



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Prevalência de Arboviroses e seu impacto em pacientes  
com Anemia Falciforme no Estado do Acre**

**Mestranda: Ana Rita Cânovas do Prado Carneiro**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Cirley Maria de Oliveira Lobato**

RIO BRANCO - AC

2019



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Prevalência de Arboviroses e seu impacto em pacientes  
com Anemia Falciforme no Estado do Acre**

**Mestranda: Ana Rita Cânovas do Prado Carneiro**

**Orientadora: Profª Drª. Cirley Maria de Oliveira Lobato**

Projeto de Defesa de Mestrado  
apresentado à Universidade Federal do  
Acre como parte dos requisitos para  
obtenção do Título de Mestre em  
Ciências da Saúde na Amazônia  
Occidental

RIO BRANCO - AC

2019

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	6
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	8
2.1. Anemia Falciforme.....	8
2.2. Arboviroses.....	14
3. OBJETIVOS .....	19
3.1. Geral: .....	19
3.2. Específicos: .....	19
4. MATERIAL E MÉTODOS .....	20
4.1. Desenho do estudo .....	20
4.2. Área do estudo .....	20
4.3. Sujeito do estudo .....	20
4.4. Critérios de inclusão e exclusão.....	21
4.5. Coleta de dados .....	21
4.6 Análise Estatística .....	22
4.7 Aspectos éticos.....	22
5. RESULTADOS .....	23
6. DISCUSSÃO.....	28
7. CONCLUSÃO.....	30
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

## RESUMO

**Introdução:** A Doença Falciforme é uma das doenças hereditárias mais comuns no mundo. A causa dessa doença de herança recessiva é a mutação no gene regulador da síntese da hemoglobina A (HbA). No estado do Acre a estimativa é de 1 portador de anemia falciforme para cada 3.480 nascidos vivos. Há registros recentes de mortes em portadores de doenças crônicas, como lúpus, anemia hemolítica, anemia falciforme e outro mais, o que faz com que se devam priorizar esses grupos para o acesso ao diagnóstico da infecção por arbovírus, dentre eles, a dengue merece destaque pela alta prevalência no Brasil. **Objetivo:** Determinar a prevalência de Dengue nos pacientes com AF e as principais manifestações clínicas. **Método:** Trata-se de um estudo transversal descritivo para determinar a Prevalência de Dengue na Amazônia Ocidental no período de janeiro a junho de 2019. Neste estudo, foram selecionados 65 pacientes com diagnóstico de AF, com critérios para Dengue, dos 93 pacientes em acompanhamento, procedentes de todo o Estado do Acre, e dos estados vizinhos (Amazonas e Rondônia) em seguimento regular, recrutados durante atendimento no ambulatório no período do estudo, localizado no Hospital das Clínicas do Acre e no Núcleo de Atendimento em Triagem Neonatal (NATIVIDA), na cidade de Rio Branco, Acre. Foram selecionados os pacientes, com pelo menos 1 critério para dengue. **Resultados:** A mediana de idade dos pacientes foi de 8,9 anos, com predominância da faixa etária de 1 a 6 anos de 40,8%. A maioria dos pacientes tiveram procedência da capital do Estado, Rio Branco, representando 56,9% da amostra, seguida de 32,3% do interior do estado do Acre e 10,8 % de outros estados. O sexo masculino foi o mais prevalente (55,4%). A cor parda prevaleceu com 81,5% dos pacientes, os considerados brancos obtiveram frequência de 10,8% e os negros foram de 7,7% da amostra. As manifestações clínicas mais frequentes foram respectivamente febre (96,7%), mialgia (73,3%), cefaleia (63,3%) e artralgia (60%), seguido de dormência ou paralisia em qualquer seguimento corporal (20%) e sangramento (10%). Em relação as manifestações cutâneas, somente 6,7% apresentaram prurido e/ou exantemas. **Conclusão:** A prevalência de Dengue no pacientes com Anemia Falciforme foi de 55% neste período.

