego de acetato de celulose ou géis de ágar e ágar-amido de camada delgada, obtêm-se excelentes separações entre 20 e 30 minutos.

Emprega-se corrente elétrica contínua para separar os componentes do sangue e, quanto maior a carga, maior a velocidade com que se moverá uma substância em relação à outra que possui carga menor. Assim, os componentes com pouca ou nenhuma carga permanecerão relativamente parados, enquanto outros carregados se moverão em direção ao pólo de carga oposta.

As proteínas são compostas por aminoácidos que possuem grupos acidificados (COOH^-) e básicos (NH_3^+). Assim, podem ser separadas em substâncias carregadas positivamente (quando possuem mais grupos NH_3^+), negativamente (quando possuem mais grupos COOH^-) e neutras (igual número de grupos NH_3^+ e COOH^-).

A carga elétrica básica de uma proteína dependerá do pH da solução tampão em que está dissolvida. Em seu pI (números iguais de NH_3^+ e COOH^-) a proteína é eletricamente neutra. À medida que se eleva o pH, os grupos NH_3^+ se neutralizam pela alcalinização do tampão, de forma que os grupos COOH^- predominam, dando à proteína uma carga negativa. Se o pH da solução for ácido ocorre o contrário. A Hb A tem um pI de 6,8 enquanto a Hb S, originada da mutação que envolveu a saída do ácido glutâmico (pI de 3,2) e entrada da valina (pI de 6,0), apresenta um pI pouco maior que 6,8 pelo fato de a valina ter o seu pI maior que o do ácido glutâmico, o que

torna a Hb S mais positiva que a Hb A; por este motivo, sua atração para o pólo positivo é mais lenta em comparação com a Hb A (NAOUM, 1987 h).

Mesmo a eletroforese apresenta problemas para o diagnóstico das hemoglobiopatias, no período neonatal, devida à mobilidade eletroforética das Hb A, Hb F e Hb S. Na eletroforese em pH alcalino (8,4 – 8,6), a Hb F tem mobilidade intermediária entre a Hb A e a Hb S. Grandes quantidades de Hb F podem dificultar a visualização das pequenas quantidades de Hb S e Hb A, embora seja um método de fácil realização e de baixo custo que permite a realização de até 100 amostras de cada vez, entre 60 e 90 minutos, com a aplicação direta do sangue sem prévia hemólise e excelente fracionamento de hemoglobinas rápidas e lentas (PEARSON, 1989).

A eletroforese em pH ácido (6,2) é utilizada para a detecção de hemoglobinas mais lentas que a Hb A, quais sejam: diferenciar a Hb S da Hb D e Hb C da Hb E, que migram em posições similares em eletroforeses alcalinas. Por essa técnica, as hemoglobinas S e C se separam da Hb A, enquanto que as hemoglobinas D e E migram na mesma posição da Hb A.

Para a realização da eletroforese, a escolha do tipo de substância, que será utilizada como suporte, deverá ser feita de acordo com suas vantagens para a realização do método.

Estes suportes podem ser:

a) as fitas de *acetado de celulose*, utilizadas desde os trabalhos de KOHN, em 1957, para análises qualitativas das hemoglobinas em eletroforese de pH alcalino e neutro e à quantificação da Hb A₂;

b) o *gel de amido*, com a vantagem do alto grau de definição analítica das frações separadas e a reprodutibilidade dos resultados, mas com dificuldades na preparação do gel, como o tempo dispendido e o material utilizado (vidrarias, amido), o tempo de migração (12 a 16 horas) e, também, dificuldades na coloração das frações separadas, o que torna o método inviável para laboratórios de rotinas;

c) o *gel de ágar*, com as vantagens da facilidade de manuseio, sua conservação e o baixo custo operacional, utilizado em eletroforeses ácidas, para a diferenciação de hemoglobinas que migram na mesma posição em eletroforeses alcalinas, como a C e a S;

d) o *gel de ágar-amido*, com a vantagem de efetuar o fracionamento das hemoglobinas com rapidez e com nítidas separações zonais, permite a caracterização visual de frações de hemoglobinas com concentração acima de 4%, sendo muito útil nos estudos populacionais, por poder aplicar sangue total sem prévia hemólise;

e) o *papel filtro*, que se tornou um meio ultrapassado para a separação das hemoglobinas, sendo utilizado apenas para o isolamento de frações anormais, o que se denomina eletroforese preparativa. Sua grande vantagem é comportar grande quantidade de amostras, entretanto, o tempo de corrida eletroforética tem variações de quatro a dezesseis horas, há grande consumo de calor e o fracionamento é deficiente para hemoglobinas que se movem muito próximas, como Hb AF, Hb SF e Hb AJ, entre outras;

f) o *gel de poliacrilamida*, que apresenta desvantagens para seu uso, em laboratórios de rotinas, pelo seu alto custo operacional e pela dificuldade na

preparação do gel, além de não apresentar resolução superior à obtida pela eletroforese em acetato de celulose ou mesmo de agarose (NAOUM, 1987 h).

Outro método eletroforético, a focalização isoelétrica, é um método altamente sensível para a separação de moléculas, com base unicamente relacionada às suas cargas elétricas. Permite que cada proteína migre para sua posição correspondente, de acordo com seu próprio pI, concentrando-se zonalmente à medida que a substância alcança essa posição de pH estabelecido. O processo se realiza por meio da formação de um gradiente de pH obtido de substâncias anfotéricas com baixo peso molecular. Essas substâncias, que caracterizam as diversas regiões zonais no suporte de acrilamida, interagem com as diferentes proteínas, dispondo-as nas posições em que seus pH coincidem com o pH do suporte (NAOUM, 1987 h).

O gradiente não é linear, permitindo uma maior resolução nas regiões de pH 6,8 – 7,8, onde muitas hemoglobinas variantes estruturais são isoelétricas, não sendo diagnosticadas por outros métodos de eletroforese. Assim, as hemoglobinas variantes S, D, G, C e E são claramente distintas, sendo facilmente diagnosticadas.

A focalização isoelétrica também pode ser utilizada para o diagnóstico da β talassemia, usando gradientes de pH que permitem uma maior resolução entre as Hb A e Hb F_{ac}. Calculando-se a proporção de Hb A / Hb F_{ac} ou de Hb F / Hb A é possível detectar RN heterozigotos para as talassemias β^+ e β^0 (BLACK, 1988).

A focalização isoelétrica é um método efetivo para a triagem neonatal de hemoglobinopatias por sua alta especificidade e sensibilidade, além de ser um método de simples aplicação, rápido e de baixo custo operacional quando realizado em grande

escala (KLEMAN, VICHINSKY e LUBIN, 1989; PAPADEA *et al.*, 1994; KUTLAR *et al.*, 1990).

2.3.4 Cromatografia líquida de alta precisão (HPLC)

Quantifica a concentração relativa de hemoglobinas variantes e requer apenas uma pequena amostra de sangue que pode ser coletada em papel filtro (com um disco de 0,95 cm de diâmetro). As interferências das hemoglobinas variantes, que têm tempos de retenção semelhantes aos das hemoglobinas S, C, E e D, são relativamente pequenas e não comprometem a detecção de RN com anemia falciforme.

Assim, é um método utilizado para testes de triagem de hemoglobinopatias (Hb F, A, S, C, E e D) em RN, em amostras de sangue coletadas em papel filtro.

Suas desvantagens incluem a necessidade de separar as amostras manualmente e diluí-las, o que está sujeito a erro de identificação da amostra, se a amostra for pipetada no local errado da microplaca.

Os outros métodos usados na triagem neonatal de hemoglobinopatias - eletroforese em acetato de celulose (básica) e em ágar citrato (ácida) e a focalização isoeletrica, apresentam desvantagens em relação à HPLC porque não são automatizados e quantitativos como a HPLC. Quando se utiliza a eletroforese, os fenótipos presuntivos resultam da inspeção visual, estando sujeitos a erro humano e de julgamento. Com a HPLC, os fenótipos presuntivos são determinados automaticamente. O controle de qualidade é quantitativo (EASTMAN *et al.*, 1996).

2.4 FATORES QUE CONTRIBUEM PARA A FALHA DO EXAME DE TRIAGEM

Há três problemas que contribuem para a falha do exame de triagem: (1) menor quantidade de Hb S endógena esperada, (2) Hb A exógena – transfusional e (3) dificuldade quanto ao procedimento de triagem e seguimento clínico.

Prematuridade, aloimunização materno-fetal e transfusão sangüínea podem, cada uma, independentemente, reduzir a Hb S na circulação de uma criança afetada. A prematuridade associa-se com a transcrição imatura da β -globina. A aloimunização materno-fetal causa destruição das hemácias que contém Hb S e pode, também, suprimir diretamente a eritropoese. As transfusões produzem supressão da eritropoese por aumentar a capacidade de transporte de oxigênio, provendo Hb A exógena; em uma criança afetada, menor eritropoese leva a menor quantidade de Hb S detectável (REED *et al.*, 2000).

2.5 IMPORTÂNCIA DA GENÉTICA NA MEDICINA

Os grandes avanços recentes da genética médica resultaram num interesse cada vez maior pelo aconselhamento genético. Esses avanços incluem o rápido crescer dos conhecimentos na maneira como muitas doenças são herdadas, a melhoria na habilidade de examinar os cromossomos humanos e a detecção de anomalias cromossômicas, a possibilidade de se diagnosticar certas doenças no segundo trimestre de gestação e o advento dos programas de triagem, para certas doenças, em populações de alto risco (FRASER, 1974).

Os extraordinários progressos que vem alcançando a medicina, principalmente a partir do advento dos antibióticos, apresentam um aspecto de grande importância para os estudiosos da saúde e bem-estar da humanidade. Como consequência direta desses progressos, as taxas de mortalidade infantil e infanto-juvenil decaíram sensivelmente e a idade média das populações atingiu níveis nunca antes alcançados.

Por outro lado, também vem se alterando a importância relativa das várias doenças como causas de morte: decresce a importância das doenças infecciosas, gastrintestinais e respiratórias e aumenta, relativamente, a das doenças cardiovasculares e renais, das neoplasias e acidentes.

Nota-se, também, um ponderável aumento de importância das malformações congênitas que, em 1900, não constituíam problema de saúde pública mas que, em 1949, já estavam entre as dez principais causas de morte nos Estados Unidos. Essa é, também, a tendência que se verifica atualmente nos países em desenvolvimento, como o Brasil.

Segundo FREIRE-MAIA e FREIRE-MAIA, 1973, dados obtidos por diferentes autores, em diferentes países, parecem mostrar que cerca de 4% de todas as crianças nascidas vivas são ou serão portadoras, em alguma fase da vida, de anomalias ou doenças com um componente genético evidente em sua etiologia (estima-se que 2% representem casos devidos a herança simples). Dois por cento de indivíduos afetados numa população de 70 ou 80 milhões de pessoas, como a do Brasil, significavam, aproximadamente, 1 milhão e quinhentos mil indivíduos afetados em 1973 e considerando-se os 170 milhões de habitantes em 2000, significam, aproximadamente, 3 milhões e quatrocentos mil indivíduos afetados (IBGE, 2000).

Estima-se que 15% da população total dos países industrializados necessitem de serviço genético que pode incluir diagnóstico sindrômico, teste de portador de gene, diagnóstico pré-natal ou aconselhamento genético; a maioria dessas pessoas não está consciente dessa necessidade, nem de que existem serviços que as podem ajudar (OPITZ, 1984 a).

A aplicação da genética na área médica pode ser feita através da informação, mas sua contribuição fundamental ocorre através do aconselhamento genético.

Informação é transmissão pura e simples de conhecimentos, com finalidade única de esclarecimento de problemas de ordem geral. Aconselhamento envolve um caso específico e pessoal e, portanto, envolve aspectos humanos (FREIRE-MAIA, 1983 a).

2.5.1 Aconselhamento genético

O aconselhamento genético é um processo de comunicação que trata dos problemas humanos associados à ocorrência, ou ao risco de recorrência de uma doença genética em uma determinada família (FREIRE-MAIA, 1983 b). Segundo esse conceito, aprovado pela Diretoria da Sociedade Americana de Genética Humana, o aconselhamento genético envolve uma tentativa de ajudar uma pessoa ou uma família a:

a) compreender os fatos médicos, incluindo-se o diagnóstico, provável curso da doença, o controle possível e o tratamento;

b) apreciar o papel desempenhado pela hereditariedade no aparecimento da doença e o risco de recorrência nos parentes;

c) compreender as alternativas para lidar com os riscos de recorrência;

d) escolher a ação mais apropriada, tendo em vista os riscos envolvidos, o planejamento familiar, _ dados os padrões éticos e religiosos _ , e agir de acordo com a decisão e

e) fazer a melhor adaptação possível à existência do distúrbio na família e/ou ao risco de recorrência.

A ênfase deve ser dada tanto ao processo de comunicação quanto aos aspectos humanos envolvidos (FRASER, 1974; FREIRE-MAIA, 1983 b; RAMALHO, 2000 b).

No Brasil, o aconselhamento genético começou a dar seus primeiros passos na década de 50, quando sua importância já vinha sendo reconhecida e ressaltada há alguns anos nos países mais desenvolvidos (RAMALHO, 2000 b).

Um dos centros pioneiros no gênero, denominado “Serviço de Informação sobre Hereditariedade Humana”, foi criado em 1957, em Curitiba, na Universidade Federal do Paraná, sob a chefia do Professor Dr. NEWTON FREIRE-MAIA (FREIRE-MAIA, 1983 a; PAIVA E SILVA, 1995; RAMALHO, 2000 b).

A contribuição fundamental da genética na área médica se dá através do aconselhamento genético, entretanto, sua aplicação pode ser feita através da *informação*.

O aconselhamento e a informação genética têm áreas bem definidas e finalidades bem claras e distintas. Pode-se informar um professor de biologia sobre um ou outro aspecto mais especializado da genética humana, que ele quer usar para uma

aula, ou um médico, que quer aprofundar seus conhecimentos sobre aspectos genéticos das doenças hereditárias. Mas, para uma mãe que perdeu um filho com uma doença genética grave e deseja, não uma informação sobre os aspectos genéticos da doença, mas sim, um estudo do seu caso particular, há aspectos humanos envolvidos, então, realiza-se o aconselhamento genético.

Algumas vezes, a informação pode funcionar como um verdadeiro aconselhamento. O efeito final será praticamente o mesmo, isto é, tornar o consulente apto a tomar decisões, se for o caso; entretanto, pode acarretar conseqüências negativas para o consulente e seus familiares, dependendo da reação emocional de cada um.

Se atentarmos para a importância da informação genética, verificaremos que, sistematicamente, ela abre perspectivas para o aconselhamento, quer seja direta ou indiretamente (cartilha prévia associada a uma carta convite), quer seja imediata (para os pais) ou remotamente (para as crianças) (FREIRE-MAIA, 1983 a).

2.5.1.1 O consultor ou conselheiro genético

Quem deve fornecer o aconselhamento genético, isto é, entrar em contato direto com o consulente e atuar junto a ele, não precisa ser, necessariamente, o geneticista e nem mesmo o médico. Ambos são peças importantes no processo, mas o aconselhamento genético deve ser feito por alguém que tenha um treinamento específico e uma experiência na área, além de qualidades naturais para tratar desse tipo de relacionamento humano (FREIRE-MAIA, 1983 a).

Um bom consultor deve ter domínio dos princípios genéticos, amplo conhecimento da literatura científica sobre doenças de possível origem genética e saber ouvir e se comunicar.

O consultor pode exercer o papel de fornecedor de informações, facilitador do processo de decisão do aconselhado, psicoterapeuta ou consultor moral, uma vez que tais papéis não são mutuamente excludentes. No entanto, a apresentação dos fatos genéticos e opções é a essência do aconselhamento genético, assim sendo, as atitudes do consultor não devem ser psicanalíticas ou julgadoras.

O modelo facilitador de decisões afirma, por outro lado, que o consultor deve escolher, das informações genéticas disponíveis, as partes mais relevantes para apresentar ao aconselhado, que suas próprias características (educação, formação) influenciarão essas escolhas e que os fatos apresentados influenciarão, inevitavelmente, o sistema de valores do aconselhado.

Portanto, o processo de aconselhamento é psicodinamicamente fluente, envolvendo uma série de decisões por parte do consultor e do consulente, dessa forma o primeiro, para ser eficiente, deve ter consciência disso (NORA e FRASER, 1991).

Em alguns casos, o médico da família é a pessoa mais apropriada para fornecer o aconselhamento porque conhece a família, suas atitudes e situação sócio-econômica. Entretanto, ele pode não ter o conhecimento genético nem o tempo necessário para várias entrevistas. Alguns casos são tão complexos ou exigem testes tão especializados que os serviços de um centro de genética médica tornam-se imprescindíveis.

Os geneticistas adjuntos são um novo grupo de “prestadores de assistência genética”, treinados ao nível de mestrado para participar do processo de aconselhamento genético.

Em muitos países, a genética tornou-se uma especialidade médica reconhecida, em consideração à necessidade de garantir que aqueles que prestam assistência médica sejam competentes para fazê-lo (NORA e FRASER, 1991). No Brasil, a genética é considerada uma especialidade médica há mais de 10 anos.

No presente trabalho, a autora tem formação em hematologia e oncologia pediátrica, que a habilitou a estabelecer adequada comunicação com os familiares de pacientes ou portadores heterozigotos de hemoglobinopatias.

2.5.1.2 Modalidades de aconselhamento genético

O aconselhamento genético admite várias modalidades. Em uma delas, a que é freqüentemente idealizada e que talvez pudesse ser denominada *consultoria genética*, a consulta é solicitada espontaneamente pelos clientes (RAMALHO, 2000 b).

Com a implantação de serviços universitários de genética clínica, a partir dos anos 70, surgiu uma nova modalidade de aconselhamento genético, a *interconsulta genética*, quando os pacientes são encaminhados ao ambulatório de genética para confirmação diagnóstica e aconselhamento.

A partir do desenvolvimento de técnicas de detecção de portadores assintomáticos de genes anômalos, surgiu uma modalidade que permite uma ação preventiva mais ampla, às vezes em nível de saúde pública, através da triagem

populacional de heterozigotos. O professor FREIRE-MAIA propôs para esse processo o nome de aconselhamento genético em nível populacional. No entanto, essa designação parece inadequada, pois, embora a triagem genética se realize em nível populacional, o aconselhamento genético continua sendo um processo individualizado, centrado nos heterozigotos e nas suas famílias.

RAMALHO, em 2000, propôs para esse processo de conscientização de portadores heterozigotos de genes anômalos, envolvendo aspectos educacionais e reprodutivos, oferecido na ausência de solicitação por parte dos mesmos, o nome de *orientação genética*.

A denominação de orientação genética é preferida por alguns autores porque os pacientes não têm, necessariamente, que tomar uma decisão reprodutiva naquele momento, não têm um problema consciente a resolver nessa área, não procuram espontaneamente o geneticista e são convidados para a consulta genética.

2.5.1.3 Problemas do aconselhamento genético

A informação genética pode provocar uma variedade de respostas psicológicas que incluem choque, negação, ansiedade, depressão, perda de auto-estima e culpa (SHARPE, 1994).

A inabilidade do profissional de saúde, em discernir e responder apropriadamente às condições psicológicas do paciente, pode exacerbar os sentimentos de ansiedade e desespero e ter um impacto negativo na compreensão e retenção da

informação genética. Segundo KESSLER, 1979, o aconselhamento pode ser visto como um encontro psicoterapêutico (SHARPE, 1994).

O profissional deve se assegurar do momento apropriado para estabelecer, com o paciente, um relacionamento que facilitará a comunicação (SHARPE, 1994).

Os programas de triagem genética estão baseados em suposições e valores que refletem a história da eugenia racial e social nos EUA e na Europa. Eles estigmatizaram os indivíduos por transferirem o foco para decisões sociais, econômicas e políticas que afetaram a saúde de pacientes, RN e trabalhadores, por possuírem “maus genes” (HUBBARD e HENIFIN, 1985).

O desafio atual é a instalação de programas de triagem neonatal que possam beneficiar a população sem cometer os mesmos erros do passado, fornecendo aconselhamento genético para os participantes, divulgação da doença na comunidade e a implantação de centros de referência para treinamento de profissionais.

2.5.2 Triagem genética

A triagem genética se refere à aplicação de testes a grupos de indivíduo a fim de detectar portadores de genes deletérios ou rearranjos cromossômicos.

Tem por objetivos:

a) identificar indivíduos com doença genética, de modo que possam receber tratamento para prevenir os efeitos do fenótipo mutante (por exemplo, fenilcetonúria),
ou

b) identificar indivíduos ou casais sob risco aumentado para ter filhos com alterações genéticas.

Benefícios adicionais incluem o acúmulo de dados epidemiológicos e a expansão do conhecimento sobre as doenças.

Vários outros fatores são importantes na triagem em massa, para que se possa proceder à determinação de quem deve ser submetido à triagem e para quais doenças, como será realizada a alocação de recursos, por existirem problemas mais relevantes em determinadas populações que devem ser priorizados, como saneamento básico e imunização. Esses fatores são:

a) a frequência e intensidade da doença: se a condição é rara demais, o esforço da triagem em massa pode não ser justificável. Se comum, pode ser melhor tratar todas as pessoas do que realizar a triagem (por exemplo, fluoreto e cáries);

b) ônus da doença: quanto maior o ônus, maior o retorno por caso encontrado;

c) disponibilidade e eficácia do tratamento e medidas preventivas: a disponibilidade de diagnóstico pré-natal, por exemplo, é um forte argumento para os programas que visam detectar casais de alto risco, e a ausência de tratamento é um argumento contra a triagem para identificar indivíduos afetados (por exemplo: distrofia muscular de Duchenne);

d) custo do teste: testes demorados ou dispendiosos não são adequados para programas de triagem em massa;

e) precisão dos testes diagnósticos: a especificidade deve ser alta – isto é, idealmente não deve haver falso positivo – e a sensibilidade também deve ser alta – não deve haver falso negativo e

f) evidências de que o programa será benéfico: não haverá vantagem num programa de detecção de heterozigotos se os indivíduos heterozigotos detectados não forem esclarecidos quanto ao resultado (NORA e FRASER, 1991).