**Palavras – chaves:** Anemia Falciforme; Dengue; Amazônia Ocidental;

## RESUME

**Introduction:** Sickle cell disease is one of the most common inherited diseases in the world. The cause of this recessive inheritance disease is a mutation in the regulatory gene for the synthesis of hemoglobin A (HbA). No state in Acre is estimated to have 1 sickle cell anemia for every 3,480 live births. There are recent records of deaths in patients with chronic diseases, such as lupus, hemolytic anemia, sickle cell anemia and others, or why they should prioritize these groups for access to the diagnosis of arbovirus infection, among them, a prominent dengue. due to its high prevalence in Brazil. **Objective:** To determine the prevalence of dengue in patients with SCA and the main clinical manifestations. **Method:** This is a descriptive cross-sectional study to determine the prevalence of Dengue in the Western Amazon from January to June 2019. In this study, 65 patients diagnosed with AF, using Dengue, were selected from 93 patients being monitored, procedures from all over the state of Acre, and from neighboring states (Amazonas and Rondônia) under regular monitoring, recruited during outpatient care during the study period, located at Hospital das Clínicas do Acre and the Center for Neonatal Screening (NATIVIDA) , in the city of Rio Branco, Acre. Patients were selected, with at least 1 criterion for dengue. **Results:** The mean age of the patients was 8.9 years, with a predominance of the age group from 1 to 6 years of age, 40.8%. Most patients had procedures in the state capital, Rio Branco, representing 56.9% of the sample, followed by 32.3% from the interior of the state of Acre and 10.8% from other states. Male gender was the most prevalent (55.4%). A color similar to 81.5% of patients, whites considered with an average frequency of 10.8% and blacks were 7.7% of the sample. The most frequent clinical manifestations were fever (96.7%), myalgia (73.3%), headache (63.3%) and arthralgia (60%), respectively, followed by numbness or paralysis in any body condition (20 %) and bleeding (10%). Regarding skin manifestations, only 6.7% reported itching and / or rashes. **Conclusion:** The prevalence of dengue in patients with sickle cell anemia was 55% in this period.

**Keywords:** Sickle Cell Anemia; Dengue; Western Amazon;

## 1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme é uma hemoglobinopatia hereditária que, em estado homocigótico, recebe a denominação de anemia falciforme (AF). Ela ocorre devido a uma única mutação no gene da hemoglobina beta que resulta na modificação da sua estrutura, fazendo com que a hemácia, que é constituída por milhares de hemoglobinas, adquira forma de foice. Esta hemoglobina anormal resultante, chamada de hemoglobina S (HbS), quando desoxigenada e em elevada concentração, apresenta redução na solubilidade com formação de estruturas para-cristalinas, levando a acentuada elevação da viscosidade sanguínea e inflamação dos vasos sanguíneos.

A anemia falciforme cursa, além da anemia crônica, com numerosas alterações que podem afetar quase todos os órgãos e sistemas, com expressiva morbidade, redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida.

O quadro é dominado por episódios de dores osteoarticulares, dores abdominais, infecções virais e bacterianas, infartos pulmonares, retardo do crescimento e maturação sexual, acidente vascular cerebral e comprometimento crônico de múltiplos órgãos, principalmente coração, baço e rins.

A anemia falciforme já é reconhecidamente uma doença prevalente no Brasil, sendo a de maior prevalência entre as doenças hereditárias e chegando a acometer de 0,1% a 0,3% da população de afro descendentes. No Brasil, a maior prevalência de heterocigotos ocorre nas regiões norte e nordeste, acometendo 6 a 10% da população, e de 2% a 3% nas regiões sul e sudeste.

A doença apresenta alta morbidade (frequentes hospitalizações, crises de dor e necessidade de transfusões) e mortalidade precoce. Estima-se que 78,6% dos óbitos ocorram até os 29 anos e que 37,5% ocorram em menores de nove anos. A elevada letalidade, que abrange especialmente jovens, reflete a gravidade da doença.

Há registros recentes de mortes em portadores de doenças crônicas, lúpus, anemia hemolítica, anemia falciforme e outros mais, o que faz com que se deva priorizar esses grupos para o acesso ao diagnóstico da infecção por

arbovírus, dentre eles, a dengue merece destaque pela alta prevalência no Brasil.

Os fatores de risco apontados para dengue são:

- Fatores individuais: menores de 15 anos e lactentes, adultos do sexo feminino, raça branca, bom estado nutricional, presença de doenças crônicas (diabetes, asma brônquica, anemia falciforme), preexistência de anticorpos, intensidade da resposta imune anterior.
- Fatores virais: virulência da cepa circulante, sorotipo viral que esteja circulando no momento.
- Fatores epidemiológicos: existência de população suscetível, presença de vetor eficiente, alta densidade vetorial.

Frente a uma infecção viral, como a dengue, existe um risco de agravamento dos sintomas na Anemia Falciforme, bem como a Anemia Falciforme é considerado fator de risco para evolução de gravidade na dengue. Segundo Gonzales (2005), 11,1% dos casos graves de dengue eram pacientes falcêmicos.

Já em relação ao Zika, Arzuza-Ortega, 2016, mostrou que pacientes com anemia falciforme e infecção por Zika vírus apresentam maior risco de complicações e desfechos fatais, relatando a importância de um cuidado rigoroso nestes pacientes com enfermidades concomitantes.

Diferentemente das manifestações clínicas observadas nas crianças maiores e nos adultos, a infecção por chikungunya nos lactentes parece ser bastante específica e representa um grupo de alto risco de manifestações atípicas e/ou graves (RITZ, 2015). Os achados clínicos principais foram febre e manifestações cutâneas, seguidos de irritabilidade, artralgia/artrite e vômitos, enquanto que os laboratoriais foram alta frequência de anemia e alteração do leucograma (Duarte, 2016).

Arboviroses podem precipitar a hemólise intravascular em pacientes com anemia falciforme, evoluindo com piora da palidez e icterícia já presente neste grupo de pacientes (Jetsrisupard A et al, 2006).

Há poucos estudos no mundo associando anemia falciforme e arboviroses, porém existem diversos trabalhos relacionando fatores de risco e

complicações na dengue grave, como desnutrição, infecções secundárias e comorbidades como anemia falciforme, sendo esta última, com risco aumentado para morte (ALARCÓN, 2015).

Visto que não dispomos de dados epidemiológicos destas patologias na população em estudo, sendo ambas, muito prevalentes na região norte do Brasil, desperta o interesse em diagnosticar os casos, conseqüentemente direcionar tratamentos adequados, além de evitar o uso indiscriminado de antibioticoterapia em tais pacientes tão susceptíveis a síndromes febris, tornando necessário o dimensionamento do problema e suas conseqüências nesta população

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. Anemia Falciforme**

A anemia falciforme (AF) é uma doença hematológica crônica, hereditária, que causa grande impacto à vida das pessoas e suas famílias (PEREIRA et al., 2008).

Estudos destacam-na como a alteração genética mais comum no mundo, sendo mais predominante na população negra. (JESUS, 2007). Dados do Ministério da Saúde estimam o nascimento de 3500 bebês com a patologia a cada ano, evidenciando a relevância epidemiológica da doença no país (CANÇADO, 2007).

Pelo fato de ocorrer na circulação sanguínea, a patologia pode apresentar reflexos em diversos órgãos e sistemas do corpo, tendo como sinais e sintomas anemia crônica, quadros graves de infecção, crises de dor aguda, retardo do crescimento e da maturação sexual, acidente vascular cerebral (AVC) entre outros. Estes sinais e sintomas configuram um quadro de significativa morbidade, podendo implicar em internações sucessivas e risco de morte, o que representa grande mobilização e aflição à pessoa com a doença e sua família.

Por ser considerada uma hemoglobinopatia hereditária que, em seu estado homocigótico, recebe a denominação de anemia falciforme (AF), sua

ocorrência é devido a uma única mutação no gene da hemoglobina *beta* que resulta na modificação da sua estrutura, fazendo com que a hemácia, que é constituída por milhares de hemoglobinas, adquira forma de *foice* (BRIEHL, 1995; EMBURY, 1996; STEINBERG, 2006). A anormalidade da hemoglobina resultante, se denomina de hemoglobina S (HbS), no qual em momento de sua desoxigenação e em seu estado de elevada concentração, apresenta redução na solubilidade com formação de estruturas para-cristalinas, levando ao aumento da viscosidade sanguínea (FABRY, 1991; KAUL, 1993).

No entanto, quando o gene para hemoglobina S não é transmitido pelos pais em estado homozigótico, e sim em estado heterozigótico, diz-se que a criança que o recebeu é portadora do traço falciforme. É nesta condição de portadores do traço falciforme que pais, geralmente assintomáticos, transmitem a doença a seus filhos em caráter homozigótico.