Cuidados preventivos e de manutenção da saúde tornaram-se componentes importantes na prática pediátrica, com ênfase no diagnóstico precoce das doenças, com a esperança de que o esse diagnóstico possa prevenir algumas das conseqüências da doença. O propósito da triagem é diagnosticar num grande grupo de pessoas aparentemente saudáveis, aquelas que têm ou apresentam um risco maior de desenvolver uma doença.

Ao discutir a triagem genética no âmbito dos programas de triagem populacional, duas modalidades de tal procedimento devem ser consideradas: a triagem de indivíduos sintomáticos ou pré-sintomáticos, geralmente homozigotos de condições autossômicas recessivas, e a triagem de indivíduos assintomáticos ou oligossintomáticos, geralmente heterozigotos das condições autossômicas recessivas.

2.5.2.1 Triagem de homozigotos pré-sintomáticos ou sintomáticos

A forma mais usual é, sem dúvida alguma, a triagem de RN, com a obtenção do material a ser analisado logo após o nascimento ou alguns dias após o mesmo. Como em todo o procedimento de triagem, a confirmação diagnóstica se faz necessária posteriormente, por novo exame da criança e pelo exame dos seus pais.

A triagem neonatal visa, primordialmente, o diagnóstico precoce da heredopatia, de preferência em sua fase pré-sintomática, permitindo a instituição de

uma terapêutica, igualmente precoce, que evite o aparecimento das manifestações clínicas (como é o caso da fenilcetonúria) ou as atenuar de forma efetiva, aumentando a sobrevivência e a qualidade de vida dos afetados (como é o caso da anemia falciforme).

Essa forma de triagem dos homozigotos tem, portanto, uma indicação médico-terapêutica bem definida e justificada, razão pela qual ela não gera polêmicas do ponto de vista ético.

Um aspecto, no entanto, que merece destaque na triagem neonatal é o aconselhamento genético dos pais das crianças afetadas, o qual deve atender, evidentemente, aos mais altos padrões éticos e científicos.

Como visa ao diagnóstico e ao tratamento médico, a indicação médica da triagem de homozigotos sintomáticos (crianças e adultos) também não traz conflitos éticos. Porém, é adotada mais em programas médicos restritos do que em programas populacionais (RAMALHO e PAIVA E SILVA, 2000).

2.5.2.2 Triagem de heterozigotos assintomáticos ou oligossintomáticos

Para os portadores assintomáticos de anomalias genéticas detectadas na população, o processo de conscientização, que envolve aspectos educacionais e reprodutivos, oferecido na ausência de sua solicitação espontânea, poderá trazer-lhes um problema “novo”, do qual até então não tinham conhecimento; é preciso, portanto, que haja uma boa justificativa médica, pesando muito bem os benefícios prováveis contra os riscos possíveis.

Essa modalidade de aconselhamento genético merece profundas reflexões por parte dos profissionais de saúde, tanto do ponto de vista ético, quanto do ponto de vista médico.

O momento parece ser particularmente oportuno para tais reflexões, uma vez que várias organizações internacionais, inclusive a própria OMS, têm recomendado a implantação de programas desse tipo em nosso país (RAMALHO, 2000 b).

Desde o início do Projeto Genoma Humano, em dezembro de 1989, considerações éticas e legais a respeito de testes genéticos vêm sendo abordadas em reuniões internacionais. Não há como se contrapor às vantagens dos testes genéticos quando bem aplicados e, para isso, princípios como *autonomia*, *privacidade*, *justiça*, *igualdade* e *qualidade* devem prevalecer (KNOPPERS e CHADWICK, 1994; MARKHAM, 1998). O alicerce para o desenvolvimento de qualquer legislação a respeito da implantação dos programas de triagem genética deve se basear no conhecimento e entendimento, através de esforços mandatórios para treinamento e educação.

A *autonomia* permite ao indivíduo decidir pela realização do teste. Ele precisa conhecer a necessidade do teste, deve aceitá-lo voluntariamente e entender a complexidade de tomar a decisão. Tem o direito de decidir se quer ou não saber se é portador de uma doença genética, pois muitas informações genéticas são preditivas e probabilísticas – um determinado gene pode aumentar o risco de desenvolver a doença, mas não significa necessariamente que isto ocorrerá. Uma exceção ao princípio da autonomia é o consentimento para a realização de exames de triagem neonatal, porque bebês não podem decidir por si só, todavia, nos EUA, uma

recomendação recente do Comitê de Avaliação dos Riscos Genéticos é que se peça o consentimento dos progenitores (KNOPPERS e CHADWICK, 1994).

O respeito à *privacidade* da pessoa e à confidencialidade da informação genética é crucial. Entretanto, a informação genética diz respeito, também, aos familiares da pessoa triada. Alguns autores acreditam que a informação não deva ser passada para a família ou outras partes como empregadores e companhias de seguro, em hipótese alguma; outros autores advogam que a família pode ser informada se houver um risco considerável para algum de seus membros e todas as tentativas de comunicação voluntária por parte do indivíduo triado tenham falhado (KNOPPERS e CHADWICK, 1994).

O princípio da *justiça* diz respeito às populações vulneráveis, como indivíduos que não podem decidir por si mesmos, deficientes mentais, RN e gerações futuras. Para isso, devem existir leis que possam proteger, mas não excluir.

O princípio da *igualdade* garante que todas as pessoas possam ter acesso às pesquisas genéticas, aos testes de triagem e à informação. Há uma grande preocupação de que os testes genéticos levem a desigualdades sociais, ou que o acesso aos testes tenha intenções como interrupção de gestações ou considerações financeiras. A maior preocupação, no entanto, está voltada para as minorias étnicas nas quais genes específicos são mais prevalentes.

A *qualidade* é a garantia de que o teste é específico e sensível, devendo ser realizado por laboratórios licenciados, pessoas treinadas e sob constante supervisão.

Por fim, a participação em programas de triagem genética deve se basear no entendimento e na compreensão e, para que isso ocorra, há necessidade da implantação

paralela de programas de educação e treinamento na instalação de qualquer política pública ou legislação (KNOPPERS e CHADWICK, 1994).

3 CASUÍSTICA E METODOLOGIA

3.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA E CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

No período de agosto a dezembro de 2000, a FEPE iniciou o projeto piloto de triagem neonatal para hemoglobinopatias, sendo realizados 7.956 exames. As amostras alteradas provieram de hospitais de 32 cidades do Estado do Paraná: Curitiba, Antonina, Arapongas, Assai, Araucária, Campina Grande do Sul, Campo Largo, Campo Mourão, Cascavel, Castro, Cianorte, Fazenda Rio Grande, Foz do Iguaçu, Francisco Beltrão, Guarapuava, Jacarezinho, Lapa, Londrina, Marechal Cândido Rondon, Maringá, Morretes, Paranaguá, Pato Branco, Perobal, Pinhais, Ponta Grossa, Rio Negro, São José dos Pinhais, Telêmaco Borba, Toledo, Umuarama e União da Vitória (Figura 11).

As crianças detectadas com uma Hb anormal, pelo método de focalização isoeletrica, foram convocadas para a repetição do exame e para uma consulta de avaliação clínica e aconselhamento genético.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) (Anexo 1).

3.2 METODOLOGIA DA TRIAGEM NEONATAL E DA CONSULTA

Em 1987, o Centro de Pesquisas da FEPE, de Curitiba, implantou o programa de triagem neonatal para fenilcetonúria. Em 1990, foi implantado o programa de triagem para hipotireoidismo congênito (inicialmente, só para crianças nascidas em Curitiba; em 1991, estendeu-se para outras cidades, e, em 1992, para todo o Estado). Em 1996, iniciou-se a triagem para deficiência de biotinidase. Utilizando a infraestrutura já existente, em agosto de 2000, a FEPE iniciou o programa piloto para triagem de hemoglobinopatias no Estado do Paraná.

3.2.1 Coleta e envio do material

O material foi obtido mediante coleta de sangue em papel-filtro (Schleicher & Schuell® 903) por punção do calcanhar, pela equipe de enfermagem, nos hospitais das cidades de origem das crianças, no mesmo procedimento utilizado para a coleta do material para a triagem de fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito e deficiência de biotinidase.

As amostras foram enviadas ao Centro de Pesquisas da FEPE, em Curitiba, via correio. Um exemplo de cartão para a coleta do sangue encontra-se no Anexo 2.

3.2.2 Realização dos exames e interpretação dos resultados

Os exames foram realizados e interpretados no Laboratório do Centro de Pesquisas da FEPE, pelo método de focalização isoelétrica.

3.2.2.1 Descrição do método

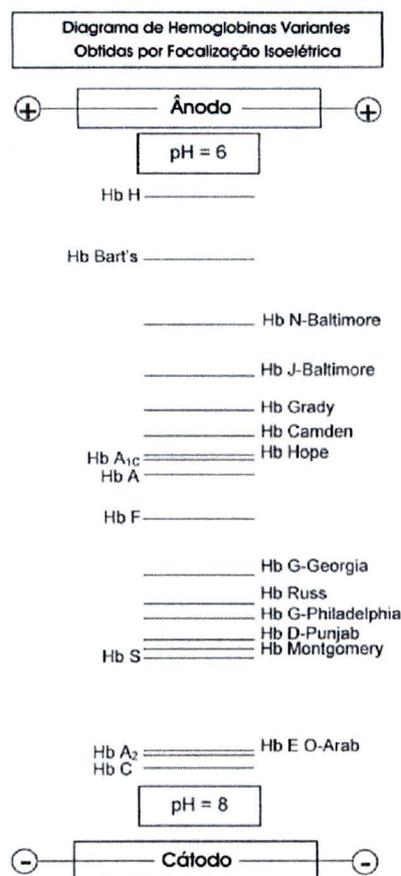
Como o sangue do recém-nascido contém 70 a 80% de Hb F e esta tem grande afinidade pelo oxigênio, vai ocorrer a oxidação da molécula de ferro produzindo metemoglobina F, a qual resulta em uma banda que focaliza na posição da Hb S, resultando em falso positivo para a Hb S. Por esse motivo, o sangue total coletado em papel filtro (para o exame de triagem) ou em frasco contendo EDTA a 15% (para a confirmação diagnóstica) foi tratado com uma solução eluente (20 μ l) que contém cianeto, que inibe a formação de metemoglobina. O material coletado em papel filtro foi primeiramente picotado. Os círculos de 3,2 mm foram colocados na microplaca e, então, foi acrescentada a solução eluente (20 μ l para cada picote de 3,2mm). A microplaca com as amostras, coberta com um filme plástico, foi então, colocada no agitador por 30 minutos.

Cinco microlitros da solução com cianeto foram pipetados da microplaca e depositados nos separadores de amostras, sobre o gel de agarose que contém *RESOLVE Ampholytes pH 6-8* (*RESOLVE Systems Hemoglobin Kit* – substância que contém moléculas anfotéricas de baixo peso molecular com vários pontos isoelétricos). Então, o gel foi colocado na cuba ou unidade de focalização (Multi-phor II

Electrofocusing Unit – Pharmacia LKB). Duas tiras de papel filtro foram embebidas em substâncias saturadas com o eletrólito e ânodos e uma tira foi embebida em substâncias saturadas com o eletrólito e cátodos. As tiras foram colocadas sobre a superfície do gel, as anódicas nas extremidades (pólos positivos) e a catódica no centro (pólo negativo). Os eletrodos foram conectados e a focalização realizada.

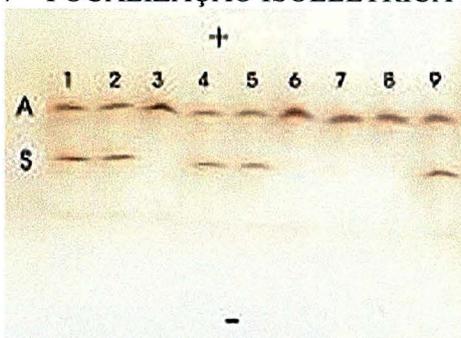
Quando se aplica a corrente elétrica (1.200 volts, 300 miliampéres, 26 watts), as moléculas anfotéricas de baixo peso molecular migram através do gel para seus pontos isoelétricos (pI) , formando um gradiente estável de pH. As hemoglobinas variantes, que possuem pI individuais, também migram através do gel. Quando o pH da Hb variante se iguala ao pH do gel (atinge seu pI), a migração cessa e se forma uma banda discreta. Quando todas as bandas de Hb estão focalizadas (após uma hora e trinta minutos), foi realizada a fixação do gel em ácido tricloroacético a 10% (um banho de dez minutos). Após, procedeu-se à lavagem do gel em água (quatro banhos de dez minutos) para retirar os resíduos do ácido tricloroacético. Os banhos foram realizados dentro de recipientes que ficam sobre o agitador. O gel passou por um período de secagem em estufa, de aproximadamente duas horas e trinta minutos, e, então, realizou-se a leitura (Figuras 6 a 10) (PERKIN ELMER, 2000).

FIGURA 6 - DIAGRAMA ESQUEMÁTICO QUE AUXILIA A IDENTIFICAÇÃO DAS HEMOGLOBINOPATIAS DURANTE A FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA



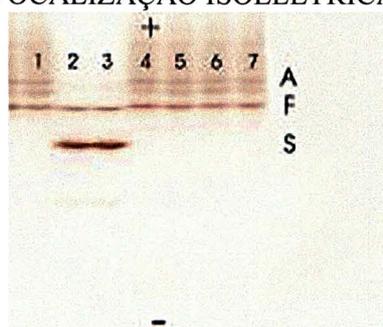
FONTE: Extraído do Manual “Hemoglobin Test Kit - PerkinElmer®”, 2000, p.13.

FIGURA 7 – FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA (Hb A e S)



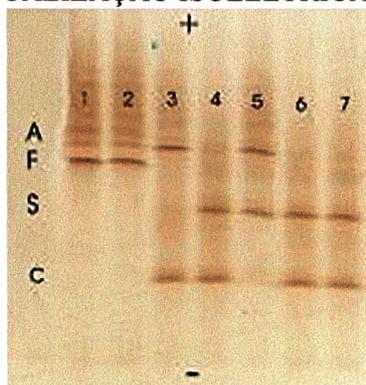
NOTA: Cada número (1 a 9) corresponde a um indivíduo;
A (Hb A); S (Hb S); + (pólo positivo); - (pólo negativo). Indivíduos 1, 2, 4, 5 e 9: Hb AS; indivíduos 3, 6, 7 e 8: Hb AA.

FIGURA 8- FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA (Hb A, F e S)



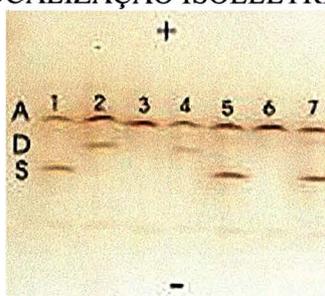
NOTA: Cada número (1 a 7) corresponde a um indivíduo; A (Hb A); F (Hb F); S (Hb S); + (pólo positivo); - (pólo negativo). Indivíduos 1, 4, 5, 6 e 7: Hb AF; indivíduos 2 e 3: Hb SF (portador de anemia falciforme). Detecta-se a presença da Hb F em algumas crianças devido à idade.

FIGURA 9 - FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA (Hb A, F, S e C)



NOTA: Cada número (1 a 7) corresponde a um indivíduo; A (Hb A); F (Hb F); S (Hb S); C (Hb C); + (pólo positivo); - (pólo negativo). Indivíduos 1 e 2: Hb AF; indivíduo 3: Hb AC; indivíduos 4, 6 e 7: Hb SC; indivíduo 5: Hb AS. Detecta-se a presença da Hb F em algumas crianças devido à idade.

FIGURA 10 – FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA (Hb A, D e S)



NOTA: Cada número (1 a 7) corresponde a um indivíduo; A (Hb A); D (Hb D); S (Hb S); + (pólo positivo); - (pólo negativo). Indivíduos 1, 5 e 7: Hb AS; indivíduos 2 e 4: Hb AD; indivíduos 3 e 6: Hb AA.

3.2.3 Convocação e consulta

A convocação das crianças com exames positivos foi realizada através de cartas-convite (Apêndices 1, 2 e 3). Para as famílias que não responderam às cartas, aplicou-se um sistema de busca ativa que contou com o apoio de auxiliares de enfermagem e enfermeiros das Unidades de Saúde e agentes da Pastoral da Criança.

Na carta, os progenitores foram orientados a telefonar para agendar a consulta no Ambulatório de Hematologia e Oncologia Pediátrica do HC - UFPR. Aos residentes em Londrina e região, foi oferecida a possibilidade de realização da consulta no Pronto Atendimento Infantil (PAI) em Londrina.

Para os progenitores das crianças portadoras da Hb S, foi enviada, juntamente com a carta-convite para a consulta, uma cartilha explicativa sobre a anemia e o traço falciforme (Apêndice 4). Com o intuito de avaliar a validade da cartilha como meio facilitador da compreensão do assunto, foi aplicado um questionário (Apêndice 5) antes da consulta. Após seis meses, os que responderam foram reconvidados para outra avaliação, quando foi aplicado um novo questionário (Apêndice 6). Quando os progenitores chegavam ao ambulatório para a primeira consulta, eram informados sobre a pesquisa e, se aceitassem participar, assinavam o termo de consentimento (Apêndice 7), respondiam ao questionário e, só então, procedia-se à consulta de esclarecimento e aconselhamento genético, bem como a coleta de sangue para pesquisa da hemoglobina S e os testes confirmatórios. O preenchimento dos questionários foi realizado, na maioria das vezes, pelos próprios progenitores,

entretanto, quando apresentavam dificuldades para escrever ou solicitavam que o autor o fizesse, assim se procedia, transcrevendo exatamente aquilo que informavam.

Para a aplicação do segundo questionário, seis meses após a primeira consulta, só foram convocados os progenitores das crianças para as quais houve confirmação de traço falciforme.

As questões dos questionários foram divididas em cinco grupos:

- a) questões relacionadas ao conhecimento prévio sobre anemia falciforme e traço falciforme;
- b) questões relacionadas ao impacto do recebimento do resultado;
- c) questões relativas à compreensão;
- d) questões relacionadas aos problemas resultantes do aconselhamento genético;
- e) questões relacionadas às atitudes decorrentes das informações recebidas e a forma como essas informações serão aplicadas no futuro.

3.3 CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA E EXAME DOS FAMILIARES

Após a realização do exame clínico, do preenchimento do questionário (somente para a Hb S) e realização do aconselhamento genético, foi repetida a coleta de sangue para a confirmação diagnóstica e os progenitores foram convidados a realizar sua avaliação laboratorial para pesquisa da hemoglobinopatia. Quando demonstravam interesse, coletava-se também o sangue dos demais filhos. Para as crianças que não compareceram para a realização do exame confirmatório e para as

duas crianças que foram a óbito, os resultados da focalização isoelétrica realizada no período neonatal foram mantidos.

A coleta foi realizada por punção venosa, com o auxílio das enfermeiras do Ambulatório de Hematologia e Oncologia Pediátrica do HC – UFPR ou do Pronto Atendimento Infantil de Londrina, sendo coletados três mililitros de sangue, identificados e armazenados em frascos contendo EDTA a 15%. As amostras foram posteriormente encaminhadas para o Laboratório do Centro de Pesquisas da FEPE, para a realização da focalização isoelétrica.

Os progenitores retornaram para receber o resultado após uma semana. Aqueles que não puderam, receberam o resultado por carta.

Para os progenitores das crianças portadoras de outras hemoglobinopatias que não a Hb S, foi entregue um folheto explicativo (Apêndices 8 e 9) e as crianças receberam alta ambulatorial, com orientações para procurar o serviço futuramente, caso necessitassem.

Após seis meses, os progenitores das crianças portadoras da Hb S foram reconvocados por telefone ou correio (apêndice 10) para o preenchimento do segundo questionário, com o intuito de verificar a validade da consulta genética, seus riscos e benefícios. Por motivos financeiros e problemas de transporte, alguns responderam o segundo questionário em casa, recebendo-os juntamente com um envelope selado para devolução pelo correio.

3.4 CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO RACIAL

Questionou-se a origem étnica dos pais, avós e bisavós durante a realização da anamnese. Para o grupo das crianças portadoras da Hb S, foi realizada a classificação racial considerando a cor da pele, a presença de características como o formato do nariz, dos lábios e os tipos de cabelos, classificando-se os indivíduos em brancos, mulatos claros, mulatos médios, mulatos escuros, negros e amarelos, sendo a cor da pele a variável mais importante. Assim, se um indivíduo fora classificado como branco pela cor da pele, mas apresentava cabelos crespos, fazia-se uma anotação a esse respeito, entretanto, foi considerado branco.

3.5 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Para a análise estatística utilizou-se os *softwares* STATISTICA (StatSoft) e o MICROSOFT EXCEL 2000 (Microsoft). A apresentação dos dados foi feita de forma descritiva para todas as variáveis e a comparação entre as variáveis quantitativas realizada pelos testes do Qui-Quadrado de Pearson e Teste Exato de Fisher, considerando um nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DO PROGRAMA PILOTO DE TRIAGEM NEONATAL PARA HEMOGLOBINOPATIAS NO ESTADO DO PARANÁ

4.1.1 Hemoglobinopatias Estruturais ou Variantes

Entre os 7.956 exames realizados, foram encontradas três hemoglobinas variantes (Hb S, C e D) num total de 140 exames alterados no teste de triagem neonatal. Destes, seis tiveram seus diagnósticos modificados para Hb AA e um para Hb G, após o teste de confirmação, restando 134 exames alterados (1,68%): 100 heterozigotos para a Hb AS (1,26%), 29 portadores da Hb AC (0,36%), quatro para a Hb AD (0,05%) e um para a Hb AG (0,01%). Não foram detectados homozigotos na amostra estudada.

Dos 7.956 exames coletados, 3.560 foram provenientes de Curitiba e Região Metropolitana e 4.396 das outras cidades do Estado (Figura 11).

FIGURA 11 - MAPA DO ESTADO DO PARANÁ SINALIZANDO A PROCEDÊNCIA DAS CRIANÇAS



NOTA: ● Curitiba e região metropolitana; ● outras cidades do interior.

FONTE: SIMIELLI, M.E. *Geoatlas*, 22^a ed., 1999, p.85.