De acordo com a descrição sobre a predileção étnica da Portaria Conjunta nº 5 de 19 de fevereiro de 2018 do Ministério da Saúde, a Doença Falciforme está vigente em todos os continentes, como efeito das migrações populacionais ocorrida em todo o mundo. No contexto brasileiro é reconhecido por possuir uma miscigenação da população resultando em uma maior heterogeneidade genética no mundo, destacado a maior prevalência da doença nas Regiões Norte e Nordeste do país, acometendo 6 a 10% da população, e de 2% a 3% nas regiões sul e sudeste.

Cançado (2007) em seu trabalho concluiu que aproximadamente 4% da população brasileira possua o traço falciforme (heterozigose simples) e que 25.000 a 50.000 brasileiros tenham a enfermidade em estado homozigótico (SS – anemia falciforme) ou na situação de heterozigotos variados ou duplicados (SC, SE, SD, SBetaTAL – doença falciforme). Nos resultados deste trabalho, estimou-se que atualmente, existe cerca de 60.000 a 100.000 casos da doença no Brasil.

Embora a Anemia Falciforme (AF) tenha sido descrita há mais de 100 anos (James Herrick, 1910), o entendimento pleno de sua patologia continua longe de ser completo (SERJEANT, 2001).

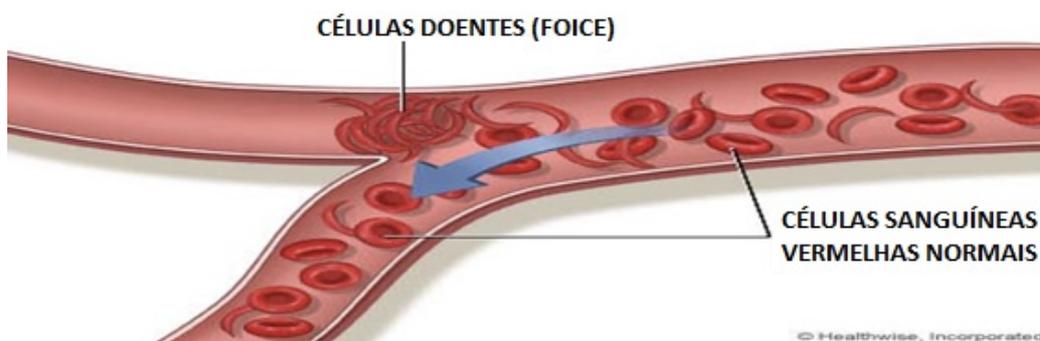
Aparentemente dois eventos inter-relacionados e desencadeados pela polimerização da HbS parecem ser responsáveis pelas manifestações clínicas

da anemia falciforme: a vaso-occlusão e a anemia hemolítica (FIGUEIREDO, 2007).

As estruturas fisiopatogênicas da vaso-occlusão são o acontecimento da eritrofalciamento, a maior relação entre células endoteliais, leucócitos e plaquetas, a vasculopatia proliferativa, o quadro inflamatório crônico e a hipercoagulabilidade (GLADWIN, 2008; WOOK, 2007; HEBBEL, 2004; KATO, 2007).

As principais consequências da doença falciforme são decorrentes da *falcização*, alteração do formato da hemácia, célula sanguínea redonda e flexível (Figura 1), responsável pelo transporte de oxigênio. Esta alteração decorre da presença de uma mutação genética, a hemoglobina S, que possibilita que em condições que levem a alto consumo de oxigênio, geralmente desencadeada por quadros infecciosos virais ou bacterianos, pela mudança brusca de temperatura, estresse ou mesmo atividade física excessiva, a hemácia assumo o formato de foice, o que levou a denominação "falciforme".

A hemácia falcizada torna-se enrijecida, perdendo a flexibilidade necessária para ser transportada livremente pelo corpo. Assim, passa a se aglomerar nos vasos sanguíneos, provocando o fenômeno chamado vaso-occlusão. Este bloqueio da circulação, e, conseqüentemente, impedimento da chegada do oxigênio a certas partes do corpo, é o elemento chave às complicações decorrentes da doença falciforme (LOBO, 2007; NAOUM e NAOUM, 2009).



**Figura 1:** Desenho da fisiopatologia na obstrução de vasos da Anemia Falciforme

**Fonte:** adaptado de: <http://sicklecellbodypolitics.files.wordpress.com/2011/04/vaso-occlusion.jpg> (acessado em fevereiro de 2013)

Entre as principais consequências da vaso-oclusão, destaca-se a dor. Em maior ou menor grau, os episódios de dor aguda e recorrente fazem parte da vida de pessoas com doença falciforme, desde a infância até a fase adulta. A intensidade da crise álgica é variada, em alguns casos podendo ser tratada em casa com a ingestão de líquidos e/ou de analgésicos de baixa complexidade, bem como pode ser de intensidade severa, exigindo internação hospitalar para tratamento com fármacos como morfina (LOBO, 2007).

Episódios dolorosos podem ter impacto significativo sobre as formas de interação psicossocial dos sujeitos portadores de anemia falciforme. A recorrência dos episódios, a imprevisibilidade da ocorrência das crises, além de outros fatores relacionados a dor na doença falciforme, podem vir a desencadear depressão, ansiedade e isolamento em qualquer fase da vida destas pessoas (GIL, 1994).

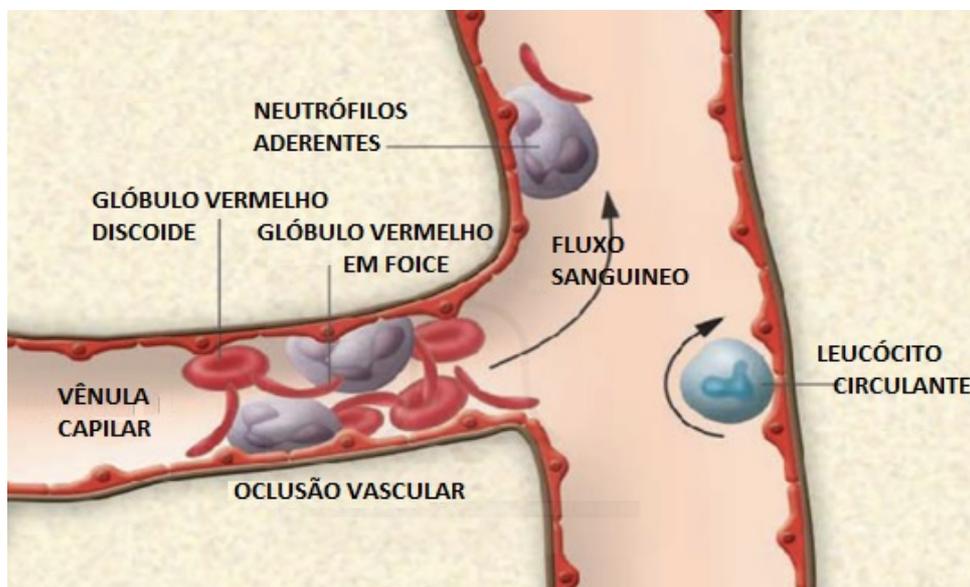
Conseqüentemente, há um estado de inflamação crônica nos pacientes com AF (ADAMS, 2007), com componentes de vasculopatia crônica resultante de episódios recorrentes de isquemia/hipóxia e reoxigenação, além de muitos marcadores inflamatórios estarem aumentados durante a vaso-oclusão (OPKALA, 2004; HEBBEL et al., 2004).

A vaso-oclusão é um processo muito complexo, regido por vários fatores, incluindo a interação entre várias moléculas de adesão e receptores nas células vermelhas, células brancas do sangue, plaquetas e células endoteliais e proteínas plasmáticas (OPKALA, 2004; HEBBEL et al., 2004; FRENETTE, 2004).

Nos últimos anos um número considerável de estudos vem sugerindo que células circulantes do sangue estão intrinsecamente ativadas nos indivíduos falciformes, levando a uma aderência aumentada ao endotélio; incluindo reticulócitos (BRITTAİN et al., 2008), neutrófilos (CANALLI et al., 2008; CHANG et al., 2008), monócitos (HEBBEL et al., 1985; BRITTAİN et al., 2008; BELCHER et al., 2000) e plaquetas (VILLAGRA et al., 2007; INWALD et al., 2000; LEE et al., 2006).