4.1.2 Confirmação Diagnóstica

Após o envio das cartas-convite para a consulta de confirmação diagnóstica e esclarecimento (aconselhamento genético), 135 das 140 crianças foram localizadas. Cinco crianças não foram localizadas por mudança de endereço (quatro AS e uma AC), a despeito das tentativas de convocação através de rádios e agentes de saúde de postos de saúde das prefeituras e Pastoral da Criança.

Das 135 famílias localizadas, 122 compareceram ao Ambulatório de Hematologia e Oncologia Pediátrica do HC – UFPR (88 AS, 27 AC e sete AD),

algumas, após duas ou mais convocações, por faltarem nos dias agendados. Das 13 famílias que não compareceram (12 AS e uma AC), nove foram ao médico do posto de saúde ou particular e uma mãe estava em tratamento psiquiátrico, o que impediu que a família comparecesse; três famílias não quiseram comparecer. Duas crianças foram a óbito no período neonatal (uma criança AS e uma criança AD), entretanto, as mães compareceram ao Ambulatório após a convocação e realizaram o exame (Tabela 1).

Após a repetição dos exames, o diagnóstico inicial foi confirmado em 113 das 120 crianças (83 crianças AS, 27 crianças AC e três crianças AD). Sete crianças tiveram seus resultados modificados (seis crianças eram AA e uma AG) (Tabela 1).

A sensibilidade do teste de triagem foi de: 95,40% para a Hb AS (83/87), 100% para a Hb AC (27/27) e 50% para a Hb AD (3/6).

TABELA 1 - NÚMERO DE CASOS DETECTADOS E CONFIRMADOS DE HEMOGLOBINAS VARIANTES

NÚMERO DE CRIANÇAS					
Total	Exame de triagem		Exame de confirmação		
	Localizadas	Compareceram			
104 AS	100 AS	87 AS	83 AS	3AA	1 AG
29 AC	28 AC	27 AC	27 AC		
7 AD	7 AD	6 AD	3 AD	3 AA	

NOTA: Entre as crianças localizadas, 2 que não compareceram (1 AS e 1 AD), foram a óbito no período neonatal (1 prematuridade e outra por malformações congênicas).

Algumas famílias trouxeram também os irmãos, nos quais foram realizados os exames para pesquisa da hemoglobinopatia (Tabela 2)

TABELA 2 - NÚMERO DE PAIS, MÃES E IRMÃOS QUE REALIZARAM O EXAME E RESULTADO DOS EXAMES

	PAI	MÃE	IRMÃOS
AA	48	68	15
AS	28	43	9
AC	12	9	1
AD	2		
AG	1		
TOTAL	91	120	25

NOTA: Das 120 famílias, em 42 (35%) a criança era o primeiro filho e 78 (65%) tinham 2 ou mais filhos.

4.2 PROGRAMA DE CONSULTA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO DOS PROGENITORES DAS CRIANÇAS PORTADORAS DO TRAÇO FALCIFORME

De 104 crianças com exame de triagem compatível com a Hb AS, 100 foram localizadas e 88 famílias compareceram à consulta (uma das crianças, cuja mãe compareceu, nasceu prematura e apresentou broncoaspiração meconial, evoluindo com aspirações e apnéias que resultaram no óbito aos três meses de idade. A mãe realizou o exame para pesquisa de hemoglobinopatias, cujo resultado foi AA. O pai não compareceu porque não eram casados, mas a mãe o comunicou da possibilidade de ser portador da Hb S e lhe entregou uma cartilha explicativa). Das 12 famílias que não compareceram, nove justificaram por telefone que foram ao médico particular e três não apresentaram justificativa.

Das 88 famílias, 22 (25%) responderam à carta-convite e 66 (75%) precisaram ser reconvidadas por busca ativa.

Entre as justificativas das 66 famílias, encontramos:

- a) 26 não receberam a carta (em nove casos por mudança de endereço; em oito, por endereço incorreto; em sete porque o carteiro não chega até a casa; em um, o vizinho pegou a carta e em outro, o parente não entregou a carta);
- b) doze esqueceram-se do convite;
- c) dez foram ao médico particular ou da Unidade de Saúde;
- d) cinco não entenderam o que era para fazer;
- e) cinco apresentaram problemas financeiros;
- f) dois relataram medo e
- g) seis, outros motivos.

Perguntamos às 88 famílias se tinham ido ao pediatra antes de comparecerem à consulta e a resposta foi afirmativa em 32,95% (29 casos).

Os progenitores de 85 crianças triadas como heterozigotas para a Hb S foram convidados a responder o questionário. Dois casais não foram solicitados a responder o questionário: um casal de origem árabe, de imigração recente, porque não falava nem compreendia bem o português e um casal que só compareceu no momento da realização do segundo questionário porque o bebê esteve internado para cirurgia por refluxo vésico-ureteral.

4.2.1 Distribuição das crianças segundo a procedência

Entre as crianças em que houve a confirmação do traço falciforme (83), 33 (39,7%) eram procedentes da cidade de Curitiba, 17 (20,6%) da Região Metropolitana de Curitiba e 33 (39,7%) de outras cidades do Paraná.

4.2.2 Características das famílias estudadas

Foram avaliadas as características das 85 famílias que participaram do preenchimento dos questionários.

4.2.2.1 Composição familiar

A idade dos progenitores, no momento da primeira consulta, variou de 18 a 47 anos, com uma idade média de 29,12 anos e mediana de 27 anos. A idade das mães variou de 13 a 42 anos, com uma idade média de 25,02 anos e mediana de 24 anos.

Dos 85 casais que participaram da pesquisa, mais os dois casais que apenas realizaram o exame e receberam o aconselhamento genético (87), 58 tinham dois ou mais filhos, em 26, a criança do estudo era a primeira do casamento atual e em 29 casais, a criança triada era o primeiro filho do primeiro casamento. Dos 58 casais com mais de um filho, 19 (32,76%) trouxeram os irmãos para realizarem o exame.

Das 85 crianças, em 21 casos só compareceu a mãe. Dos 21 pais que faltaram, as justificativas foram problemas sócio-econômicos como: impedimento de se ausentar do trabalho (6), dificuldade de transporte (1), prisão (1), mães solteiras (10), casais separados (3).

4.2.2.2 Escolaridade dos Progenitores

A amostra se constituiu de pessoas com diversos graus de escolaridade, sendo que o maior grupo continha apenas formação de primeiro grau (Tabela 3).

TABELA 3 - ESCOLARIDADE DOS PROGENITORES

ESCOLARIDADE	TOTAL	PATERNA	MATERNA
Não alfabetizado	3 (2,01%)	3 (4,69%)	0
Primário incompleto	19 (12,75%)	8 (12,50%)	11 (12,94%)
Primário completo	22 (14,77%)	8 (12,50%)	14 (16,47%)
Ginásio incompleto	26 (17,45%)	12 (18,75%)	14 (16,47%)
Ginásio completo	24 (16,11%)	12 (18,75%)	12 (14,12%)
2º grau incompleto	13 (8,73%)	4 (6,25%)	9 (10,59%)
2º grau completo	33 (22,15%)	13 (20,31%)	20 (23,53%)
3º grau incompleto	3 (2,01%)	1 (1,56%)	2 (2,35%)
3º grau completo	3 (2,01%)	2 (3,13%)	1 (1,18%)
Pós-graduação	3 (2,01%)	1 (1,56%)	2 (2,35%)
TOTAL	149	64	85

4.2.2.3 Renda familiar

A tabela 4 mostra a distribuição do número de famílias quanto à renda familiar mensal. Sessenta e quatro por cento da população estudada recebe menos de quatro salários mínimos.

TABELA 4 – RENDA FAMILIAR MENSAL

SALÁRIOS MÍNIMOS	NÚMERO DE FAMILIAS
<1	2 (2,35%)
1 – 3	53 (62,35%)
4 – 5	20 (23,53%)
6 – 10	4 (4,71%)
11 – 15	4 (4,71%)
> 15	2 (2,35%)
TOTAL	85

4.2.3 Classificação étnico-racial

A tabela 5 apresenta a classificação racial das crianças e dos progenitores portadores do traço falciforme. Houve predomínio da raça branca (64,29% dos pais, 40,48% das mães e 61,45% das crianças), seguido de mulato claro e mulato médio.

Das 83 crianças portadoras do traço falciforme, 51 eram brancas, 30 eram mulatas e 2 mestiças de orientais. Entre os progenitores com Hb S, 35 foram classificados como brancos, 32 mulatos, dois negros e uma mãe era mestiça de brancos com amarelos (origem japonesa).

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS PORTADORES DO TRAÇO FALCIFORME CONFORME A CLASSIFICAÇÃO RACIAL

	PAIS	MÃES	CRIANÇAS
Branco	18 (64,29%)	17 (40,48%)	51 (61,45%)
Mulato claro	4 (14,29%)	19 (45,24%)	27 (32,53%)
Mulato médio	3 (10,71%)	5 (11,90%)	3 (3,61%)
Mulato escuro	2 (7,14%)	0	0
Negro	1 (3,57%)	0	0
Mestiço oriental	0	1 (2,38%)	2 (2,41%)
TOTAL	28	42	83

NOTA: As somas das colunas correspondem a 100%.

4.3 ANÁLISE DOS QUESTIONÁRIOS

Cento e quarenta e nove progenitores responderam ao primeiro questionário, sendo 64 pais (42,95%) e 85 mães (57,05%). Quanto ao segundo questionário, dos 137 progenitores convocados, 121 compareceram (90,51%). Dezesseis pessoas faltaram à consulta e não devolveram os questionários enviados por carta. Dois casais não foram localizados. Três casais que participaram do primeiro questionário não foram convocados porque o exame não confirmou a presença da Hb S e um casal porque o exame foi compatível com a Hb AG.

Serão apresentadas juntas as questões do primeiro e do segundo questionário para facilitar a comparação das respostas. As respostas descritivas estão apresentadas nos anexos e comentadas na discussão. Para a identificação do questionário, será acrescida a abreviatura Q1 para o primeiro questionário e Q2 para o segundo.

4.3.1 Questões relacionadas ao conhecimento prévio sobre anemia falciforme e traço falciforme

Questão 19 (Q1) – *Há alguém com anemia falciforme ou traço falciforme na sua família, que você saiba?*

Somente seis progenitores relataram ter alguém na família com o traço falciforme, entretanto, ninguém com anemia falciforme. São três casais de indivíduos caucasóides.

No primeiro casal, a mãe (progenitor 7) é portadora do traço e descobriu porque se queixava de astenia e o médico solicitou hemograma, onde foram vistas hemácias falcizadas e, então, solicitou eletroforese de Hb. No segundo, o pai (progenitor 10) é portador do traço falciforme e descobriu porque foram visualizadas hemácias em foice no esfregaço de sangue periférico em período de estresse. No terceiro casal (progenitores 95 e 96), o sobrinho está entre as crianças que participaram do projeto piloto para triagem de hemoglobinas variantes e, antes de serem convocados, leram a carta e a cartilha do sobrinho.

Questão 20 (Q1) – *Você tem algum amigo ou conhecido com anemia falciforme?*

No primeiro questionário, todos os progenitores responderam negativamente, entretanto, quando a questão foi realizada no segundo questionário, além dos casais citados na questão anterior, três progenitores disseram conhecer alguém, sendo que um deles soube, depois de ter vindo à primeira consulta, que os dois filhos do vizinho fazem tratamento para anemia falciforme no Ambulatório de Hematologia e Oncologia Pediátrica do HC – UFPR.

Questão 21 (Q1) – *Você já tinha ouvido falar de anemia falciforme ou de traço falciforme antes?*

Dos 149 progenitores, 142 (95,30%) nunca tinham ouvido falar sobre o traço ou a anemia falciforme. Dos 4,70% que já tinham ouvido falar, uma mãe disse ter

ouvido em aula de biologia (progenitor 142), um pai, por um folheto entregue em unidade de saúde (progenitor 106), uma mãe, por uma enfermeira, e 4 progenitores (6, 7, 10 e 11) porque são os dois casais que sabiam previamente que um dos cônjuges era portador do traço.

4.3.2 Questões relacionadas ao impacto do recebimento do resultado

Questão 1 (Q1) - *O que você sentiu ao receber a carta comunicando o resultado do teste do pezinho do seu filho?*

Os progenitores podiam assinalar mais de uma resposta, identificando-as como primeira, segunda e terceira opções. As opções de respostas e os resultados encontram-se dispostos na Tabela 6.

TABELA 6 - RESPOSTAS DA PRIMEIRA QUESTÃO, AGRUPADAS CONFORME A ORDEM DE ESCOLHA

RESPOSTA	TOTAL			PAIS	MÃES
	1ª OPÇÃO	2ª OPÇÃO	3ª OPÇÃO	1ª OPÇÃO	1ª OPÇÃO
Medo	25 (16,78%)	19 (12,7%)	0	6 (9,37%)	19 (22,35%)
Preocupação	88 (59,06%)	20 (13,4%)	6 (4%)	39 (60,94%)	49 (57,65%)
Desespero	3 (2,01%)	5 (3,35%)	1 (0,67%)	0	3 (3,53%)
Curiosidade	14 (9,40%)	13 (8,72%)	7 (4,69%)	10 (15,63%)	4 (4,70%)
Satisfação	4 (2,69%)	3 (2%)	1 (0,67%)	2 (3,13%)	2 (2,35%)
Gratidão	1 (0,67%)	9 (6%)	6 (4%)	0	1 (1,18%)
Nervosismo	13 (8,72%)	23 (15,43%)	8 (5,36%)	6 (9,37%)	7 (8,24%)
Nada	1 (0,67%)	0	0	1 (1,56%)	0
TOTAL	149 (100%)	92	29	64	85

O sentimento predominante foi preocupação, com 59,06% das respostas, seguida do medo, em 16,78%.

Questão 2 (Q1) – *Receber uma carta com o resultado do exame do pezinho, pedindo para ir ao médico para mais esclarecimentos é uma maneira de dar o resultado:*

Questão 1 (Q2) – *Você acha que a forma como você foi informado é:*

1. *Muito boa*
2. *Boa*
3. *Ruim*
4. *Muito ruim*

As opções de resposta e os resultados encontram-se na Tabela 7.

TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS DA QUESTÃO 2 (Q1) E QUESTÃO 1 (Q2) CONFORME O SEXO

RESPOSTA	1° QUESTIONÁRIO			2° QUESTIONÁRIO		
	Total	Pais	Mães	Total	Pais	Mães
Muito boa	74 (49,66%)	32 (50%)	42 (49,41%)	52 (42,98%)	24 (47,06%)	28 (40%)
Boa	69 (46,31%)	30 (46,88%)	39 (45,88%)	65 (53,71%)	27 (52,94%)	38 (54,29%)
Ruim	5 (3,36%)	2 (3,12%)	3 (3,53%)	4 (3,31%)	0	4 (5,71%)
Muito Ruim	1 (0,67%)	0	1 (1,18%)	0	0	0
TOTAL	149	64	85	121	51	70

NOTA: Comparando as respostas em Q1 e Q2, $p > 0,53$.

Dos 149 progenitores, 95,97% aprovaram a forma como foram comunicados (boa e muito boa).

Questão 3 (Q1) e questão 2 (Q2)– *De que outra maneira você sugere que se informe o resultado ou como você gostaria de ser informado?*

1. *Assim (uma carta com o resultado) está bom.*
2. *Por telefone.*
3. *Pessoalmente, por uma pessoa que vá até a sua casa.*
4. *Uma carta sem o resultado, pedindo para procurar o médico para saber o resultado.*

Embora 143 progenitores, 95,97% da amostra estudada, tenham considerado a forma de fornecimento do resultado boa ou muito boa, 53,69% sugeriram outra forma de comunicação, predominando neste grupo a resposta 3 (pessoalmente).

Foi observado que no segundo questionário houve um aumento da predileção pela resposta 4 (uma carta sem resultado), principalmente pelos pais. As respostas encontram-se na Tabela 8.

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DA PREFERÊNCIA DOS PROGENITORES QUANTO À FORMA DE COMUNICAÇÃO DO RESULTADO, CONFORME O SEXO

	1º QUESTIONÁRIO			2º QUESTIONÁRIO		
	Total	Pais	Mães	Total	Pais	Mães
1	69 (46,31%)	28 (43,75%)	41 (48,23%)	52 (42,98%)	23 (45,10%)	29 (41,43%)
2	15 (10,07%)	7 (10,94%)	8 (9,41%)	13 (10,74%)	5 (9,80%)	8 (11,43%)
3	36 (24,16%)	18 (28,12%)	18 (21,18%)	20 (16,53%)	4 (7,84%)	16 (22,86%)
4	29 (19,46%)	11 (17,19%)	18 (21,18%)	36 (29,75%)	19 (37,26%)	17 (24,28%)
Total	149	64	85	121	51	70

Questão 4 (Q1) – *Ao receber a carta você pensou que se tratava de:*

1. *uma doença comum.*
2. *uma doença grave.*
3. *apenas o resultado de um exame.*

A expectativa dos progenitores frente ao recebimento da carta foi pessimista em 65,31%, sendo que esta atitude foi mais evidente no sexo feminino. As respostas encontram-se dispostas na Tabela 9.

TABELA 9 – EXPECTATIVA DOS PROGENITORES QUANTO AO CONTEÚDO DA CARTA, SEGUNDO O SEXO

	1º QUESTIONÁRIO		
	Total	Pais	Mães
1	18 (12,24%)	13 (20,63%)	5 (5,95%)
2	96 (65,31%)	31 (49,21%)	65 (77,38%)
3	33 (22,45%)	19 (30,16%)	14 (16,67%)
Total	147 (100%)	63	84

NOTA: Total de progenitores 149, 2 pais não responderam.

4.3.3 Questões relacionadas à compreensão

Questão 5 (Q1) e questão 3. (Q2) – *O que você entendeu com a comunicação?*

1. *Que seu filho pode ficar doente no futuro.*
2. *Que seu filho já tem uma doença e precisa de tratamento.*
3. *Que seu filho não é doente, não vai ficar doente no futuro, mas poderá transmitir a doença a seus descendentes.*

4. *Que seu filho não é doente, não vai ficar doente no futuro e também não vai transmitir a doença a seus descendentes.*
5. *Que seu filho tem uma doença e poderá passá-la para outras pessoas, assim como se pega sarampo, catapora ou gripe.*
6. *Não entendeu o que dizia a carta e a cartilha.*

No primeiro questionário, 101 progenitores (67,79%) demonstraram haver compreendido o assunto após a leitura da cartilha e, no segundo questionário, o mesmo número de progenitores (101), o que agora corresponde a 83,47%, acertaram a resposta. Ao se avaliar se eram os mesmos progenitores, observou-se que 16 que responderam o primeiro questionário corretamente, não responderam o segundo, desses, cinco não haviam sido reconvocados (três porque não se confirmou o diagnóstico de Hb AS, e dois por mudança de endereço) e os demais (11), ou faltaram à consulta, ou não devolveram o questionário por carta.

Vinte e cinco, que haviam respondido inadequadamente, acertaram a resposta no segundo questionário e dez que haviam acertado no primeiro, erraram no segundo. Avaliando o grau de escolaridade destes últimos, um havia completado o primário e quatro não havia; três tinham o ginásio completo e dois tinham segundo grau completo.

As respostas relacionadas à compreensão encontram-se na Tabela 10, aquelas relacionadas ao grau de escolaridade e compreensão, na Tabela 11.

Analisando todos os resultados em relação ao grau de escolaridade dos progenitores, foi evidenciado índice de acerto progressivo com a escolaridade, atingindo 100% nos níveis superiores.

TABELA 10 - RESPOSTAS RELATIVAS À COMPREENSÃO DO ASSUNTO CONFORME O SEXO DOS PROGENITORES

	1º QUESTIONÁRIO			2º QUESTIONÁRIO		
	Total	Pais	Mães	Total	Pais	Mães
1	10 (6,71%)	6 (9,38%)	4 (4,71%)	0	0	0
2	21 (14,09%)	8 (12,50%)	13 (15,29%)	2 (1,65%)	1 (1,96%)	1 (1,43%)
3	101 (67,79%)	41 (64,06%)	60 (70,59%)	101 (83,47%)	46 (90,20%)	55 (78,57%)
4	11 (7,38%)	6 (9,38%)	5 (5,88%)	17 (14%)	4 (7,84%)	13 (18,57%)
5	2 (1,34%)	2 (3,13%)	0	1 (0,82%)	0	1 (1,43%)
6	4 (2,68%)	1 (1,56%)	3 (3,53%)	0	0	0
Total	149 (100%)	64	85	121 (100%)	51	70

NOTA: Houve aumento no número de respostas corretas no segundo questionário ($p < 0,01$).

TABELA 11 - ERROS E ACERTOS EM RELAÇÃO AO GRAU DE ESCOLARIDADE

Escolaridade	1º QUESTIONÁRIO			2º QUESTIONÁRIO		
	Total*	Acertos	Erros	Total*	Acertos	Erros
Não alfabetizado	3	1 (33,33%)	2 (66,67%)	3	2 (66,67%)	1 (33,33%)
Primário incompleto	19	8 (42,11%)	11 (57,89%)	13	6 (46,15%)	7 (53,85%)
Primário completo	22	11 (50%)	11 (50%)	18	14 (77,78%)	4 (22,22%)
Ginásio incompleto	26	19 (73,08%)	7 (26,92%)	22	19 (86,36%)	3 (13,64%)
Ginásio completo	24	14 (58,33%)	10 (41,67%)	17	15 (88,24%)	2 (11,76%)
2º grau incompleto	13	10 (76,92%)	3 (23,08%)	12	11 (91,67%)	1 (8,33%)
2º grau completo	33	29 (87,88%)	4 (12,12%)	29	27 (93,10%)	2 (6,90%)
Superior incompleto	3	3 (100%)	0	3	3 (100%)	0
Superior completo	3	3 (100%)	0	3	3 (100%)	0
Pós-graduação	3	3 (100%)	0	1	1 (100%)	0
Total	149	101 (67,79)	48 (32,21%)	121	101 (83,47%)	20 (16,53%)

NOTA: * Os totais correspondem a 100% de cada linha.

Questão 6 (Q1) e questão 4 (Q2) - *Você acha que tinha o direito de saber o resultado do exame do seu filho?*

1. *Sim, porque ele ainda é um bebê e os pais são responsáveis por ele.*
2. *Sim, porque mesmo ele sendo um bebê, quando crescer essa informação será importante para o seu futuro.*
3. *Não, porque não é uma doença.*

Todos os participantes foram favoráveis a saber o resultado do exame. A primeira resposta se limita ao direito de saber devido à responsabilidade dos pais para com os filhos e a segunda resposta subentende um grau de informação para transmissão futura (Tabela 12).