A inflamação, a adesão leucocitária ao endotélio vascular, a ativação de células endoteliais e a subsequente injúria endotelial, ao que tudo indica, exercem um papel central na patogênese da vaso-oclusão observada na AF

(SONATI et al., 2008; CHIAN & FRENETTE, 2005; OKPALA, 2006; FRENETTE et al., 2004) (Figura 2).



**Figura 2:** Fisiopatologia celular na oclusão de vasos na Anemia Falciforme

**Descrição:** A oclusão vascular na AF é mediada por múltiplos elementos celulares, incluindo eritrócitos falcizados, células endoteliais, leucócitos aderentes e plaquetas, cada etapa pode representar um alvo útil para intervenção terapêutica.

**Fonte:** FRENETTE et al., 2007.

O percentual de mortalidade infantil na faixa etária de menores de 5 anos com anemia falciforme se aproxima de 25 a 30%, e a maior parte dos óbitos neste grupo é consequente a infecções, sepse, sequestro esplênico ou crises aplásticas (INÍGUEZ, 2003).

Na primeira infância, é comum uma esplenomegalia decorrente da congestão na polpa vermelha pelo sequestro de eritrócitos falcizados nos cordões esplênicos e sinusóides, que evolui com a formação de trombose e infartos, culminando com a atrofia e fibrose do órgão. Este fenômeno, denominado auto-esplenectomia, ocorre geralmente até os 5 anos de idade (HOKAMA, 2002).

Septicemia é um risco permanente devido à redução ou ausência de função esplênica, principalmente nos 6 primeiros anos de vida, sendo a principal causa de morte entre lactentes com anemia falciforme (COSTA, 1986; CASTRO, 1999; MAGNUS, 1999).

Essas infecções, acompanhadas de acidose, hipóxia e desidratação, podem desencadear e/ou intensificar as crises de falcização, já que favorecem a produção de citocinas inflamatórias, aumentando, assim, a expressão das moléculas de adesão endoteliais e a adesão das células falciformes e dos polimorfonucleares no endotélio vascular. Nessas condições, forma-se um círculo vicioso perigoso para o paciente, que pode ser letal se não tratado adequadamente. Este fato justifica a busca por profilaxia e abordagem eficazes.

A doença apresenta alta morbidade (frequentes hospitalizações, crises de dor e necessidade de transfusões) e mortalidade precoce (MILLER, 2002), levando a uma expectativa média de vida de 16,4 ( $\pm$  12,1) anos. Estima-se que 78,6% dos óbitos ocorram até os 29 anos e que 37,5% ocorram em menores de nove anos. A elevada letalidade, que abrange especialmente jovens, reflete a gravidade da doença (ALVES, 1996).

O diagnóstico e acompanhamento precoces são de suma importância, sendo as recomendações primordiais do cuidado às pessoas com DF em todo o mundo. Estudos nacionais e internacionais demonstram que o diagnóstico através da triagem neonatal seguido de acompanhamento com equipe de saúde, aliado a disponibilização de informação adequada e suporte social para a família, intervém diretamente na morbimortalidade, aumentando a sobrevivência e melhorando a qualidade de vida destas pessoas. Com estas intervenções é possível reduzir a ocorrência das complicações e agravos, bem como tratar de forma mais adequada quando estas se apresentam, incluindo antibioticoterapia profilática até os 5 anos de idade, vacinação especial, suporte adequado nas crises infecciosas e álgicas, evitando sequelas e danos cumulativos. (ZAGO, 2001; NIH, 2004; BRAGA, 2007; RAHIMY et al 2003; CANÇADO e ARAGÃO, 2007).

Finalmente, é importante ressaltar que indivíduos com DF, particularmente com anemia falciforme, têm um quadro clínico muito variável e que, embora o aumento de Hemoglobina Fetal pareça ter um relevante papel na diminuição das manifestações clínicas da doença, outros fatores, tais como polimorfismos gênicos, modulam essas manifestações. (REES; 2010)

No estado do Acre a estimativa é de 1 portador de anemia falciforme para cada 3.480 nascidos vivos (SESACRE 2018).