TABELA 12 - OPINIÃO DOS PROGENITORES SOBRE O DIREITO DE CONHECER O RESULTADO DO EXAME

	1º QUESTIONÁRIO			2º QUESTIONÁRIO		
	Total	Pais	Mães	Total	Pais	Mães
1	31 (20,81%)	13 (20,31%)	18 (21,18%)	20 (16,53%)	10 (19,61%)	10 (14,29%)
2	118 (79,19%)	51 (79,69%)	67 (78,82%)	101 (83,47%)	41 (80,39%)	60 (85,71%)
3	0	0	0	0	0	0
Total	149	64	85	121	51	70

Questão 17 (Q2) – *Quem é doente?*

1 – *Quem tem anemia falciforme.*

2 – *Quem tem o traço falciforme.*

Dos 120 pais que responderam à questão, 116 (96,66%) acertaram a resposta, dois (1,67%) erraram, dois disseram não saber e um não respondeu.

Questão 18 (Q2)– *Se você tem o traço falciforme mas seu (sua) esposo (a) não, vocês podem ter filhos com anemia falciforme?*

Quatro pais não responderam, 106 (87,6%) assinalaram corretamente e 11 (9%) assinalaram a resposta errada (Tabela 13).

TABELA 13 - RESPOSTAS À QUESTÃO 18 (Q2) EM RELAÇÃO AO GRAU DE ESCOLARIDADE

	RESPOSTA CORRETA	RESPOSTA INCORRETA
Não alfabetizado	3 (100%)	0
Primário incompleto	12 (92,31%)	1 (7,69%)
Primário completo	13 (81,25%)	3 (18,75%)
Ginásio incompleto	22 (100%)	0
Ginásio completo	13 (81,25%)	03 (18,75%)
2º Grau incompleto	12 (100%)	0
2º Grau completo	25 (89,29%)	3 (10,71%)
Superior incompleto	3 (100%)	0
Superior completo	2 (66,67%)	1 (33,33%)
Pós-graduação	1 (100%)	0
Total	106 (90,60%)	11 (9,40%)

NOTA: Quatro progenitores não responderam. A soma das linhas corresponde a 100%.

QUESTÃO 19 (Q2) – *Se seu (sua) filho (a) casar com alguém que tem o traço falciforme, poderá ter filhos com anemia falciforme?*

Todos responderam, 113 (93,38%) corretamente e 8 (6,61%) erraram. Dos progenitores que erraram, quatro tinham o primário incompleto, um tinha o primário completo e três, o ginásio completo.

QUESTÃO 20 (Q2) – *Se seu (sua) filho (a) casar com alguém que **não tem** o traço falciforme, poderá ter filhos com anemia falciforme?*

Um pai não respondeu, 115 (95,83%) acertaram a resposta e 5 (4,13%) erraram. Dos progenitores que erraram, um tinha o primário incompleto, dois tinham o primário completo, um, o ginásio incompleto e um, o segundo grau completo.

4.3.4 Questões relacionadas aos problemas resultantes do aconselhamento genético

Questão 7 (Q1) - *Saber que seu filho tem o traço falciforme vai mudar a sua vida ou de sua família?*

Questão 5 (Q2) – *Saber que seu filho tem o traço falciforme mudou a sua vida ou a de sua família?*

1. *Para melhor, porque _____.*
2. *Para pior, porque _____.*
3. *Não mudou nada.*

No primeiro questionário, 11 (7,38%) progenitores disseram que sua vida havia mudado para pior após descobrir que seu filho tem traço falciforme. No segundo questionário, dos 11 progenitores, dois responderam que sua vida havia mudado para melhor e nove que a informação não mudou a vida em nada ($p < 0,01$). Não houve diferença na frequência das respostas entre pais e mães ($p > 0,05$; Tabela 14; Anexo 3).

TABELA 14 - CONSEQÜÊNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO NA VIDA DOS PROGENITORES, SEGUNDO O SEXO

	1° QUESTIONÁRIO			2° QUESTIONÁRIO		
	Total	Pais	Mães	Total	Pais	Mães
1	77 (52,03%)	36 (56,25%)	41 (48,81%)	28 (23,14%)	13 (25,49%)	15 (21,43%)
2	11 (7,43%)	4 (6,25%)	7 (8,33%)	0	0	0
3	60 (40,54%)	24 (37,50%)	36 (42,86%)	93 (76,85%)	38 (74,51%)	55 (78,57%)
Total	148	64	84	121	51	70

NOTA: Um progenitor não respondeu à questão no primeiro questionário. A soma das colunas corresponde a 100%. Houve alteração no padrão das respostas no segundo questionário ($p < 0,01$).

Questão 8 (Q1) e questão 6 (Q2) - *Você acha que esse resultado vai criar problema para você ou para seu filho?*

1. Não, porque meu filho não é doente.
2. Não, porque ninguém sabe o que é traço falciforme ou anemia falciforme.
3. Não, porque não vou contar para ninguém.
4. Sim, porque as pessoas sempre acham que tudo é contagioso.
5. Sim, porque as pessoas são maldosas.
6. Sim, porque a anemia falciforme e o traço falciforme são mais comuns em pessoas de determinadas raças.

A maioria respondeu que não, porque o filho não é doente, tanto no primeiro questionário (66,89%) quanto no segundo (85,83%). (Tabela 15).

TABELA 15 – PREOCUPAÇÃO COM A POSSIBILIDADE DE DISCRIMINAÇÃO SEGUNDO O SEXO

	1º QUESTIONÁRIO			2º QUESTIONÁRIO		
	Total	Pais	Mães	Total	Pais	Mães
1	99 (66,89%)	45 (71,43%)	54 (63,53%)	103 (85,83%)	43 (86%)	60 (85,71%)
2	15 (10%)	6 (9,52%)	9 (10,59%)	11 (9,17%)	6 (12%)	5 (7,14%)
3	4 (2,68%)	2 (3,17%)	2 (2,35%)	3 (2,50%)	0	3 (4,29%)
4	9 (6,08%)	5 (7,94%)	4 (4,71%)	0	0	0
5	3 (2,03%)	0	3 (3,53%)	2 (1,67%)	1 (2%)	1 (1,43%)
6	18 (12,16%)	5 (7,94%)	13 (15,29%)	1 (0,83%)	0	1 (1,43%)
Total	148	63	85	120	50	70

NOTA: A soma das colunas corresponde a 100%. Houve mudança no padrão das respostas no segundo questionário ($p < 0,01$).

Questão 9 (Q1) e questão 7(Q2) – *Você acha que se outras pessoas souberem do resultado poderão criar problemas para seu filho como, por exemplo, discriminação ou gozações?*

1. Sim, porque _____.

2. Não, porque _____.

Quanto à preocupação com o preconceito, se as pessoas viessem a saber sobre o resultado do exame, 29 progenitores (19,46%) responderam que sim, no primeiro questionário. Seis meses após, essa preocupação persistiu em 27 progenitores (22,31%), contudo, quando se analisou se eles mantiveram a opinião no segundo questionário, observou-se que dos 121 que responderam o segundo questionário, 34 (28%) mudaram de opinião. Quinze progenitores que achavam que se outras pessoas soubessem do resultado haveria problema para o filho, no primeiro questionário, disseram que não no segundo questionário. O inverso ocorreu em 19 (Tabela 16 e Anexo 3).

TABELA 16 – PREOCUPAÇÃO COM PRECONCEITO PARA COM O FILHO PORTADOR DO TRAÇO FALCIFORME

	1º QUESTIONÁRIO			2º QUESTIONÁRIO		
	Total	Pais	Mães	Total	Pais	Mães
Sim	29 (19,46%)	9 (14,06%)	20 (23,81%)	27 (22,31%)	10 (19,61%)	17 (24,29%)
Não	119 (79,86%)	55 (85,94%)	64 (76,19%)	94 (77,68%)	41 (80,39%)	53 (75,71%)
Total	148	64	84	121	51	70

NOTA: A soma das colunas corresponde a 100%.

Questão 10 (Q1) e questão 8 (Q2) – *Que tipo de discriminação?*

1. *Os amigos vão se afastar.*
2. *Terá problemas na escola e no trabalho.*
3. _____.

As respostas referentes aos itens um e dois encontram-se na Tabela 17 e as referentes ao item três encontram-se no anexo 3. No primeiro questionário, houve dez respostas referentes a comentários discriminatórios, uma sobre contágio, duas sobre problemas de ordem afetiva, referentes a namoro e casamento, e uma referente à auto-exclusão: “A principal discriminação, a meu ver, é da própria criança, se não for bem orientada no futuro. Não há necessidade de ela se sentir diferente dos outros, mas é preciso esclarecimento e não omissão.”

TABELA 17 - TIPO.DE DISCRIMINAÇÃO QUE OS PROGENITORES ACHAM QUE O FILHO SOFRERIA SE OUTRAS PESSOAS SOUBESSEM QUE A CRIANÇA É PORTADORA DO TRAÇO FALCIFORME

	1° QUESTIONARIO			2° QUESTIONARIO		
	Total	Pais	Mães	Total	Pais	Mães
1	12 (8%)	3 (33,33%)	9 (47,37%)	7 (5,78%)	3 (33,33%)	4 (22,22%)
2	6 (4%)	2 (22,22%)	4 (21,05%)	9 (7,43%)	3 (33,33%)	6 (33,33%)
3	10 (6,71%)	4 (44,44%)	6 (31,58%)	11 (9,%)	3 (33,33%)	8 (44,44%)
Total	28	9	19	27	9	18

NOTA: O número total de progenitores representados nesta tabela refere-se ao subtotal que respondeu sim nas questões 9 (Q1) e 7 (Q2) da tabela 22, sendo que uma mãe não respondeu.

Questão 16 (Q1) e questão 12 (Q2) – *Você se sentiria inferior aos outros se soubesse que transmitiu para seu filho o traço falciforme?*

Vinte e um progenitores responderam que se sentiriam inferiores no primeiro questionário. Desses, 14 responderam *sim* (Q1) e mudaram a resposta para *não* (Q2), sendo que destes, oito eram portadores do traço falciforme. Sete progenitores responderam *não* (Q1) e mudaram para *sim* (Q2), sendo que destes, quatro eram portadores do traço falciforme. Três responderam *sim*, nas duas ocasiões, sendo que dois eram portadores do traço. Quatro só responderam *sim* (Q1), não comparecendo à segunda consulta (Tabelas 18 e 19).

TABELA 18 – SENTIMENTO DE INFERIORIDADE FRENTE À HIPÓTESE DOS PROGENITORES SEREM PORTADORES DO TRAÇO FALCIFORME

	QUESTÃO 16			QUESTÃO 12		
	Total	Pais	Mães	Total	Pais	Mães
Sim	21 (14,09%)	5 (7,81%)	16 (18,82%)	11 (9,09%)	2 (3,92%)	9 (12,86%)
Não	128 (85,91%)	59 (92,19%)	69 (81,18%)	110 (90,91%)	49 (96,08%)	61 (87,14%)
Total	149	64	85	121	51	70

NOTA: A soma das colunas corresponde a 100%. Não houve diferença significativa entre as respostas das mães e dos pais (Q1 $p=0,058$; Q2 $p=0,0913$).

TABELA 19 – SENTIMENTO DE INFERIORIDADE DOS PROGENITORES PORTADORES DO TRAÇO FALCIFORME

	QUESTÃO 12	
	Pais Hb AS	Mães Hb AS
Sim	1 (3,85%)	5 (13,89%)
Não	25 (96,15%)	31 (86,11%)
Total	26	36

NOTA: A soma das colunas corresponde a 100%.

Questão 17 (Q1) e questão 14 (Q2) – *Você acha que saber que foi seu (sua) esposo (a) quem transmitiu o traço falciforme para seu filho atrapalharia seu casamento?*

Somente três progenitores (todas mães) responderam no primeiro questionário que saber que foi o seu (sua) esposo (a) que transmitiu o traço falciforme atrapalharia o casamento. Dessas, uma manteve a resposta afirmativa, uma mudou para resposta negativa e outra não compareceu na segunda consulta. Uma mãe respondeu negativamente (Q1) e mudou para sim (Q2) (Tabelas 20 e 21).

TABELA 20 – AVALIAÇÃO DA POSSIBILIDADE DO SURGIMENTO DE PROBLEMAS NO CASAMENTO DECORRENTES DA DESCOBERTA DO TRAÇO FALCIFORME

	QUESTÃO 17 (Q1)			QUESTÃO 14 (Q2)		
	Total	Pais	Mães	Total	Pais	Mães
Sim	3 (2,01%)	0	3 (3,53%)	2 (1,67%)	0	2 (2,86%)
Não	146 (97,99%)	64 (100%)	82 (96,47%)	118 (98,33%)	50 (100%)	68 (97,14%)
Total	149	64	85	120	50	70

NOTA: um progenitor não respondeu à questão 14. A soma das colunas corresponde a 100%. Diferença entre progenitores que responderam SIM e NÃO ($p < 0,01$).

TABELA 21 – COMPARAÇÃO DO TIPO DE Hb COM A RESPOSTA ÀS QUESTÕES 17 (Q1) E 14 (Q2) DOS PROGENITORES QUE RESPONDERAM AFIRMATIVAMENTE EM UMA OU EM AMBAS AS QUESTÕES

PROGENITOR	TIPO DE Hb	QUESTÃO 17 (Q1)	QUESTÃO 14 (Q2)
Mãe 3	AS	Sim	Não
Mãe 70	AA	Sim	Sim
Mãe 84	AA	Sim	*
Mãe 149	AA	Não	Sim

NOTA: (*) Não compareceu na segunda consulta.

QUESTÃO 13 (Q2) – *Você acha que saber que foi você quem transmitiu o traço falciforme para seu filho atrapalharia seu casamento?*

Apenas 4 progenitores responderam afirmativamente, sendo um pai e três mães ($p < 0,01$).

Questão 18 (Q1) e questão 15 (Q2) – *Se o governo realiza um exame como o teste do pezinho para saber se a criança tem anemia falciforme e o resultado é negativo para a anemia falciforme, mas diz que a criança tem o traço falciforme, é preciso comunicar aos pais sobre o traço falciforme?*

1. SIM:

A – Porque quando fazemos um exame o laboratório é obrigado a nos dar o resultado.

B – Porque vai ser importante para o futuro da criança, porque quando ela crescer e for se casar, casará sabendo dos riscos de ter uma criança com anemia falciforme e poderá planejar se quer ter filhos ou não.

2 – NÃO:

C – Porque a criança não tem o problema (anemia falciforme).

D – Porque só vai servir para deixar os pais preocupados.

E – Porque vamos esquecer de contar para nossos filhos porque só tem importância para o futuro deles.

F – Porque os pais podem interpretar mal, achar que a criança é doente e isso fará mal para o desenvolvimento da criança.

No primeiro questionário, 146 progenitores (97,99%) responderam que o governo deveria dar o resultado e apenas três (2,01%), disseram que não ($p < 0,01$), dois pais escolheram a alternativa C e uma mãe respondeu a alternativa F.

No segundo questionário, 120 progenitores (99,17%) responderam que o governo deveria dar o resultado e um (0,83%), disse que não ($p < 0,01$), uma mãe que escolheu a alternativa C.

4.3.5 Questões relacionadas às atitudes decorrentes das informações recebidas e a forma como essas informações serão aplicadas no futuro

Questão 14 (Q1) – *Você gostaria de realizar este exame para saber se foi você que transmitiu o traço falciforme para seu filho?*

Questão 15 (Q1) – *Você gostaria que seu (sua) esposo (a) fizesse o exame para saber se foi ele (a) que transmitiu o traço falciforme para seu filho?*

Na questão 14, 147 progenitores (98,65%) responderam que gostariam de realizar o exame ($p < 0,01$). As duas respostas negativas foram assinaladas por um casal. As justificativas foram: medo do resultado, de ter a doença (a mãe) e medo de agulha e porque ficaria chateado se soubesse que era o portador (pai). Entretanto, realizaram o exame e trouxeram a outra filha para fazer a pesquisa da hemoglobinopatia. Esse casal não compareceu para a realização do segundo questionário por problemas sócio-econômicos.

Na questão 15, 145 progenitores (97,31%) responderam afirmativamente ($p < 0,01$). As quatro respostas negativas foram assinaladas por pais. As respostas discursivas encontram-se no Anexo 3.

QUESTÃO 25 (Q1) e 26 (Q2)– *Você acha que as pessoas deveriam fazer o teste para saber se são portadoras do traço falciforme, antes de se casarem?*

No primeiro questionário 88,59% dos progenitores responderam afirmativamente e 92,56% no segundo questionário. A diferença entre os progenitores que responderam *sim* e *não* foi significativa ($p < 0,01$).

Questão 23 (Q1) e questão 27 (Q2) – *Se você soubesse que era portador (a) do traço falciforme, antes de se casar, você pediria para seu (sua) noivo (a) fazer o exame antes do casamento?*

Na primeira consulta, 82,43% dos progenitores responderam afirmativamente. Na segunda consulta, houve um aumento das respostas afirmativas para 90,83% ($p < 0,05$).

Questão 24 (Q1) e questão 28 (Q2) – *Se o exame do (a) seu (sua) noivo (a) mostrasse que ele (a) também era portador (a) do traço falciforme, você casaria assim mesmo?*

1 – *Sim, porque* _____.

2 – *Não, porque* _____.

No primeiro questionário, apenas nove progenitores responderam negativamente. No segundo questionário este número aumentou para 14 ($p > 0,05$). As respostas discursivas encontram-se no Anexo 3.

Questão 26 (Q1) e questão 29 (Q2) – *Se você fosse portador (a) do traço falciforme, se casasse e, após algum tempo, estivesse esperando um filho, você gostaria que seu*

(sua) esposo (a) fizesse o exame para saber se o bebê pode nascer com anemia falciforme?

1 – Sim, porque _____

2 – Não, porque _____

No primeiro questionário a resposta foi afirmativa para 92,57% dos progenitores e 87,50% no segundo questionário. A diferença entre as respostas afirmativas e negativas foi significativa tanto na questão 26 (Q1) quanto na questão 29 (Q2) ($p < 0,01$). As respostas descritivas estão no Anexo 3.

Questão 27 (Q1) e questão 30 (Q2) – *Se você estivesse esperando um filho e, por exames feitos ainda na barriga da mãe, descobrisse que o bebê tem anemia falciforme, você abortaria?*

1 – Sim, porque _____

2 – Não, porque _____

No primeiro questionário, 5 progenitores responderam que abortariam, sendo todas mães. No segundo questionário, 7 responderam que abortariam, sendo 5 pais e 2 mães. Foi significativa a quantidade de respostas negativas ($p < 0,01$).

A tabela 22 relaciona os progenitores que responderam afirmativamente à questão do aborto, com o grau de escolaridade e a renda familiar.

TABELA 22 – RELAÇÃO DO GRAU DE ESCOLARIDADE E RENDA COM A RESPOSTA ÀS QUESTÕES 27 (Q1) E 30 (Q2) DOS PROGENITORES QUE RESPONDERAM AFIRMATIVAMENTE EM UMA OU EM AMBAS AS QUESTÕES SOBRE ABORTO

	ESCOLARIDADE	RENDA	QUESTÃO 27 (Q1)	QUESTÃO 30 (Q2)
Pai 28	Ginásio incompleto	4 – 5 salários	Não	Sim
Mãe 31	Pós-graduação	11 – 15 salários	Sim	*
Mãe 39	Primário incompleto	1 - 3 salários	Sim	Não
Pai 44	2º Grau completo	4 – 5 salários	Não	Sim
Pai 60	Ginásio incompleto	1 - 3 salários	Não	Sim
Pai 66	2º Grau incompleto	4 – 5 salários	Não	Sim
Mãe 70	Ginásio incompleto	1 - 3 salários	Sim	Não
Pai 78	Primário completo	1 - 3 salários	Não	Sim
Mãe 102	Primário completo	1 - 3 salários	Sim	*
Mãe 104	2º Grau completo	6 – 10 salários	Não	Sim
Mãe 112	2º Grau incompleto	1 - 3 salários	Sim	Não
Mãe 132	2º Grau completo	1 - 3 salários	Não	Sim

NOTA: (*) Não compareceu na segunda consulta.

A tabela 23 compara o número de acertos nas questões de entendimento sobre o traço falciforme (uma questão em Q1 e cinco questões em Q2) para os progenitores que responderam afirmativamente sobre aborto, caso houvesse risco do bebê nascer com anemia falciforme.

TABELA 23 – RELAÇÃO DO NÚMERO DE ACERTOS NAS QUESTÕES SOBRE ENTENDIMENTO DO TRAÇO FALCIFORME DOS PROGENITORES QUE RESPONDERAM AFIRMATIVAMENTE EM UMA OU EM AMBAS AS QUESTÕES SOBRE ABORTO

	QUESTÃO 27 (Q1)	QUESTÃO 30 (Q2)	ACERTOS Q1	ACERTOS Q2
Pai 28	Não	Sim	0	5
Mãe 31	Sim	*	1	*
Mãe 39	Sim	Não	0	4
Pai 44	Não	Sim	1	4
Pai 60	Não	Sim	1	5
Pai 66	Não	Sim	1	5
Mãe 70	Sim	Não	0	2
Pai 78	Não	Sim	1	5
Mãe 102	Sim	*	1	*
Mãe 104	Não	Sim	1	4
Mãe 112	Sim	Não	1	5
Mãe 132	Não	Sim	1	5

NOTA: (*) Não compareceu na segunda consulta.

Q1 possui uma questão para avaliação do entendimento do traço falciforme: questão 5;

Q2 possui cinco questões para avaliação do entendimento do traço falciforme: questões 3,17,18,19 e 20.

Questão 11 (Q1) e questão 9 (Q2) – *Quando seu filho crescer e puder entender, vai contar que ele herdou o traço falciforme de você?*

1. *Sim.*

2. *Não.*

No primeiro questionário, apenas um pai respondeu que não, assinalando a resposta dois. Esse pai não foi reconvocato porque o exame da criança não confirmou o traço falciforme. No segundo questionário, dois pais responderam que não (Tabela 24).

TABELA 24 - DISPOSIÇÃO PARA INFORMAR O FILHO SOBRE O TRAÇO FALCIFORME NO FUTURO

	1° QUESTIONÁRIO			2° QUESTIONÁRIO		
	Total	Pais	Mães	Total	Pais	Mães
Sim	148 (99,33%)	63 (98,44%)	85 (100%)	119 (98,35%)	49 (96,08%)	70 (100%)
Não	1 (0,67%)	1 (1,56%)	0	2 (1,65%)	2 (3,92%)	0
Total	149	64	85	121	51	70

NOTA: A soma das colunas corresponde a 100%. A diferença entre as respostas afirmativas e negativas é significativa, tanto em Q1, quanto em Q2 ($p < 0,01$).

Questão 12 (Q1) e questão 10 (Q2) – *Por que sim?*

1. *Porque acho que ele tem o direito de saber de tudo o que fala dele.*
2. *Porque acho que essa informação é importante para ele planejar seu futuro.*

A grande maioria dos progenitores (73,15% no primeiro questionário e 90% no segundo) justificou a resposta afirmativa, quanto a informar o filho sobre o traço falciforme, com a necessidade de planejamento familiar futuro (Tabela 25).

TABELA 25 - JUSTIFICATIVA PARA INFORMAR O FILHO SOBRE O TRAÇO FALCIFORME NO FUTURO

	1° QUESTIONÁRIO			2° QUESTIONÁRIO		
	Total	Pais	Mães	Total	Pais	Mães
1	38 (25,85%)	14 (22,58%)	24 (28,24%)	10 (8,40%)	3 (6,12%)	7 (10%)
2	109 (74,15%)	48 (77,42%)	61 (71,76%)	109 (91,60%)	46 (93,88%)	63 (90%)
Total	147	62	85	119	49	70

NOTA: Dois progenitores não responderam no primeiro questionário; dois progenitores não responderam no segundo questionário. A soma das colunas corresponde a 100%.

Questão 13 (Q1) e questão 11 (Q2) – *Por que não?*

1. *Porque acho que vou me esquecer, porque é preciso esperar muito tempo até ele crescer.*

2. *Porque, como não é uma doença, ele não precisa saber.*
3. *Porque acho que ele não vai alterar seu plano de vida, como casar e ter filhos, por saber que é portador do traço falciforme.*
4. *Porque acho que isso só vai servir para deixá-lo nervoso e complexado.*
5. *Porque ele vai achar que eu tenho culpa de ter transmitido essa alteração para ele.*

No primeiro questionário, apenas um pai respondeu que não, assinalando a resposta dois. Esse pai não foi reconvocado porque o exame da criança não confirmou o traço falciforme. No segundo questionário, dois pais responderam que não, assinalando as respostas dois e três. Os dois pais eram homozigotos AA.

Questão 28 (Q1) e questão 31 (Q2) – *Seu filho tem o traço falciforme. Quando ele crescer, você vai orientá-lo:*

- 1 – *a não casar com alguém que também tenha o traço falciforme.*
- 2 – *a fazer o exame do (a) noivo (a) antes de se casarem.*
- 3 – *a fazer o exame do (a) esposo (a) depois de se casarem.*
- 4 – *a não ter filhos de jeito nenhum.*
- 5 – *a fazer exame do pezinho quando o bebê nascer.*

No primeiro questionário, a maioria dos progenitores respondeu que orientará os filhos a realizarem o teste do pezinho em seus descendentes (44,59%), mas, no segundo questionário, a alternativa mais assinalada foi a 2 (realizar o exame antes do casamento) (Tabela 26).

TABELA 26 - RESPOSTAS DOS PROGENITORES SOBRE COMO ORIENTARÃO OS FILHOS NO FUTURO

RESPOSTAS	1º QUESTIONÁRIO			2º QUESTIONÁRIO		
	Total	Pais	Mães	Total	Pais	Mães
1	10 (6,76%)	3	7	4 (3,33%)	2	2
2	58 (39,19%)	24	34	68 (56,67%)	32	36
3	14 (9,46%)	8	6	10 (8,33%)	5	5
4	0	0	0	1 (0,83%)	0	1
5	66 (44,59%)	28	38	37 (30,84%)	11	26
TOTAL	148 (100%)	63	85	120 (100%)	50	70

NOTA: Um progenitor não respondeu à questão no primeiro questionário e outro progenitor não respondeu no segundo questionário.

Vinte e três progenitores no primeiro questionário e 22 no segundo assinalaram ainda uma segunda resposta, sendo que a alternativa 5 (teste do pezinho) foi a mais escolhida (Tabela 27).

TABELA 27 - RESPOSTAS DOS PROGENITORES SOBRE COMO ORIENTARÃO OS FILHOS NO FUTURO (SEGUNDA E TERCEIRA OPÇÕES)

RESPOSTAS	1º QUESTIONÁRIO		2º QUESTIONÁRIO	
	2ª Opção	3ª Opção	2ª Opção	3ª Opção
1	2 (1,35%)	0	1 (0,83%)	2 (1,67%)
2	6 (4,05%)	0	2 (1,67%)	0
3	2 (1,35%)	1 (0,67%)	2 (1,67%)	0
4	2 (1,35%)	0	0	0
5	11 (7,43%)	0	17 (14,17%)	0
TOTAL	23	1	22	2

Questão 21 (Q2) – *Depois da consulta você contou para alguém sobre o traço falciforme?*

Cento e doze progenitores (92,56%) contaram para alguém sobre o resultado do exame, 104 para parentes, 48 para amigos, 38 para colegas de trabalho e 31 para

vizinhos. Seis responderam que não e, destes, dois eram portadores do traço falciforme. Três progenitores não responderam a essa questão. A questão 22 (Q2) perguntou o que as pessoas disseram e as respostas estão no Anexo 3.

Questão 23 (Q2) – Depois que souberam do resultado as pessoas mudaram de atitude com relação a você?

Apenas três progenitores responderam que sim e 111 responderam que não. O casal de progenitores 50 e 51 respondeu que estava tendo problemas em deixar a filha na creche porque, mesmo tendo explicado que a criança não é doente, a diretora insistia em tratá-la como tal.

Questão 24 (Q2) – Sua vida mudou após descobrir que seu filho tem o traço falciforme?

Cem progenitores responderam que não e 19 responderam afirmativamente. Destes, 17 relataram aspectos positivos, um relatou aspecto negativo e um não especificou. As respostas descritivas encontram-se no Anexo 3.

Questão 25 (Q2) – Você acha que a consulta para esclarecimento sobre o traço falciforme é necessária ou você acha que não precisava (só a carta e a cartilha já são suficientes)?

1 – Acho que precisava da consulta, porque _____.

2 – *Acho que não precisava da consulta, porque* _____.

Dos 121 pais, apenas cinco (4,13%) responderam que não precisava da consulta ($p < 0,01$), que a cartilha explicativa tinha sido suficiente para a compreensão. As respostas discursivas encontram-se no anexo 3. A Tabela 28 relaciona estes progenitores com o grau de entendimento sobre o traço falciforme.

TABELA 28 – AVALIAÇÃO DO GRAU DE ACERTOS NAS QUESTÕES QUE VERIFICAM O ENTENDIMENTO DOS PROGENITORES QUE AFIRMARAM NÃO HAVER NECESSIDADE DA CONSULTA PARA ACONSELHAMENTO GENÉTICO

	QUESTÃO 3	QUESTÃO 17	QUESTÃO 18	QUESTÃO 19	QUESTÃO 20
Pai 2	Correta	Incorreta	Correta	Correta	Incorreta
Mãe 75	Correta	Correta	Correta	Correta	Correta
Mãe 112	Correta	Correta	Correta	Correta	Correta
Pai 126	Correta	Correta	Correta	Correta	Correta
Mãe 127	Correta	Correta	Correta	Não respondeu	Correta

NOTA: As questões 17, 18, 19 e 20 foram realizadas apenas no segundo questionário.

5 DISCUSSÃO

5.1 PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL PARA HEMOGLOBINOPATIAS NO ESTADO DO PARANÁ

De agosto a dezembro de 2000, quando a FEPE iniciou o programa piloto de triagem neonatal para hemoglobinopatias no Estado do Paraná, foram realizados 7.956 exames e encontradas 140 crianças portadoras heterozigotas para as hemoglobinas variantes S, C ou D, não havendo nenhuma homozigota.

Após a repetição dos exames e confirmação diagnóstica (em 134 casos), a frequência de hemoglobinas variantes encontrada foi de 1,68%, sendo 1,26% AS, 0,36% AC, 0,05% AD e 0,01% de uma variante indeterminada que pode ser uma variante da gama globina, com mobilidade eletroforética semelhante à da Hb G, na focalização isoeletrica.

Para sete crianças, inicialmente triadas como heterozigotas para hemoglobinopatias, o resultado não foi confirmado e o diagnóstico definitivo foi de Hb AA em seis e Hb G em uma.

No Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de março a agosto de 1998, foram detectadas 5.660 crianças portadoras das Hb S, C e D, em exames de focalização isoeletrica. Após seis meses, os exames de confirmação realizados em 4.635 crianças foram discordantes em 27 casos. Os autores justificam os resultados falso-positivos pela introdução recente do método na rotina do laboratório, resultando na interpretação inadequada dos resultados

(PAIXÃO *et al.*, 2000 - comunicação pessoal). O mesmo pode ter ocorrido no presente trabalho.

No programa de triagem neonatal para hemoglobinopatias do Estado norte-americano do Colorado, num período de dez anos (1979 a 1988), foram triadas pelo método de eletroforese em acetato e citrato de ágar-gel, 528.711 recém-nascidos, sendo diagnosticadas 47 crianças com anemia falciforme e 27 com outras hemoglobinopatias. A triagem inicial falhou em detectar a anemia falciforme em quatro crianças, mas o diagnóstico de três delas foi realizado no exame de rotina para a confirmação das crianças com diagnóstico de traço falciforme e a outra foi diagnosticada por apresentar um episódio de seqüestro esplênico. Nesse período de dez anos, não houve mortes por anemia falciforme. A triagem detectou 3.779 crianças com algum traço hemoglobínico variante (1:140) e o exame de confirmação foi realizado em 53%, confirmando o diagnóstico de traço falciforme em 96,2% e traço da Hb C em 97,5%. Exames suspeitos que não eram compatíveis com Hb S nem com Hb C, na eletroforese em pH alcalino e ácido, foram caracterizados como não identificáveis. Na repetição, 52,8% eram normais, 23,9% Hb AD ou AG, 13,2% Hb AE e os 10,1% restantes Hb AS ou AC. Os autores procuraram esclarecer as razões para os erros diagnósticos, sugerindo que o método usado não seja tão bom, quando se usa sangue coletado em papel filtro, como quando se coleta com capilar ou em frasco heparinizado. O uso do papel filtro pode causar alguns falsos negativos por produzir artefatos, talvez pela deterioração das amostras durante o envio ao laboratório, transfusão sanguínea prévia, erro humano e, por fim, erro de identificação da amostra. Atualmente, os exames são realizados por focalização isoeétrica e a coleta de sangue em papel filtro fornece um hemolisado

satisfatório para essa técnica, além disso, a definição das bandas de Hb é superior à obtida pelo método de eletroforese em gel de acetato e citrato de ágar (GITHENS *et al.*, 1990).

Em nossa revisão de literatura, encontramos alguns artigos sobre a frequência do traço falciforme realizados na cidade de Curitiba. O mais antigo data de 1958, tendo sido realizado por COSTA, PASQUINI, FURTADO e MOTA, numa amostra de 145 indivíduos classificados como mulatos. Esses autores encontraram uma frequência da Hb S de $4,1\% \pm 1,6\%$.

Em 1978, estudando também indivíduos negróides, CULPI encontrou uma frequência de $3,54\% \pm 0,87\%$, na amostra como um todo, e de $3,03\% \pm 0,94\%$ entre os classificados como mulatos claros e médios. A proporção de indivíduos analisados era de 5 mulatos claros : 2 mulatos médios: 2 mulatos escuros : 1 negro.

PETZL, PRIMO-PARMO e CHAUTARD-FREIRE-MAIA, em 1979, analisando exames de 1.485 crianças em idade escolar, em Curitiba, encontraram uma frequência de $2,01\% \pm 0,40\%$ da Hb S entre os 1.241 indivíduos classificados como negróides (24 Hb AS e uma Hb SS), não se detectando a Hb S entre os indivíduos caucasóides (244 crianças). Dividindo em pequenas amostras, a proporção era de 24 mulatos claros: 9 mulatos médios: 3 mulatos escuros : 1 negro, sendo que 12 dos indivíduos portadores do traço falciforme estavam no grupo de mulatos claros, 8 no de mulatos médios e 4 no grupo de mulatos escuros e negros.

Em estudo mais recente, realizado por DONIN, em 1982, analisando uma amostra de 320 indivíduos, foram encontrados dez portadores do traço falciforme,

representando 3,15% da amostra como um todo, 1,5% entre brancos e 5,4% nos mulatos.

Em nosso estudo, a frequência do traço falciforme encontrada na amostra como um todo (7.956 crianças) foi de 1,26%. Classificando as 83 crianças portadoras do traço falciforme conforme a cor da pele, encontramos uma proporção de 51 brancas, 27 mulatas claras, 3 mulatas médias e 2 mestiças de orientais. Entre os 70 progenitores portadores do traço falciforme, 35 brancos, 23 mulatos claros, 8 mulatos médios, 2 mulatos escuros e 1 negro, além de 1 mãe mestiça de orientais. O maior número de indivíduos portadores do traço falciforme encontra-se entre os classificados como brancos (61,45% das crianças e 50% dos progenitores) e mulatos claros (32,53% das crianças e 32,85% dos progenitores).

Não existem estudos anteriores a este sobre a frequência das hemoglobinopatias em RN no Paraná, para uma comparação histórica.

O primeiro Estado brasileiro a iniciar um programa de triagem neonatal para hemoglobinopatias foi Minas Gerais, em 1998. Desde a implantação do programa, em março de 1998, até março de 2001, foram triados 36.959 RN de 18 municípios da Diretoria Regional de Saúde de Uberlândia, encontrando-se uma frequência de 0,04% de portadores de anemia falciforme, 0,005% de Hb C/talassemia, 2,7% de traço falciforme e 0,8% de outro tipo de traço (MELO *et al.*, 2001).

Em São José do Rio Preto, Estado de São Paulo, de abril de 1998 a novembro de 1999, foram analisadas 1.478 amostras de sangue de RN, encontrando-se 3,32% (49) de Hb S e 0,61% (nove) de Hb C, entretanto, o autor não especifica quantos RN

foram diagnosticados com o traço falciforme e quantos com anemia falciforme (SIQUEIRA, 2000).

Em Campinas e Região Metropolitana, no programa de triagem neonatal para anemia falciforme, encontrou-se uma incidência de Hb SS de 1:12.226 nascidos vivos, Hb SC de 1:14.676 e Hb AS de 1:40 (2,5%) nascidos vivos (GABETTA *et al.*, 2001).

Na Bahia, no programa de triagem neonatal da APAE (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais) de Salvador, entre julho e agosto de 2000, foram realizados 11.956 exames, com uma frequência de 7,01% de hemoglobinas variantes, sendo 4,2% AS, 2,48% AC, 0,08% AD, 0,04% AE, 0,06% SS, 0,07% SC, 0,03% CC e 0,03% de outras hemoglobinas não identificadas (PRATES *et al.*, 2001).

Entre fevereiro e junho de 2000, em Salvador (BA), em 600 exames de RN, encontrou-se 5,6% Hb AS, 3,2% AC e 0,3% CC, não sendo encontradas crianças com Hb SS na amostra. O fato de não terem encontrado homocigotos na amostra estudada, provavelmente, se deve ao pequeno número de exames realizados (ADORNO *et al.*, 2001).

A não detecção de homocigotos na presente amostra pode ser justificada pelo tamanho da mesma. Além disso, a composição étnica da população paranaense, caracterizada por uma colonização mais recente, principalmente alemã, italiana e eslava, pode ser uma justificativa para a menor frequência de casos de hemoglobinas variantes neste estudo. Associe-se, a este, o fato de que 3.560 exames procederam de Curitiba e Região Metropolitana, onde o número de descendentes de alemães, italianos e eslavos é maior (BRAUN-PRADO *et al.*, 2000).

Citando o historiador paranaense RUY WACHOWICZ (1967):

“A presença, em território paranaense, de grupos étnicos tão numerosos e das mais diversas procedências, dá ao Estado uma característica toda especial, qual seja, a de ser o Paraná o maior *laboratório étnico* do Brasil e quiçá do mundo, procurando esses grupos integrar-se no ambiente brasileiro, uns mais, outros menos, todos porém dando sua colaboração para transformar o Paraná no território onde se faz a maior experiência étnica de que o mundo tem notícia”.

Segundo BRAUN-PRADO e colaboradores, 2000, 81,7% da população de Curitiba e região metropolitana é classificada como branca, 15,7% como mulata, 1,7% como negra e 0,9% ameríndia e oriental. Esses pesquisadores, estudando polimorfismos de genes do HLA na população paranaense, encontraram um grau de contribuição racial negra no grupo classificado como branco de $2,5 \pm 3,1\%$ e contribuição racial europeia no grupo de indivíduos classificados como negros de $24,8 \pm 9,5\%$.

No presente estudo, as crianças portadoras do traço falciforme foram classificadas, de acordo com a cor da pele, em indivíduos brancos, mulatos, negros e mestiços de orientais (amarelo com branco ou negro). Nesses indivíduos, foram encontrados 51 brancos (61,45%), 30 mulatos (36,14%) e dois mestiços de orientais (2,41%).

Em 1985, SALZANO relatou que 45% dos brasileiros apresentam algum grau de miscigenação negróide e que, destes, 5 a 6% (classificados como negros ou mulatos) são heterozigotos para a Hb S.

A frequência das hemoglobinopatias observadas numa população varia conforme os grupos raciais que originalmente colonizaram a região analisada. Na

população brasileira, os genes para as hemoglobinas S e C foram introduzidos através dos escravos de origem africana, enquanto que os genes para as talassemias, através dos colonizadores e migrantes de origem mediterrânea. Pela grande miscigenação ocorrida no Brasil, esses genes não são mais restritos a determinada raça, sendo, deste modo, observados tanto em negróides como em caucasóides (SALZANO e FREIRE-MAIA, 1967; TAVARES-NETO *et al.*, 1986; ROSSI-FERREIRA e MOREIRA; 1989).

As freqüências do traço falciforme entre os indivíduos negróides de Londrina e Paranavaí (0,77 e 2,15% respectivamente) e Hb AC (0,15 e 0,27% respectivamente), encontradas pelo professor NAOUM e colaboradores, em 1987, correspondem às freqüências encontradas em nosso estudo. Embora não tão freqüentes em nossa região, em alguns Estados brasileiros, como a Bahia, as hemoglobinopatias atingem freqüências semelhantes às encontradas na África. No estudo de NAOUM e colaboradores, em 1987, em cada 35 indivíduos analisados, um era portador de uma hemoglobinopatia, o que torna evidente a importância que as hemoglobinas anormais têm para a saúde pública da população brasileira.

A identificação da anemia falciforme e outras hemoglobinopatias no período neonatal, antes da instalação dos sintomas e complicações potencialmente fatais, diminui a morbidade e a mortalidade (VICHINSKY *et al.*, 1988; GITHENS *et al.*, 1990; PETERS *et al.*, 1996; SHAFER *et al.*, 1996; CRONIN *et al.*, 1998). Este é o principal objetivo da triagem neonatal, entretanto para a instalação de programas de triagem há que se pesar custos e benefícios.

Com a publicação do estudo sobre o uso profilático da penicilina, por GASTON, em 1986, a importância do diagnóstico precoce da anemia falciforme tornou-se incontestável (CONSENSUS CONFERENCE, 1987; VICHINSKY *et al.*, 1988; SPRINKLE, HYNES e KONRAD, 1994; LEE, DAVIES e DEZATEUX, 2001). Desde então, muitos estudos foram delineados com o intuito de verificar o custo e a efetividade dos programas de triagem. O primeiro questionamento se faz a respeito do tipo de programa: (1) triagem neonatal não universal ou seletiva, (2) triagem neonatal universal e (3) realização do exame durante a primeira evidência de doença crônica ou aguda.

Recomenda-se a realização de triagem *universal* para hemoglobinopatias em áreas onde a proporção de indivíduos provenientes de minorias étnicas, como a negra, seja maior do que 15% ou quando há mais de cinco casos de anemia falciforme para cada 10.000 nascimentos ou 15 casos de traço falciforme para cada 1.000 nascimentos (LANE e ECKMAN, 1992; BLYTHE, 2000; STREETLY, 2000).

Estudos americanos, como o realizado por TSEVAT e colaboradores, 1991, com o intuito de averiguar a efetividade de programas de triagem universais e seletivos, consideraram injustificável a triagem universal em populações nas quais o gene da Hb S é raro, ou seja, em populações não negras onde o grau de mistura racial é baixo, tendo estimado a frequência de heterozigotos nessa população de 1:100.000. Por outro lado, a triagem seletiva, realizada após a classificação racial dos indivíduos, pode deixar de diagnosticar portadores da doença. Nos Estados americanos onde se realiza a triagem seletiva para hemoglobinopatias, 20 a 30% das crianças escapam de ser triadas (GITHENS *et al.*, 1990; LANE e ECKMAN, 1992; CRONIN *et*

al., 1998; PANEPINTO *et al.* 2000; STREETLY, 2000). No Estado do Colorado, num período de dez anos, entre os 1.099 recém-nascidos portadores do traço falciforme, 12,9% eram brancos (GITHENS *et al.*, 1990).

O objetivo da triagem seletiva é a redução do custo, por não triar crianças de baixo risco (como se faz nos países do norte da Europa), mas sempre haverá o risco de não triar algumas crianças portadoras da doença (PANEPINTO *et al.*, 2000).

O custo-benefício da triagem neonatal pode ser avaliado de duas formas: uma delas considera o benefício de se evitar a mortalidade da criança portadora de anemia falciforme por infecção por germes encapsulados, ao fazer o diagnóstico, orientando-se a família a iniciar penicilina profilática, reduzindo o risco de doenças graves mas não fatais, melhorando o controle da dor e diminuindo o estresse psicológico e as internações desnecessárias; a outra considera o custo dos exames dispendidos, também, em crianças portadoras de Hb AA, crianças portadoras do traço falciforme, traço talassêmico e outras hemoglobinas variantes que não causam sintomatologia, o tempo e dinheiro dispendido em serviços médicos, de assistência social e aconselhamento.