## 2.2. Arboviroses

Os arbovírus são vírus transmitidos por artrópodes (*Arthropod-borne virus*) e são assim designados não somente pela sua veiculação através de artrópodes, mas, principalmente, pelo fato de parte de seu ciclo replicativo ocorrer nos insetos. São transmitidos aos seres humanos e outros animais pela picada de artrópodes hematófagos. Os arbovírus que causam doenças em humanos e outros animais de sangue quente são membros de cinco famílias virais: *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae* (RUST, 2012).

Estima-se que haja mais de 545 espécies de arbovírus, sendo que aproximadamente 150 delas causam doenças em seres humanos. Apesar da classificação arbovirose ser utilizada para classificar tipos de vírus, hoje a expressão tem sido mais usada para designar as doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*, como o Zika vírus, chikungunya, dengue e febre amarela, sendo hoje consideradas as arboviroses mais prevalentes no Brasil, com sintomas bem parecidos, como por exemplo: febre, dor de cabeça, mal-estar, dor nas articulações, manchas vermelhas e erupções na pele, náuseas e vômitos. O que muda é a intensidade de cada sintoma. (TRAVASSOS, 1997)

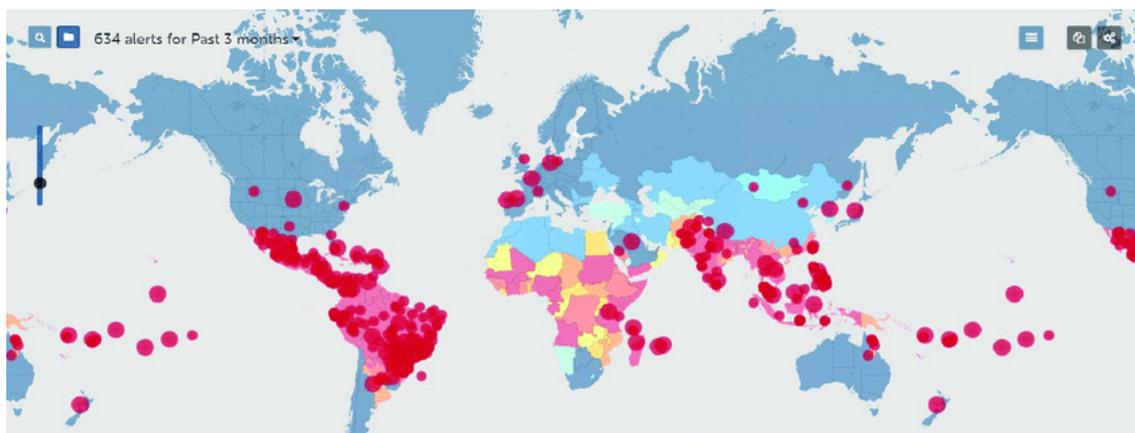
As infecções por arbovírus tornaram-se um problema significativo de saúde pública com o surgimento e ressurgimento de doenças arbovirais em todo o mundo nas últimas décadas. Os arbovírus são considerados patógenos emergentes ou reemergentes com base em sua dispersão geográfica e impacto crescente em populações suscetíveis. Por exemplo, a infecção pelo vírus da dengue (DENV), uma vez rara, é agora estimada como a arbovirose mais comum em todo o mundo, com transmissão ocorrendo em pelo menos 128 países e com quase 4 bilhões de pessoas em risco (BHATT, 2013; STANAWAY, 2016).

Durante o período 2000-2010, um aumento sem precedentes no número de casos de dengue foi relatado nas Américas, circulando todos os quatro sorotipos (DENV1-DENV2-DENV3-DENV4) e alcançando o maior registro de casos já relatados ao longo de uma década (BRATHWAITE, 2012). O DENV é agora hiperendêmico em muitas partes dos trópicos e subtropicais. O recente surgimento do vírus chikungunya (CHIKV) no Caribe em 2013 e sua rápida

disseminação para 45 países e territórios nas Américas do Norte, Central e do Sul destacam seu alto potencial para epidemias (PETERSEN, 2016). No rescaldo desse surgimento, o vírus Zika (ZIKV) despertou a atenção mundial devido à sua rápida disseminação desde sua primeira detecção em maio de 2015 no Brasil e outros 22 países e territórios nas Américas (PETERSEN E, 2016).

Dado o crescente número de casos; distribuição geográfica; e o impacto sanitário, social e econômico dos surtos arbovirais, estimar sua verdadeira carga representa uma questão crucial, mas continua sendo uma tarefa difícil.