GRIFFITHS e colaboradores, 1988, sugerem que, para avaliar um programa de triagem neonatal, é importante considerar alguns critérios ditados por WHITBY:

a) A doença a ser triada está bem estabelecida? A anemia falciforme e outras hemoglobinopatias como SC e S β talassemia estão.

b) Qual a população a ser triada? Há evidências que a triagem seletiva deixa de diagnosticar algumas crianças afetadas, então, sugerem que se realize a triagem universal em áreas onde a incidência da anemia falciforme é alta.

c) Qual a incidência da doença? A incidência da anemia falciforme (1:951) é maior do que a da fenilcetonúria (1:22.474), da galactosemia (1:74.163) e do hipotireoidismo congênito (1:3.849) (VICHINSKY *et al.*, 1988).

d) Há um tratamento aceitável para a doença e um serviço médico capaz de fornecer o acompanhamento dos casos diagnosticados? As crianças diagnosticadas devem ser atendidas em um serviço especializado que possa fornecer, também, investigação da família e aconselhamento genético.

e) Houve mudanças favoráveis na história natural da doença, após a implantação da triagem neonatal? Os resultados do estudo cooperativo da anemia falciforme, (1978 a 1988) na Califórnia, sugerem que a detecção da doença no período neonatal, seguida da orientação e educação dos pais e do acompanhamento médico da criança reduz a morbidade e a mortalidade (VICHINSKY *et al.*, 1988). A instituição de penicilina profilática diminui a mortalidade por germes encapsulados (GASTON *et al.*, 1986; JOINER, 2000).

f) Qual o custo-benefício? O custo de se adicionar um programa de triagem neonatal à rotina de outros programas de triagem pré-existentes é menor. O custo benefício do programa pode ser avaliado pela redução do número de internações, mas, embora haja diminuição da mortalidade, não diminui as intercorrências (VICHINSKY *et al.*, 1988).

g) O que deverá ser feito com os achados que não são nem claramente normais nem obviamente anormais, como é o caso dos heterozigotos? Aconselhamento genético deve ser fornecido para todos e há implicações quanto à possibilidade de fornecer diagnóstico pré-natal.

Relatos de programas de triagem têm indicado que a triagem neonatal sem o seguimento médico adequado, que inclui a educação dos pais e o aconselhamento, é de validade questionável (GROVER *et al.*, 1983; VICHINSKY *et al.*, 1988)

A frequência encontrada do traço falciforme no programa piloto de triagem neonatal no Estado do Paraná, a proporção de indivíduos negróides encontrada na amostra (17,4%), a possibilidade de realizar os exames com a mesma amostra de sangue coletada para os exames da triagem do hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria e deficiência de biotinidase e a oportunidade de triar todas as crianças, uma vez que o exame é coletado quando elas ainda estão na maternidade, torna a triagem para hemoglobinopatias um procedimento desejável.

A detecção de portadores do traço falciforme ou de outras hemoglobinas variantes é uma consequência da triagem para hemoglobinopatias que proporciona a oportunidade de realizar o exame nos familiares, além de poder detectar indivíduos assintomáticos ou casais com traços hemoglobínicos, que podem gerar crianças doentes em futuras gerações (GITHENS *et al.*, 1990).

Todos os progenitores (211) das 140 crianças heterozigotas para as hemoglobinas variantes, que compareceram à consulta, realizaram o exame para pesquisa da hemoglobinopatia. A pesquisa foi também realizada em 25 irmãos, sendo encontrados nove portadores do traço falciforme e um portador do traço da Hb C. De todas as famílias em que compareceram pai e mãe (90), foram detectados dois casais de risco, um para Hb S e outro para Hb C, este constituído por primos em primeiro grau. A progenitora do casal de risco para Hb C estava grávida e, antes que o estudo fosse concluído, o bebê nasceu e é portador do traço da Hb C, como os pais e o irmão.

Assim como em nosso estudo, as crianças portadoras de traços hemoglobínicos detectadas no programa de triagem neonatal do Colorado foram reconvocadas para repetição do exame e aconselhamento genético por carta, telefone e visita domiciliar quando necessário, entretanto, nenhum progenitor portador de hemoglobinopatia não diagnosticada previamente foi detectado e apenas 40 casais de risco foram encontrados.

O autor justifica este baixo rendimento com os seguintes argumentos: a) apenas 52,8% dos exames foram repetidos por ele; b) um número desconhecido foi repetido e aconselhado por médicos particulares, mas os relatos destes ao serviço do governo foram mínimos; c) em muitos casos, os progenitores não puderam comparecer ou se negaram a realizar o exame. Dessa forma, o seguimento de crianças com o traço falciforme é um procedimento dispendioso e, muitas vezes, frustrante para se identificar e orientar casais de risco para hemoglobinopatias. Todavia, outro objetivo do programa é a educação das famílias que, assim, poderão distinguir a doença do traço falciforme (GITHENS *et al.*, 1990).

Sabemos que é muito difícil, senão impossível, reconvocar e repetir os exames para confirmação diagnóstica de todas as crianças triadas, pelos problemas acima citados, mas a oportunidade de diagnosticar um homocigoto e orientar a família, assim como orientar os portadores de traços hemoglobínicos que aceitarem o convite, torna o método gratificante.

5.2 PROGRAMA DE CONSULTA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA OS PROGENITORES DAS CRIANÇAS PORTADORAS DO TRAÇO FALCIFORME

Desde a implantação do programa piloto de triagem neonatal para hemoglobinopatias no Estado do Paraná, em agosto de 2000, a coordenação do programa se preocupou em organizar um projeto paralelo para a realização de consultas de esclarecimento e aconselhamento genético para os pais das crianças com diagnóstico de hemoglobinopatia em heterozigose.

Embora o principal objetivo da triagem seja o diagnóstico dos homozigotos, o diagnóstico dos heterozigotos permite pesquisar a hemoglobinopatia nos familiares das crianças triadas e realizar a orientação e o aconselhamento genético, possibilitando aos indivíduos a chance de tomarem decisões futuras a respeito da procriação, além de divulgar a doença na comunidade.

Dentre as 104 crianças com exame de triagem compatível com o traço falciforme, quatro não foram localizadas para a consulta e confirmação diagnóstica, por mudança de endereço. Das 100 famílias restantes, 12 não compareceram à consulta (nove porque foram ao médico particular e três não apresentaram justificativa). Setenta e nove famílias foram atendidas no Ambulatório de Hematologia e Oncologia Pediátrica do HC – UFPR, em Curitiba, e nove no Pronto Atendimento Infantil, em Londrina. No momento da realização da consulta, para preenchimento do segundo questionário, as famílias de Foz do Iguaçu e região também puderam ser atendidas na cidade de Foz, facilitando o procedimento aos participantes.

Das 88 famílias que compareceram à consulta, 22 (25%) responderam ao convite através da carta e 66 (75%) precisaram ser reconvocadas por telefone. Entre as 66 famílias convocadas por telefone, 26 não haviam recebido a carta (nove por mudança de endereço, seis porque o correio não chega até sua casa, oito por erro na transcrição do endereço e duas porque vizinho e familiar extraviaram a correspondência). Apesar dos repetidos esforços da FEPE em conscientizar a equipe de enfermagem que preenche as fichas onde são coletados os exames, ainda há dificuldades em se localizar as mães. Um dos fatores que podem estar contribuindo para isto é o baixo nível sócio-econômico da população, responsável tanto pela informação inadequada do endereço quanto pelas mudanças constantes de domicílio.

Num estudo realizado por NAOUM e colaboradores, em 1985, de 266 indivíduos portadores de hemoglobinopatias convocados para uma reunião de esclarecimento (não especifica se por carta como em nosso estudo), 61% compareceram à reunião. Em 1995, PAIVA E SILVA realizou um estudo semelhante com doadores de sangue, convidando 92 doadores através de uma carta para receberem orientação genética gratuita e individualizada e 72% aceitaram o convite (PAIVA E SILVA, 1995; PAIVA E SILVA, 1996).

Em nosso estudo, vinte e nove (32,95%) famílias foram ao médico particular ou à unidade de saúde antes de comparecerem à consulta de aconselhamento genético. Vinte e três foram atendidas pelo pediatra e seis pela equipe de enfermagem. Quanto à orientação recebida, cinco famílias ouviram que o traço falciforme não era nada e que não precisava procurar o especialista, três foram informadas que o bebê tinha anemia e precisava procurar o especialista para fazer tratamento. Apenas uma família recebeu a

orientação para procurar o médico, pelo risco dos progenitores também serem portadores heterozigotos e terem filhos homozigotos afetados. Em quatro casos foi efetuado o teste do pezinho na unidade de saúde, em um, eletroforese e prova de falcização do bebê e em dois casos repetiu-se o exame do pezinho, coletando também TSH de sangue periférico.

Embora se deseje que todas as famílias sejam orientadas e que recebam as informações do especialista, a realidade não permite essa utopia. Há problemas sociais que impedem até mesmo o comparecimento de crianças da própria cidade à consulta, quanto mais das outras cidades do Estado. A preparação de médicos generalistas e pediatras e mesmo da equipe de enfermagem que atende nas unidades de saúde é fundamental para que as famílias sejam corretamente orientadas

Quarenta famílias (45,45% das 88 famílias), embora tenham recebido a carta-convite, só compareceram à consulta após reconvocação. Os principais motivos mencionados foram: esquecimento (12), consulta ao médico particular ou à unidade de saúde (10), problemas financeiros (5), falta de compreensão (5), medo de se tratar de uma doença grave (2) e outros motivos (6). Além disso, 101 progenitores (67,79%) acertaram a questão sobre entendimento do que é o traço falciforme no primeiro questionário. A compreensão da informação contida na carta, de que o traço falciforme não é doença, pode ter contribuído para o desinteresse em relação à convocação.

5.2.1 Características dos progenitores

Em programas de triagem e orientação genética, as características sócio-econômicas podem influenciar no tempo que decorre da convocação até o comparecimento para a consulta, visto que repercutem em dificuldades para o transporte até o local, na compreensão do convite e na necessidade de esclarecimentos. Em vista disso, é fundamental o papel dos profissionais de saúde que fazem o primeiro contato com as famílias, como enfermagem e médicos de unidades de saúde enfatizando a importância da consulta genética. O trabalho junto às famílias e junto à comunidade pode melhorar o acesso às consultas das famílias menos favorecidas economicamente.

5.2.2 Características étnico-raciais

Entre os progenitores com o traço falciforme, 50% foram classificados como brancos e, entre as crianças, 61,45%.

A preocupação em se classificar os indivíduos conforme as características étnico-raciais surgiu da observação de que, ainda hoje, muitos acreditam que a Hb S seja exclusiva da raça negra.

Procurou-se inquirir dos progenitores a origem étnica dos avós e bisavós, entretanto, respostas como bugres, mineiros, baianos, dificultaram a classificação. O tempo decorrido desde a colonização e a crescente miscigenação, ocorrida desde essa época, possibilitou o surgimento de um povo que já pode se dizer brasileiro.

Existem classificações que se baseiam na cor da pele e características faciais (GERRISH, 2000), na nacionalidade e localização geográfica (GERRISH, 2000), na análise dos sobrenomes (COLDMAN, BRAUN e GALLAGHER, 1988) ou em estudos de polimorfismos genéticos (SALZANO, 1986; BRAUN-PRADO *et al.*, 2000; PROBST *et al.*, 2000). A primeira classificação, embora seja a mais utilizada pela praticidade, é subjetiva e permite muitos erros por depender do julgamento do indivíduo que a está aplicando. Muitos programas de triagem neonatal para hemoglobinopatias, como os realizados na Inglaterra e em alguns Estados dos EUA, são seletivos, direcionados principalmente para a população descendente de africanos. A seleção se baseia na cor da pele e no relato dos pais quanto à sua origem étnica e é realizada pela equipe de enfermagem. Muitas crianças deixam de ser beneficiadas porque o método permite muitos erros de classificação. Numa análise de quatro anos (1990 a 1994) de triagem seletiva, realizada na Califórnia, o programa de triagem deixou de diagnosticar 58 crianças brancas com anemia falciforme e 6.921 crianças brancas portadoras do traço falciforme. Atualmente, o programa é universal, ou seja, todas as crianças são submetidas ao exame (SHAFER *et al.*, 1996).

No presente estudo, para os indivíduos de pele branca, não houve a insistência em se saber se possuíam antepassados negros, já que essa questão poderia despertar conotações racistas, pelo cuidado para não levarmos os participantes a se sentirem discriminados, a informação de que a Hb S é mais prevalente na população negra só foi trazida à discussão quando os aconselhados a mencionavam.

Embora se diga que o Brasil é um país sem preconceitos, sabe-se que ele existe. Se isso não fosse verdadeiro, não haveria participantes do Movimento Negro

Brasileiro (CONEN – Coordenação Nacional de Entidades Negras, ENZP – Escritório Nacional Zumbi dos Palmares, GELEDÉS Instituto da Mulher Negra, entre outros) na III Conferência Mundial contra o racismo, promovida pela ONU, na África do Sul, em 31 de agosto deste ano; não haveria tantos *sites* na *internet* de grupos brasileiros contra o racismo (Web Zumbi-ONGs da Bahia; Questões de Gênero:Mulheres Negras; CEAP – Centro de Articulação das Populações Marginalizadas – Rio de Janeiro; Congada: Convite à Cidadania), não haveria leis que coibem o preconceito (Lei Afonso Arinos, lei número 1.390/51; lei número 7.437 de 1985 e o artigo 5º, inciso XLII, da Constituição de 1988, que passou a considerar a prática do racismo como crime inafiançável e imprescritível) e, principalmente, não haveria tão poucos rostos negros nas revistas e nos jornais brasileiros, nos ministérios e altos cargos das empresas (MALUF, 2001; MOVIMENTO NEGRO BRASILEIRO, 2001).

Os conceitos de raça e etnia se confundem. Na maioria das sociedades humanas, a palavra raça evoca classificações de ordem física utilizadas para marcar diferenças de ordem social. Seu significado biológico é deformado por concepções errôneas acerca da hereditariedade. Essas concepções errôneas levam à crença subjetiva da inferioridade biológica e cultural de certas raças, desqualificando aquelas consideradas inferiores. Assim, características raciais tornam-se símbolos de uma condição social inferior, como a cor da pele e o sangue (SEYFERTH, 1986).

Segundo o geneticista THEODOSIUS DOBZHANSKY raças são “populações de uma mesma espécie que habitam territórios diferentes e que diferem em seus conjuntos gênicos, na incidência de alguns genes ou outras variantes genéticas”. SALZANO, em 1986, salienta a ocorrência de populações com características idênticas

em territórios diferentes e explica que o processo de raciação ocorreu a partir do isolamento geográfico na espécie humana. Propõe-se, então, a palavra etnia que, no dicionário, quer dizer: grupo biológica e culturalmente homogêneo (FERREIRA *et al.*, 1975).

O governo dos EUA convocou a população para a realização do Censo 2000, em que cada indivíduo deveria informar sobre sua origem racial e étnica. Anteriormente, aceitavam cinco categorias raciais: índios americanos ou nativos do Alaska, asiáticos, negros ou afro-americanos, nativos havaianos ou de outra ilha do Pacífico e brancos. Quanto à etnia, ou seja, se são de origem latina (hispânica), cada indivíduo só pode definir se é latino ou não. Entretanto, a miscigenação da população não permite mais que as pessoas sejam assim classificadas e, pela primeira vez, cada pessoa pode assinalar várias raças ao mesmo tempo.

Em 1987, a Associação Americana de Antropologistas sugeriu ao governo americano que utilizasse a terminologia grupo étnico, ao invés de raça, porque o conceito de raça é cultural e social, sem justificativas científicas na biologia humana (NATURE GENETICS, 2000). Todavia, quando se conduz uma pesquisa médica, utiliza-se o termo raça por saber que determinadas doenças ou características biológicas são mais frequentes em determinados grupos. Quando se diz anemia falciforme não há como não pensar na raça negra, mesmo sabendo que a Hb S também é prevalente em árabes, italianos, gregos e indianos.

O povo brasileiro surgiu da mistura de três raças: brancos, negros e índios. Essa mistura criou uma outra raça, os mestiços ou mulatos, a raça brasileira.

O problema da palavra raça é o citado por SEYFERTH, de que características raciais adquirem simbologia de uma condição social inferior. Isso ocorreu em especial com a raça negra porque os africanos chegaram ao Brasil na condição de escravos e, mesmo após a abolição da escravatura, até hoje suas conseqüências pesam sobre aqueles descendentes dos primeiros povos que aqui chegaram.

Os trabalhos científicos costumam agrupar os indivíduos em caucasóides, negróides e ameríndios ou asiáticos, além dos mestiços resultantes da mistura desses grupos. A cor da pele é o critério mais utilizado pela praticidade.

Em nosso estudo, 61,45% das crianças portadoras do traço falciforme foram classificadas como brancas, mesmo sendo filhas de pais mulatos. A importância desse achado é o fato de alertar os profissionais da área médica de que qualquer pessoa, independente da cor da pele, pode ser portadora do traço falciforme e mesmo de anemia falciforme (ROGERS *et al.*, 1989).

O gene da Hb S foi introduzido na população paranaense, constituída principalmente de descendentes de europeus e, por essa razão, a triagem neonatal deve ser universal, pelo risco de deixar de diagnosticar crianças de pele branca portadoras da anemia falciforme, uma vez que a classificação não se baseia em polimorfismos genéticos.

Os pesquisadores não podem prescindir do conceito de raça, por mais carregado de preconceitos que esteja. Devem utilizá-lo, sempre que necessário, e contribuir para a desmistificação dos conceitos errôneos que só favorecem o crescimento dos problemas relacionados à discriminação e ao racismo.

A desmistificação da Hb S só poderá ocorrer com a divulgação de informações no meio médico e, também, na comunidade como um todo.

5.3 ANÁLISE DOS QUESTIONÁRIOS

Dos 149 progenitores que responderam ao questionário, 57,05% no primeiro e 57,85%, no segundo, foram as mães. Esse dado evidencia que, na maior parte das vezes, é a mãe que assume um papel mais ativo no cuidado dos filhos, apesar do aumento da participação da mulher no mercado de trabalho nas últimas décadas. Por esse motivo, resultados mais rápidos do ponto de vista educacional poderão ser obtidos se os esforços iniciais forem concentrados na orientação das mães.

5.3.1 Questões relacionadas ao conhecimento prévio sobre anemia falciforme e traço falciforme

Embora considerada um problema em nível de saúde pública no Brasil, a anemia falciforme é uma doença desconhecida pela população e mesmo pelos profissionais de saúde (PAIVA E SILVA, RAMALHO e CASSORLA, 1993). Entre os 149 progenitores que responderam o questionário, somente seis (três casais) já tinham ouvido falar sobre traço falciforme, por possuírem alguém na família portador do traço. Dois progenitores eram portadores do traço falciforme e um casal ouviu falar sobre o traço falciforme pouco antes da convocação, por ter um sobrinho que foi triado pelo programa piloto da FEPE. Os dois progenitores que já tinham conhecimento de serem

portadores do traço, o descobriram durante a realização de hemograma de rotina em que foram evidenciadas hemácias em foice. Um deles, uma mãe, fazia uso de ácido fólico e relatou cansaço físico constante que a impedia de realizar trabalhos rotineiros e que o hematologista, equivocadamente, dissera ser por causa do traço falciforme. Além desses, um pai havia tomado conhecimento sobre o traço mediante um panfleto, sobre anemia falciforme, que recebera em uma unidade de saúde em outro Estado.

Das 88 famílias, 29 (32,95%) consultaram o médico particular ou o serviço público de saúde antes de comparecerem ao Ambulatório de Hematologia e Oncologia Pediátrica do HC – UFPR. Quando questionadas sobre a orientação recebida, cinco relataram ter ouvido que o traço falciforme não era nada e que não havia necessidade de comparecer à consulta, três que o bebê tinha anemia e precisava de tratamento. Quatorze famílias foram orientadas a procurar o especialista, conforme dizia a carta. O fato dos progenitores poderem, ambos, ser portadores do traço só foi lembrado por um profissional e, em seis casos, os pais ouviram que só haveria importância quando os bebês crescessem e fossem se casar.

Embora a amostra seja pequena, nela se constatou desconhecimento, o que preocupa pelo fato de que, quando o programa for instalado, muitos outros heterozigotos serão diagnosticados e necessitarão de orientação genética. Embora todos sejam convidados para uma consulta de orientação genética, muitos poderão deixar de comparecer ao receberem informações preliminares como as citadas.

Desde o início do programa piloto, seus organizadores se preocuparam com o fato de que os problemas ocorridos em décadas anteriores, nos Estados Unidos, pudessem se repetir. Nesses programas não se concedia orientação genética a todos os

indivíduos triados, a triagem era seletiva e houve grande confusão em relação à diferença entre o traço e a anemia falciforme (CULLITON, 1972). Para que fatos como esses não se repitam, um item primordial para que o programa de triagem para hemoglobinopatias se instale é a organização de um programa paralelo de orientação genética e de conscientização da classe médica e da comunidade. Com esse intuito, pretende-se criar material didático (panfletos, fitas de vídeo) e organizar palestras para a classe pediátrica e para as equipes de enfermagem que trabalham nas unidades de saúde em todo o Estado.

Em sua tese de doutoramento, PAIVA E SILVA, em 1995, comentando essa assertiva, relatou um trecho da manchete de um jornal brasileiro que já trazia informações errôneas, fazendo confusão entre traço e anemia falciforme (*“Anemia falciforme atinge crianças em Valinhos – Programa do ... detecta traços da doença em 24 crianças nascidas na cidade; em 25% dos casos a doença mata antes de chegar aos cinco anos”* – Correio Popular, Campinas, 16 de junho de 1993).

MARKEL e colaboradores, em 1992, citaram uma pesquisa realizada com 160 médicos norte-americanos, por KELLON e BUETLER, em 1974, na qual um em cada sete médicos acreditava que o traço falciforme é uma doença, um em cada cinco achavam que é muito difícil diferenciar o traço da anemia falciforme e um em cada dois desconheciam a existência de outras síndromes falciformes como a doença SC e a S/ β talassemia.

A palavra traço, na língua portuguesa, além de risco ou linha traçada, feição, aspecto, também significa vestígio, rastro, sinal. Quando se diz que alguém é portador do traço da Hb S, muitos entendem que possuem vestígios, rastros, sinais da anemia

falciforme. Para pessoas que não são da área médica (e mesmo para alguns médicos, como pudemos observar durante a realização desta pesquisa), é difícil compreender o significado de ser portador de uma característica, sem que ela denote doença.

Quanto mais se divulga o traço e a anemia falciforme, mais pessoas perceberão que não se trata de uma situação clínica rara, saberão a diferença entre a doença e o traço falciforme e, conseqüentemente, haverá cada vez menos problemas relacionados à estigmatização, preconceito e culpa.

Por não encontrarmos embasamento na literatura médica de que o traço falciforme, por si só, seja o responsável por complicações como morte súbita e crises esplênicas, entre outras, apenas os progenitores que compreendiam com facilidade a diferença entre o traço falciforme e a anemia falciforme receberam a informação de que em situações extremas, como grandes altitudes, hipóxia e exercícios extenuantes, poderiam ocorrer complicações.

Uma das mães que sabia ser portadora do traço falciforme, antes da realização do estudo, fazia uso de ácido fólico por orientação do médico hematologista. Sentia-se incapaz de exercer determinadas tarefas e pensava, a partir de informações do médico, que seu cansaço físico era decorrente do traço falciforme.

A transmissão de informações de que o traço falciforme possa estar relacionado a alguma morbidade ou mesmo fazer com que o indivíduo carregue consigo um cartão com o resultado do exame, sentindo-se obrigado a relatar aos médicos que é portador do traço falciforme, poderia resultar em conseqüências prejudiciais, como o exemplo citado anteriormente.

A despeito dos inúmeros relatos anedóticos relacionando o traço falciforme com situações clínicas associadas a morbidade e mortalidade, é preciso lembrar da possibilidade de que uma outra variante hemoglobínica poderia estar associada, não tendo sido detectada pelos métodos diagnósticos disponíveis (WITKOWSKA *et al.*, 1991).

Assim como nos indivíduos SS, os haplótipos do grupo de genes da β -globina e efeitos epistáticos também podem estar envolvidos. Por exemplo, os genes γ responsáveis pela síntese da Hb F estão muito próximos ao gene β e as várias expressões do gene γ podem modificar alguns aspectos clínicos das pessoas com anemia falciforme. A influência de outros genes normais sobre a expressão fenotípica de um gene anormal se denomina efeito epistático (NAGEL e RANNEY, 1990). A possibilidade de que a morbidade do traço falciforme possa estar relacionada a um efeito epistático deve ser lembrada, principalmente quando se observa que entre os relatos da literatura de portadores do traço falciforme que apresentaram crises esplênicas em altitudes, a maioria era de cor branca.

5.3.2 Questões relacionadas ao impacto do recebimento do resultado

Pouco se sabe a respeito da expectativa dos pacientes quanto a uma consulta de aconselhamento genético. MICHIE, MARTEAU e BOBROW realizaram um estudo, em 1997, em que entrevistaram 131 pacientes após uma consulta de aconselhamento genético. Relataram que, em 79% das vezes, os pacientes vêm à

consulta à procura de informações, em 63%, explicações, em 50%, tranquilização, em 50%, conselhos ou recomendações e em 30%, ajuda para tomar decisões. Quando os pacientes não sabem o que esperar da consulta, o grau de ansiedade torna-se muito maior.

Através da carta-convite, procurou-se esclarecer que o traço falciforme não é uma doença, usando uma linguagem simples e de fácil compreensão para que os progenitores se tranquilizassem. A cartilha foi enviada com a intenção de informá-los, facilitando, assim, a captação das informações, para que pudessem comparecer à consulta com algum grau de conhecimento do assunto e pudessem argumentar e formular questões.

A maioria dos progenitores respondeu que, ao receber a carta, sentiu preocupação em primeiro lugar (59,06%), o segundo sentimento foi o medo (16,48%). Separando-se por sexo, conforme a ordem de escolha, as respostas dos pais foram: preocupação (60,94%), curiosidade (15,63%), medo (9,37%) e nervosismo (9,37%) e as respostas das mães: preocupação (57,65%), medo (22,35%), nervosismo (8,24%) e curiosidade (4,70%). Houve uma mãe que entrou chorando no consultório, mesmo tendo lido a cartilha; outra disse que só conseguiu entender que o filho não era doente depois que a vizinha leu novamente a cartilha com ela, tal foi o medo que sentiu ao receber a carta, prejudicando a compreensão.

A falta de conhecimento do assunto aumenta a possibilidade de que os progenitores sintam medo e preocupação. Se os pacientes vêm à consulta esperando ser tranquilizados, há uma grande redução na ansiedade quando isso acontece (MICHIE, MARTEAU e BOBROW, 1997).

Mesmo com os dizeres da carta e da cartilha explicativa, afirmando que o traço falciforme não é uma doença e que as crianças não precisariam de tratamento, a expectativa dos progenitores frente ao recebimento da carta foi pessimista em 65,31%, achando que se tratava de uma doença grave.

Alguns progenitores disseram que após a leitura da carta foram tranquilizados. Uma mãe disse ter ficado muito grata por saber que as pessoas ainda se preocupam umas com as outras, afinal, o traço falciforme não é uma doença e, mesmo assim, não foram poupados esforços para localizá-la, uma vez que mora na região rural e o correio não chega até sua casa.

WHITTEN e colaboradores, em 1981, realizaram um estudo sobre aconselhamento genético para portadores do traço falciforme que tinham filhos afetados, em que questionavam sobre os sentimentos com relação ao fato de serem portadores do traço falciforme com as seguintes questões: *“Como você se sente tendo o traço falciforme? Como você se sente tendo um filho portador do traço falciforme?”* No início da consulta, 35% dos progenitores (175 pessoas) expressaram sentimentos negativos, enquanto que, no final da consulta, esse índice baixou para 17%. Os autores argumentaram que essa mudança pode estar relacionada com a diminuição da ansiedade que sempre ocorre com o decorrer das consultas, pela expectativa de uma má notícia que não se confirmou ou mesmo pelo resultado das informações adquiridas durante a consulta.

Em nosso estudo, apesar da maior reação ter sido preocupação e medo e muitos terem imaginado que se tratava de uma doença grave, a maioria dos pais considerou a forma como foi comunicada (carta com resultado) muito boa ou boa,

tanto no primeiro (95,97%) quanto no segundo questionário (96,69%). Cinquenta e três por cento sugeriram que a comunicação poderia ser feita de outras formas, apesar do correio funcionar como um meio menos dispendioso e mais prático para a convocação. Todavia, os problemas de preenchimento incorreto dos formulários nas maternidades, as mudanças de endereço, e a falta de estrutura de correio, em bairros sócio-economicamente desfavorecidos, tornam necessária a existência de uma equipe de assistência social que possa contactar os casos que não respondem à convocação. Desde a instalação do programa de triagem neonatal para hipotireoidismo na FEPE, essa instituição conta com uma estrutura que permite resgatar quase 100% dos casos através de busca ativa. Esse mesmo sistema será utilizado para os casos de hemoglobinopatias.

5.3.3 Questões relacionadas à compreensão

Muitos estudos retrospectivos mostraram que a compreensão, após o aconselhamento genético, geralmente é insatisfatória e isso ocorre principalmente se o aconselhado não possui indivíduos afetados na família. Segundo MURRAY e colaboradores, em um estudo realizado com 320 portadores do traço falciforme, menos de 40% retiveram as informações sobre a genética e o risco de recorrência da doença em um estudo de aconselhamento prospectivo (MURRAY *et al.*, 1977 – citados por ROWLEY, FISHER e LIPKIN JR, 1979).

ROWLEY, FISHER e LIPKIN JR, em 1979, realizaram um estudo prospectivo, avaliando o conhecimento sobre talassemia e genética, no qual separaram

os portadores de traço talassêmico em dois grupos. Um grupo receberia as informações através de um *video-tape* e o outro grupo através de um médico treinado. Encontraram que tanto os conhecimentos sobre talassemia (de 52,28 para 84,83%) quanto sobre genética (de 58,73 para 80,88%) aumentaram muito após as informações, seja através do vídeo ou através do médico.

PAIVA E SILVA, em 1995, forneceu orientação genética para doadores de sangue com o traço falciforme e, seis meses após, realizou uma reavaliação por cartaquestionário ou entrevista, observando que 65% dos participantes assimilaram as informações anteriormente recebidas.

No presente trabalho, no primeiro questionário só havia uma questão que avaliava de forma direta a compreensão sobre o assunto, mediante a leitura da cartilha. O número de acertos (67,79%) demonstra que a cartilha foi um meio eficiente para facilitar a compreensão. No segundo questionário, houve um aumento de acerto para 83,47% ($p < 0,01$). Vinte e cinco progenitores que erraram no primeiro questionário acertaram no segundo, entretanto, 10 que haviam acertado no primeiro, erraram no segundo e, destes, 8 tinham no máximo o primeiro grau completo. Isso demonstra que houve um aumento efetivo no conhecimento após a consulta. Em níveis superiores de escolaridade o índice de acertos atingiu 100%, pela maior facilidade de retenção da informação. Tanto no primeiro quanto no segundo questionário, os maiores índices de erro ocorreram no grupo de progenitores com graus de escolaridade mais baixos (não alfabetizado – 33,33%, primário incompleto – 53,85% e primário completo - 22,22%).

No segundo questionário, havia mais quatro perguntas para avaliar o entendimento do traço falciforme e anemia falciforme, sendo que os índices de acerto

foram de 96,66%, 87,6%, 93,38% e 95,83%. Os maiores índices de erro foram relacionados aos menores graus de escolaridade.

Esses índices confirmam que realmente houve um aumento do grau de compreensão após a consulta, corroborando os achados de ROWLEY, FISHER e LIPKIN JR., em 1979, pois, embora a cartilha tenha contribuído como um método efetivo, a consulta de orientação genética aumentou o grau de entendimento. KESSLER, em 1989, citou um estudo sobre aconselhamento genético para pais de crianças com a síndrome de Down, realizado por SEIDENFELD e ANTLEY, em 1981, em que se aplicou um questionário com 13 questões. Antes do aconselhamento, a média de questões assinaladas corretamente foi de 6,2 e, após o aconselhamento, 10,6. Considerando três questões sobre genética, 26% dos participantes não souberam responder nenhuma delas corretamente, 64% responderam corretamente uma ou duas e apenas 10% responderam corretamente às três questões. Depois da consulta de aconselhamento, todos os participantes puderam responder pelo menos uma questão corretamente e 80% acertaram as três questões. Os progenitores com menores graus de escolaridade (que haviam realizado menos do que o segundo grau) foram os que apresentaram um maior índice de acertos após a consulta, enquanto que aqueles que tinham mais do que o segundo grau, apresentaram menos ganhos. Os autores então sugeriram que 70% do conhecimento foi obtido do aconselhamento.

Nos estudos realizados por SEIDENFELD e ANTLEY, 1981, SORENSON e colaboradores, 1981, ROWLEY e colaboradores, 1984, revisados por KESSLER, em 1989, houve uma aquisição considerável de informações após a consulta de aconselhamento. Não restam dúvidas da efetividade do aconselhamento genético em

informar e educar as pessoas a respeito de seu diagnóstico e dos riscos de recorrência. Entretanto, quase todos os autores comentam a necessidade de que o método seja aprimorado, porque em todos os estudos há um número de consulentes que não conseguiram adquirir todas as informações ou mesmo não foram capazes de recordá-las posteriormente. Fatores contribuintes foram métodos inadequados de aconselhamento, motivação insuficiente para adquirir as informações que o consultor deseja fornecer, defesa psicológica impedindo a aquisição de todas as informações ou mesmo que o indivíduo seja capaz de lembrá-las.

Não há muitos estudos sobre a influência do aconselhamento genético nas escolhas dos heterozigotos relacionadas a matrimônio e mesmo quanto à decisão de ter ou não filhos. Como será comentado adiante, o aconselhamento serve para tornar os indivíduos cientes do risco e, quando optarem por ter filhos, poderem recorrer ao diagnóstico precoce. Esta é uma das razões pela qual se questiona a validade de informar os pais das crianças heterozigotas, outras são a responsabilidade que lhes é depositada, ao relatarmos que são portadores do traço falciforme e os problemas que essa informação pode lhes trazer. Ainda mais porque o exame realizado é de um bebê e nem mesmo se tem garantia de que a informação chegará até ele na vida adulta. Daí advêm questões éticas e morais que merecem muitas reflexões.

Assim, muitos autores preferem a triagem de adolescentes e adultos, que podem tomar decisões a respeito de suas vidas. Porém, quando se realiza o exame do bebê, se tem a oportunidade de oferecer a realização do exame para os pais e, assim, verificar se são casais de risco e conceder-lhes o aconselhamento genético.

Uma das questões que avaliava indiretamente a compreensão, questionava os pais sobre o direito de saberem o resultado do exame do filho. Todos os progenitores foram favoráveis a saber o resultado do exame e, embora as três alternativas estivessem corretas, 79,19% dos progenitores assinalaram a que subentende um grau de informação sobre transmissão da Hb S.

5.3.4 Questões relacionadas aos problemas resultantes do aconselhamento genético

A triagem para anemia falciforme trouxe à tona alguns riscos dos programas de triagem genética, incluindo imprecisão, exame sob coerção, aconselhamento inadequado ou diretivo, falta de confidencialidade, discriminação, rotulação, descoberta de não paternidade, estigmatização, perda de auto-estima e medo de uma doença crônica em futuras gestações (ROWLEY *et al.*, 1979; CONSENSUS CONFERENCE, 1987).

Os programas de triagem genética devem estar fundamentados em princípios como autonomia, privacidade, justiça, igualdade e qualidade (FOST, 1993; KNOPPERS e CHADWICK, 1994; MARKHAM, 1998). Entretanto, quando se trata de triagem neonatal, o princípio da autonomia já não pode ser posto em prática, pois, ainda que a autonomia seja o centro da ética médica e todo indivíduo tenha o direito de decidir o que pode ser feito consigo e com seu próprio corpo, os bebês não têm autonomia. São os pais que decidem por eles, acreditando que estão lhes fazendo o bem (MARKHAM, 1998). Porém, tratando-se da triagem para anemia falciforme, já estão bem estabelecidas as suas vantagens, como a possibilidade de diagnosticar

crianças homozigotas e, em consequência, evitar a mortalidade no período neonatal e permitir uma melhor qualidade de vida através da orientação e do atendimento médico.

O período neonatal parece ser o melhor para a realização da triagem, pois os bebês ainda estão na maternidade (O'BRIEN *et al.*, 1976) e, assim, as chances de que uma criança não seja triada são mínimas. As mães não impedirão a realização do exame, desde que informadas da importância do diagnóstico precoce.

Fornecer o resultado de heterozigose de um bebê que não é doente, quando não há informações suficientes para afirmar que o estado heterozigoto pode causar algum malefício (considerando-se que não há como garantir que essa informação chegará até a criança na vida adulta), gera muitos questionamentos éticos. Porém, os pais podem ser ambos heterozigotos, um casal de risco para o nascimento de um bebê afetado em futuras gestações, e os benefícios da orientação genética sobrepujarão os riscos.

Existem poucos trabalhos destinados a mensurar esses riscos, principalmente em relação aos programas de triagem neonatal. Há um estudo brasileiro realizado com doadores de sangue portadores do traço falciforme, realizado por PAIVA E SILVA, em 1995, onde o autor pôde concluir que: "A orientação genética não produziu mudanças significativas na vida da maioria dos indivíduos e os riscos teóricos da orientação genética não apareceram de forma preocupante, na casuística examinada".

Em nosso estudo, cinquenta e dois por cento dos progenitores que responderam ao primeiro questionário disseram que, após descobrirem que o bebê era portador do traço falciforme, sua vida mudou para melhor e 7,38%, para pior. Entre as respostas discursivas dos progenitores que responderam que a vida mudara para pior encontramos: "Porque poderá afetar seus descendentes", "Porque terá que escolher a

pessoa com quem irá se casar”. A maioria dos progenitores que respondeu que a vida mudou para melhor, justificou a resposta com o fato de poder orientar os filhos, no futuro, quanto ao risco de terem bebês com anemia falciforme, como podemos observar nas respostas discursivas: “Porque essa informação será importante quando ele crescer”, “Porque eu vou poder informá-la quando crescer”, “Porque ela irá ficar ciente do traço falciforme por nós”, “Porque a informação é a melhor opção para os pais e o bebê”, “Porque poderá casar-se com outro portador e seus descendentes desenvolverão a doença”. Outros responderam que mudara para melhor porque poderiam fazer o tratamento para o traço falciforme, evitando complicações: “Porque tem tratamento para isso”, “Porque se acaso tiver de fazer tratamento, nós haveremos de fazer”.

Uma dúvida presente nas consultas foi a possibilidade de erradicar o traço falciforme mediante tratamento, para que os descendentes não fossem mais afetados.

No segundo questionário houve mudança significativa no padrão das respostas, nenhum progenitor respondeu que a vida mudara para pior, mas também houve uma acentuada redução do número de progenitores que respondeu que a vida mudara para melhor (23,14%), a maioria respondeu que a vida não mudara em nada. O fato de 76,85% dos progenitores dizerem, no segundo questionário, que o traço falciforme não mudara a vida da família demonstra que a orientação genética trouxe resultados positivos, não criando complexos.

Nenhum progenitor citou a necessidade de tratamento para o traço falciforme no segundo questionário, mas somente a necessidade de orientar os filhos com relação ao futuro: “Porque eu vou poder informá-lo quanto ao risco que terá se casar com uma

peessoa que também tem o traço”, “Por saber que não é doença e prevenir o seu futuro”, “Porque fiquei sabendo, se não soubesse, no futuro poderia prejudicar”. Isso demonstra que mesmo com todos os cuidados tomados na elaboração da carta e da cartilha, quanto ao fato de o traço falciforme não ser uma doença, a consulta de orientação genética é necessária. O grau de entendimento sofre a interferência de muitos fatores, como a escolaridade, a ansiedade e mesmo a capacidade individual de interpretação e retenção de informações.

Quanto à possibilidade de que o resultado do exame de traço falciforme pudesse lhes trazer algum problema, questão 8 (Q1) e 6 (Q2), 66,89% dos progenitores acham que o resultado do exame não vai criar problema para ele ou para o filho, porque o filho não é doente. No segundo questionário esse índice aumentou para 85,83%. Um fato importante verificado é que, no primeiro questionário, 12,16% (16) dos progenitores associaram o traço falciforme à possibilidade de discriminação racial, embora esse tipo de informação não tenha sido abordado na cartilha. Desses, três haviam consultado com o pediatra, antes da primeira consulta de aconselhamento, e outros seis foram convocados pela unidade de saúde. É possível que muitos dos que assinalaram essa opção a tenham escolhido pensando apenas em discriminação inespecífica ou que tenham sido induzidos pela simples presença dessa possibilidade em uma das alternativas. Também é possível que o contato com outro profissional de saúde, que conheça anemia falciforme, possa ter trazido algum tipo de pensamento sobre discriminação.

Na consulta de orientação genética, procurou-se enfatizar que a Hb S não é exclusividade de nenhuma etnia e, pela grande miscigenação da população brasileira,

qualquer pessoa pode ser portadora do traço falciforme. No segundo questionário, apenas um progenitor (0,83%) associou o traço à discriminação racial (e não era nenhum dos 16 progenitores do primeiro questionário). O número de progenitores que correlacionou a possibilidade de problemas ao fato de as pessoas pensarem que o traço falciforme é contagioso também reduziu de forma importante, de 6,08% para 0%.

Quando perguntado especificamente sobre discriminação, na primeira consulta, 29 progenitores (19,46%) responderam que isso poderia ocorrer se outros soubessem que o bebê tem o traço falciforme e as respostas relacionam-se com preconceito e desinformação: “Porque as pessoas são muito mal informadas e preconceituosas”, “Porque a vizinha falou até que podia virar leucemia, que é grave, e que é por isso que ela é miudinha assim, pelo jeito dela, ela é doente”, “Porque não saberão detalhes, não terão a informação que tivemos”. Seis meses após, 27 progenitores (22,31%) responderam da mesma forma. Embora os resultados sejam muito parecidos, não foram necessariamente os mesmos progenitores da primeira consulta que responderam afirmativamente. Apenas doze eram os mesmos.

Quando questionados sobre o tipo de discriminação, as respostas foram variadas. Entre as respostas discursivas foram encontradas 16 relacionadas com desinformação, como esta: “Porque não saberão detalhes, não terão a informação que tivemos” (progenitor 30) e 12 respostas relacionadas com preconceito. Um fato a ser relatado é o de um casal que passou a ter problemas com a diretora da creche, que insistia em tratar a criança como doente, ou como se tivesse anemia falciforme, independente da explicação aos progenitores que também lhe deram uma cartilha e o

telefone do Ambulatório de Hematologia e Oncologia Pediátrica do HC – UFPR para que obtivesse resposta às suas dúvidas.

Uma das respostas psicológicas decorrentes do aconselhamento genético é a culpa (SHARPE, 1994). A grande maioria dos progenitores não se sentiria inferior por saber que transmitiu o traço falciforme para o filho, observação essa evidenciada tanto na primeira (85,91%) quanto na segunda consulta (90,91%). Se analisados apenas os progenitores que tiveram o resultado positivo para a Hb S, não houve diferença para com o grupo todo. Um número maior de mães respondeu afirmativamente, embora essa diferença não tenha sido significativa. É possível que as mães tenham uma tendência maior de se sentirem culpadas ou inferiores em uma sociedade que, muitas vezes, ainda é machista e em que predomina a figura central do marido, o chefe de família. Entre as respostas discursivas encontramos aquelas relacionadas à falta de compreensão: “Porque parece que sou culpada por ele ser doente”, “Porque como que...é uma coisa tão estranha, credo. Eu só andava com o pai da nenê, e com camisinha, então, por isso achei estranho essa doença. Nem sei a doença ainda”; relacionadas à perda de auto-estima: “Porque eu não gostaria de ter transmitido nada para minha filha”, “Gostaria de nunca ter o traço falciforme”, “Porque meu ex-marido até hoje fala que o sangue dele é bom e o meu é ruim”; relacionadas à falta de informação prévia: “Porque se eu soubesse que eu tivesse eu não engravidaria”, “Porque parece que a culpa é minha, porque eu acho que se eu soubesse, se minha família soubesse que eu tinha, eu iria pedir para o meu marido fazer o exame”, “Porque depois que eu vim e me explicaram que no futuro, se ela casar com alguém com o traço falciforme poderá ter filhos com anemia falciforme, eu me senti culpada”, “Porque eu

não sabia, se eu soubesse, não me sentiria assim”, “A princípio fiquei uns dias estranho e então parei e analisei e vi que não podia culpar ninguém”.

Saber que foi o cônjuge ou ele próprio quem transmitiu o traço falciforme para o filho não representa um problema na vida do casal, para a maioria dos progenitores. Dos poucos progenitores que responderam diferente, a maioria era portadora da Hb A. Entre as respostas discursivas dos progenitores que responderam afirmativamente, encontramos: “Só um pouquinho, porque eu já terei que me preocupar com os próximos filhos”, “Porque depende da pessoa, do grau de informação. Se for mais informada diria que não, mas se fosse um pouquinho mais ignorante, sim”. Entre os que responderam negativamente: “Porque somos pessoas esclarecidas”, “Porque é um dado informativo, esclarecedor e nada prejudicial”, “Porque nós não sabíamos”, “Porque não planejamos ter outros filhos e poderia ter herdado o traço de qualquer um de nós”, “Porque o traço não é doença”.

Uma mãe que compareceu sozinha na primeira consulta, trouxe o marido para realizar o exame e para receber os esclarecimentos sobre o traço falciforme e, antes do pai entrar no consultório, pediu para conversar em particular. Estava temerosa porque percebeu que o exame poderia, indiretamente, trazer-lhe problemas a respeito da paternidade da criança. Felizmente, a mãe era a portadora do traço falciforme.

Ao final da segunda consulta, 99% (120) dos progenitores concordou que o governo deve informar os pais sobre o resultado do exame ($p < 0,01$). Desses, oito responderam que o laboratório é obrigado a dar o resultado, enquanto 112 responderam que deveria dar o resultado porque é importante para o futuro da criança.

Quanto ao risco de invasão de privacidade, podemos relatar o fato de que entre os progenitores que precisaram ser convocados por telefone, por não receberem a carta-convite, estava um casal em que a vizinha pegou a carta e não a entregou prontamente. Após a consulta, a mãe comentou com a vizinha que, então, entregou a carta, entretanto, sem a cartilha explicativa. Outros progenitores relataram que, embora não tivessem a intenção de contar para outras pessoas que não fossem da família sobre o traço falciforme, ao se ausentarem do trabalho para a consulta, as pessoas perguntaram o motivo da consulta.

Considerando esse grupo de questões, evidencia-se que o comportamento familiar não se altera pelo resultado do exame e não ocorrerá desagregação de famílias. Assim não há a necessidade de se temer pela reação dos pais, quando se faz o exame das crianças, e nem pela informação que vem subentendida de que, certamente, um deles é o responsável pela transmissão dessa Hb.

5.3.5 Questões relacionadas às atitudes decorrentes das informações recebidas e a forma como essas informações serão aplicadas no futuro

Muitos autores questionam a triagem neonatal para anemia falciforme porque ainda não há cura, embora os benefícios de evitar a mortalidade e permitir melhor qualidade de vida para os homozigotos sejam inquestionáveis. Surgem, então, programas de triagem voltados à prevenção da doença através da triagem de adolescentes e adultos para fins de aconselhamento genético, com o intuito de evitar o nascimento de crianças afetadas, e programas de pré-natal para fins de abortos

seletivos de fetos afetados (SCOTT, 1970; BOWMAN, 1983; SCOTT, 1983; ROWLEY *et al.*, 1991). Embora neste estudo o aconselhamento genético vise, como finalidade primordial, o esclarecimento de que o traço falciforme é muito diferente da anemia falciforme, acaba também alertando para os riscos de um casal em que os dois progenitores sejam heterozigotos e, indiretamente, chamando a atenção para a importância de um diagnóstico precoce.

No primeiro questionário, perguntamos aos progenitores se eles gostariam de realizar o exame para saber quem transmitiu o traço falciforme para o filho, apenas um casal respondeu negativamente. A justificativa foi medo do resultado e medo de agulha. Apesar disso, o casal realizou o exame, inclusive trazendo a outra filha para a pesquisa da hemoglobinopatia. Quando perguntado se gostariam que o cônjuge realizasse o exame, apenas 2,68% (4 mães) responderam negativamente, alegando principalmente não estarem mais casadas (convivendo com o pai da criança).

Entre as respostas discursivas mais frequentes dos progenitores que responderam afirmativamente, estavam a curiosidade, esclarecimento e planejamento futuro: “Porque assim vou saber e vou me cuidar, porque casei com outro e se eu pensar em ter outro filho, vou querer fazer o exame”, “Porque preciso saber se posso ter mais filhos”, “Porque eu gostaria de ter outro filho, assim vou saber se posso ou não”. Entretanto, encontramos respostas relacionadas à possibilidade de tratar o traço falciforme, como: “Porque talvez para evitar já de...se tiver um remédio, alguma coisa para a mãe tomar e evitar”, “Porque eu ia saber se era eu e me tratar se tivesse condições”; relacionadas à desinformação e confusão com anemia: “Por curiosidade, porque eu queria saber se fui eu, se eu tenho a doença. Tudo o que tem na cartilha eu

sinto”, “Porque já que eu tinha o problema da anemia, fazendo o exame eu vejo se tenho o problema. Dessa anemia comum, tem jeito de se transformar na anemia falciforme?” e à culpa: “Porque ela foi a primeira a falar dessa anemia e achar que era dela. Caso de anemia na minha família nunca teve”, “Para ficar com a consciência mais leve”, “Se constatar que ela tem e seus pais tivessem feito no passado, talvez não tivesse transmitido isso hoje”.

Quando perguntado aos progenitores se achavam que as pessoas deveriam fazer o teste para saber se são portadoras do traço falciforme, antes de se casarem, 88,59% na primeira consulta e 92,56% na segunda responderam afirmativamente. Essa questão não tem por objetivo propor um programa para todas as pessoas que irão casar, mas sim verificar de que forma respondem as pessoas ao saberem que um ou ambos os progenitores possuem o traço falciforme. Quando questionado de forma mais direta sobre a hipótese de um deles ter o traço falciforme, se o outro deveria fazer o exame *antes do casamento*, a maioria dos progenitores também respondeu afirmativamente, com um resultado superior no segundo questionário.

Considerando a população paranaense segundo a sinopse preliminar do censo 2000 (9.558.454 habitantes) e a frequência do alelo para a Hb S na população estudada (0,63%), a probabilidade de casamento entre dois indivíduos AS é de 0,016%, havendo, aproximadamente, 120 mil pessoas portadoras do traço falciforme no Estado, com uma probabilidade de nascimento de um bebê homocigoto de, aproximadamente, 1:25.000. Isso significa a presença de, aproximadamente, 380 indivíduos com anemia falciforme no Paraná.

De acordo com o censo de 1994, nasceram 176.896 crianças no ano. Com uma frequência alélica do gene da Hb S de 0,63%, calcula-se que haja nascido, nessa população do Paraná, sete crianças com anemia falciforme.

Há, ainda, a possibilidade de casamento entre indivíduos portadores do traço falciforme com heterozigotos para outras hemoglobinas, como a Hb C ou D, resultando no nascimento de, aproximadamente, uma criança com as hemoglobinopatias SC ou SD a cada 37.800 nascimentos (aproximadamente 250 indivíduos SC ou SD no Estado do Paraná).

BROWN e colaboradores, em 1969, realizaram uma pesquisa com estudantes, em Uganda, para verificar a efetividade de um programa de aconselhamento genético, pré-marital, sobre anemia falciforme. Quanto questionados se gostariam de fazer o exame do traço falciforme antes de se casar, 85% dos 139 estudantes que preencheram o questionário responderam afirmativamente, semelhante ao encontrado em nosso estudo durante a realização do primeiro questionário (88,59%).

Mas, talvez uma questão mais importante a ser abordada é a forma como o risco (se os dois progenitores tiverem o traço falciforme) poderia interferir em decisões como casar ou não casar com outro portador, ter ou não ter filhos. Define-se risco como a probabilidade de que algo desagradável aconteça. As decisões tomadas são criticamente afetadas pela maneira como cada indivíduo interpreta o risco, seus custos e benefícios, e a interpretação varia muito de pessoa para pessoa, refletindo preferências pessoais, culturais e considerações éticas (EISER, 1998).

Foi grande o número de progenitores (92,57% no Q1 e 87,50% no Q2) que responderam que, sendo portador do traço falciforme, gostariam que o cônjuge fizesse

o exame para saber se havia risco, em caso de gravidez, de o bebê nascer com anemia falciforme.

O número de pessoas que não se casaria se os dois cônjuges tivessem o traço falciforme foi maior no segundo questionário (6,21% em Q1 e 11,67% em Q2). Apenas três deles responderam, nos dois questionários, que não se casariam. Esse aumento não foi significativo. Além disso, associando-se a pequena probabilidade de dois indivíduos portadores do traço falciforme se casarem (0,016%) ao pequeno índice de progenitores que responderam que não se casariam se o parceiro também fosse portador do traço falciforme (11,67%), a probabilidade de que o programa de triagem possa interferir nos planos conjugais é remota.

BROWN e colaboradores, em 1969, fizeram uma questão semelhante: Se o resultado do exame mostrar que você é portador do traço falciforme você escolherá um (a) companheiro (a) que não seja portador do traço para se casar? Oitenta por cento dos estudantes responderam que escolheriam com quem se casar e 12%, que não estavam certos do que deveriam fazer. Questionados sobre se o exame da (o) noiva (o) também diagnosticasse o traço falciforme, se isso alteraria os planos de casamento, 70% disseram que sim, que isso alteraria os planos, 17% disseram que casariam e 12% não sabiam o que fazer no momento do preenchimento do questionário. No grupo de indecisos, havia respostas discursivas como “o amor deve ser considerado”, “há muitos fatos envolvidos”, “isto poderia significar não ter filhos”.

Entre as respostas discursivas de nosso trabalho, encontramos: “Porque se gosta da pessoa tem que casar, porque pra gente não tem problema, mas para os filhos, e então ia pensar bem se quisesse arrumar filho”.

O aborto sempre foi um tema muito polêmico. É preciso distinguir o aborto em heterozigotos, com finalidades de eugenia, do aborto para evitar um filho homozigoto.

DIGGS, em carta ao *New England Journal of Medicine*, em 1971, defende abertamente o exame de triagem como forma de evitar as síndromes falciformes, em uma época em que a qualidade de vida e longevidade dessas crianças era muito menor do que nos dias atuais. LINUS PAULING sugeriu que o uso dos testes diagnósticos de anemia falciforme, combinados com outras medidas pré-maritais, poderia ser um meio de erradicar a anemia falciforme. A mesma sugestão foi discutida num simpósio sobre hemoglobinopatias: a) evitar o casamento de heterozigotos; b) evitar o nascimentos de filhos de portadores do traço ou da anemia falciforme. Entretanto, isso seria infringir a liberdade individual (BROWN *et al.*, 1969).

Também é preciso lembrar que nos EUA, assim como em muitos países europeus, o aborto é legalizado, situação muito diferente da encontrada no Brasil, o que torna o diagnóstico pré-natal viável nesses países (BOWMAN, 1983; BOWMAN, 1991). Além disso, a maioria absoluta dos progenitores, tanto no primeiro questionário quanto no segundo, não abortaria uma criança com anemia falciforme, o que torna essa possibilidade muito remota. Houve um aumento do número de progenitores que recorreriam ao aborto no segundo questionário, entretanto sem significância estatística. Analisando aqueles que consideraram a possibilidade de aborto no segundo questionário, todos tinham pelo menos o primário completo e todos haviam atingido um nível de entendimento bom ou muito bom sobre o traço falciforme. Assim, é possível supor que os poucos pais que acenaram com um possível aborto tenham assimilado as informações transmitidas, essa decisão, portanto, não seria sem

conhecimento do assunto. Por outro lado, considerando a renda familiar, _ sete dos 12 progenitores recebiam entre um e três salários mínimos mensais _ talvez o conhecimento de que a criança doente necessita de muitos cuidados médicos tenha influenciado na resposta, considerando o custo do tratamento.

Há ainda, além dos aspectos eugênicos e de remoção das características indesejáveis do *pool* genético, as considerações sobre o direito dos progenitores de correrem o risco de conceber uma criança que necessite tratamentos longos e dispendiosos. Os objetivos do aconselhamento genético devem ser não apenas a comunicação de fatos estatísticos ou redução da ansiedade, mas também tornar os indivíduos e suas famílias capazes de tomar decisões importantes sob condições de incerteza (EISER, 1998).

Se os progenitores mantiverem, no futuro, a disposição demonstrada de contar aos filhos que esses são portadores da Hb S, então um dos objetivos da triagem e consulta de aconselhamento do traço falciforme terá sido cumprido. Além disso, 56,67% dos progenitores responderam, na segunda consulta, que orientarão os filhos, primeiramente, a realizar o exame antes do casamento e 30,84% orientarão a fazer o teste do pezinho em seus descendentes. Essas atitudes poderão contribuir, no futuro, para que aumente o esclarecimento da população, bem como para que os progenitores estejam mais aptos a contribuir com o médico no diagnóstico precoce e tratamento das síndromes falciformes.

Foi perguntado aos progenitores se eles haviam contado a outras pessoas sobre o traço falciforme. Cento e doze (92,56%) responderam afirmativamente, sendo a maioria para parentes. Os comentários foram em geral positivos. Entre as respostas

discursivas houve muita **surpresa** (“Disseram que não conhecem, que nunca ouviram falar. Disseram: na época que tive meu filho não tinha esse exame. E eu expliquei que foi em agosto que começou”; ”Ficaram surpresos e informados a esse respeito e se perguntaram quantos casos no passado aconteceram sem que houvesse conhecimento e esclarecimento”), **dúvida** (“Eles não entenderam muito, principalmente minha sogra - a avó tá rezando tanto pra essa sua doença sumir”; “Disseram que não conheciam essa doença, e fizeram bastante pergunta sobre ela. E acharam fundamental acrescentar o exame ao teste do pezinho”; “Ficaram em dúvida, pensando que era uma doença que pudesse prejudicá-lo e eu expliquei que só há problema se ele casar com uma mulher que tivesse o traço falciforme. Ninguém tinha ouvido falar”; “Acharam estranho porque pra lá não tem esses exames e onde eu moro nenhuma criança tem isso. Perguntaram se tinha que fazer o exame. Só não entenderam a parte de ter o traço falciforme e não ser doente”), **curiosidade** (“Queriam saber o que era. Eu mostrei a cartilha”), um pouco de **discriminação** (“Não entendeu e está discriminando – a diretora da creche”) e até **confusão** (“Acharam estranho. Ficaram curiosos porque nunca ouviram falar. Pensam que é leucemia. Dei a cartilha para uma vizinha ler”; ”No começo achavam que era tipo leucemia, se o sangue ia virar água. Eu expliquei”; “Comentei com a sogra e achou que o bebê era doente e que tinha que tratar. Falou que ia dar leucemia”). Uma mãe respondeu ilustrando uma dúvida que um dia poderá ocorrer com outros progenitores (“Acharam interessante quando expliquei e meio perigoso, principalmente perguntaram como eu vou fazer para ela não casar com alguém que também tem o traço falciforme quando crescer”). Dois pais relatam a necessidade de maior divulgação (“Hoje é uma informação nova, as pessoas não

entendem muito bem. É um trabalho lento e que deve ser feito pelo governo. No começo do mês de setembro foi que o Jornal Nacional mostrou uma matéria sobre a anemia falciforme e bem superficial”; “Disseram que desconheciam sobre o assunto, e que deveria divulgar mais sobre isso, inclusive muitos tem a doença ou o traço e não sabem”).

Três progenitores relataram a mudança de atitude das pessoas quando contaram que o filho era portador do traço falciforme, sendo que um casal se queixou de discriminação por parte da diretora da creche que não conseguia compreender a diferença entre o traço e a anemia falciforme.

Quando questionados sobre se houve mudança na vida dos progenitores ao saberem o resultado do exame da criança, 19 responderam que sim. Desses, 17 ressaltaram aspectos positivos como: “Fiquei mais atenta, não que esteja tratando ela como se fosse doente, mas fico pensando no futuro dela”; “Porque tenho responsabilidade de contar para ele no futuro”; “Porque ficamos sabendo, porque se recebêssemos a carta e não fizessemos nada, sempre íamos ficar em dúvida se tinha uma doença grave”.

Quase todos os progenitores pretendem contar ao filho que ele é portador do traço falciforme (99,33% primeiro questionário e 98,35% no segundo questionário), sendo que o planejamento futuro é a principal justificativa para isso. O único pai que respondeu negativamente na primeira consulta, não participou do segundo questionário porque o exame não confirmou a Hb S (a criança é AA). Dois progenitores que mudaram de idéia na segunda consulta, justificaram-na pelo fato do traço falciforme não ser doença e por achar que isso não alterará o seu plano de vida.

Finalmente, após a segunda consulta, questionou-se quanto à necessidade de haver consulta genética ou se apenas a carta e a cartilha eram suficientes. Cento e dezesseis progenitores (95,87%) responderam que a consulta é necessária. Os cinco progenitores que responderam negativamente tiveram um bom nível de compreensão sobre o traço falciforme. Isso demonstra que, embora a cartilha seja um meio eficiente de se informar (vide o número de progenitores que acertaram as questões sobre compreensão), o contato médico-paciente é bastante valorizado.

Sobre entendimento do traço, deve-se ainda levar em conta todas as outras questões feitas nos questionários, pois mostraram que não só o entendimento é melhor após a consulta como, também, ocorre a diminuição da ansiedade. As próprias respostas descritivas confirmam o temor dos pais, após abrir uma carta que traz o resultado de um exame que eles não conhecem, e valorizam a insubstituível relação médico-paciente (“A pessoa falando a gente entende melhor, às vezes quando a gente vai ler, fica com a cabeça quente e não entende”; “Mesmo lendo ficamos com certas dúvidas e conversando com o médico a pessoa se tranquiliza”; “Quando recebemos a carta e a cartilha não tínhamos entendido, a consulta foi muito bom porque aí entendemos bem”; “Dizer que não tem a doença mas tem o traço falciforme a gente não entende direito”; “O nível de estudo de muitas pessoas é diferente. Com certeza uma família que não tenha noções de genética jamais entenderia o traço”; “Para esclarecer tudo. Há perguntas que não estão na cartilha e às vezes a gente não entende”; “É uma complementação, um esclarecimento, só a cartilha não especificou bem certo. A pessoa não esclarecendo as dúvidas inventa muita coisa e pode achar que qualquer probleminha é por causa daquilo”).

Os riscos do aconselhamento genético existem e os maiores são a rotulação (com conseqüente discriminação) e a interpretação equivocada do resultado do exame. Entretanto, se a orientação é feita de forma adequada, permitindo um contato prévio com o assunto (neste caso através da cartilha), complementando a informação e esclarecendo as dúvidas, o benefício futuro é inquestionável. Entre os benefícios, destacam-se a possibilidade de conscientização e divulgação do assunto na sociedade bem como a transmissão do conhecimento para a criança heterozigota quando a mesma crescer.

6 CONCLUSÕES

1. A frequência das hemoglobinas variantes na amostra estudada (1,68%, sendo 1,26% de heterozigotos para a Hb S, 0,36% para a Hb C, 0,05% para a Hb D e 0,01% para a Hb G) é menor que a encontrada em outros Estados brasileiros como Bahia, Minas Gerais e São Paulo e possivelmente reflete a constituição étnica do povo paranaense, resultante, em sua maior parte, da contribuição de povos europeus.

2. A não detecção de homozigotos para a anemia falciforme pode ser consequência do pequeno número de indivíduos participantes (7.956 RN) mas, também, da constituição racial da população paranaense.

3. O número de hemoglobinas variantes encontradas no estudo, embora pequeno, justifica a implantação de um programa de triagem neonatal para hemoglobinopatias no Estado do Paraná, porque a detecção desses indivíduos permitiu orientá-los corretamente e divulgar as informações na comunidade.

4. O traço falciforme no Estado do Paraná predomina na população caucasóide (61,45% das crianças e 50% dos progenitores) e reflete, indiretamente: (a) a composição da população paranaense, de imigração mais recente, (b) a grande miscigenação que tornou o gene da Hb S parte do patrimônio genético de muitos indivíduos classificados fenotipicamente como brancos e (c) a subjetividade da

classificação racial que se baseia apenas em características físicas e não em polimorfismos genéticos.

5. O desconhecimento da população e mesmo dos profissionais de saúde sobre a anemia e o traço falciforme justificam a necessidade de se criar um programa de aconselhamento genético para os progenitores dos heterozigotos para a Hb S e, também, um programa de orientação voltado para os profissionais da área de saúde.

6. A carta e a cartilha explicativa mostraram-se valiosas por servirem como um meio facilitador na compreensão do assunto. A carta, isoladamente, trouxe reações como medo, nervosismo e ansiedade.

7. A consulta foi considerada necessária pelos progenitores, pois nem todos foram capazes de interpretar corretamente as informações e tomar as decisões consideradas adequadas.

8. Alguns riscos do aconselhamento genético foram observados, sendo que os encontrados com maior frequência foram: a discriminação e a interpretação equivocada do resultado do exame.

9. A consulta genética foi benéfica pelo aumento do número de acertos na questão que avaliou o entendimento do assunto mediante a leitura da cartilha (de 67,79% antes do aconselhamento genético para 83,47% após), pelo número de progenitores que

realizaram o exame e trouxeram outros filhos para fazer a pesquisa do traço falciforme (todos os progenitores e, dos 58 casais com mais de um filho, 19 _ 32,76% _ trouxeram outros filhos), pela disposição dos progenitores de transmitir as informações para os filhos no futuro (99,33% no primeiro questionário e 98,35% no segundo) e pela divulgação do assunto na comunidade (progenitores que comentaram com familiares e conhecidos sobre o resultado do exame).