Dengue é a doença viral transmitida por mosquito de mais rápida propagação no mundo (Figura 3). Anualmente, estima-se que ocorram 50 milhões de infecções por dengue no mundo e, aproximadamente, 2,5 milhões de pessoas vivem em países endêmicos por dengue (WHO, 2016).



**Figura 3:** Mapa de distribuição mundial dos surtos de Dengue

**Fonte:** [Dengue Fever in Portuguese Speaking Countries: Which Epidemiological Links May We Set?] - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Figura-3-Mapa-de-distribuicao-mundial-dos-surtos-de-dengue-fonte\\_fig2\\_265474590](https://www.researchgate.net/figure/Figura-3-Mapa-de-distribuicao-mundial-dos-surtos-de-dengue-fonte_fig2_265474590) [accessed 13 Feb, 2019]

Entre 2013 e o primeiro semestre de 2018, foram confirmados 2.640 óbitos por dengue no Brasil. O ano de 2015 concentrou o maior número de óbitos no período, com destaque para o estado de São Paulo que correspondeu a mais de 50% dos óbitos por dengue nesse ano de acordo com os Boletins Epidemiológicos do Ministério da Saúde (2019).

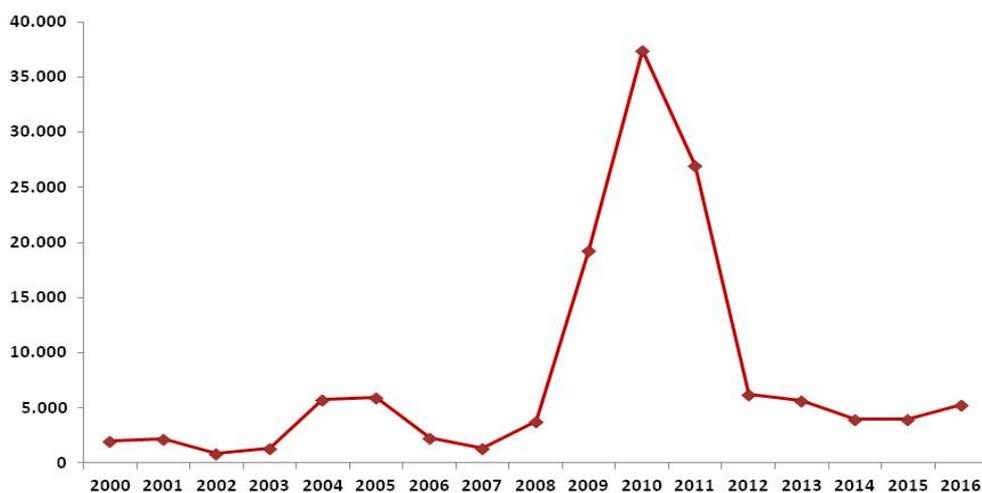
Na análise das Unidades da Federação (UFs), destacam-se Tocantins (198,4 casos/100 mil hab.), Acre (163,7 casos/100 mil hab.), Goiás (108,7 casos/100 mil hab.), Mato Grosso do Sul (79,7 casos/100 mil hab.), Espírito

Santo (61,9 casos/100 mil hab.) e Minas Gerais (58,9, casos/100 mil hab.), segundo Boletim Epidemiológico (MS 2019).

A ocorrência da dengue em Rio Branco tem apresentado um comportamento nitidamente sazonal com a maior incidência dos casos no período de novembro a março (período chuvoso), onde há um maior acúmulo de água propiciando maior infestação do vetor e transmissão da doença.

No período de 2000 a 2018 foram notificados em Rio Branco 140.428 casos de dengue, sendo 86.544 (61,62%) confirmados. Dentre os casos confirmados foram registrados 289 casos de dengue com complicação. Os anos com maior número de notificações foram 2009, 2010 e 2011, com 19.369, 37.098 e 27.053 casos notificados respectivamente, sendo caracterizada situação de epidemia. As notificações foram mais frequentes nos indivíduos adultos e de acordo com o sexo as mulheres representaram 52,7% dos casos de dengue (SINAN-W; SINAN-NET Rio Branco, 2017) (Figura 4).

No Acre o aumento de casos de dengue é de 173%, passando de 1.278 casos em 2017 para 3.491 em 2018. (MS 2019)



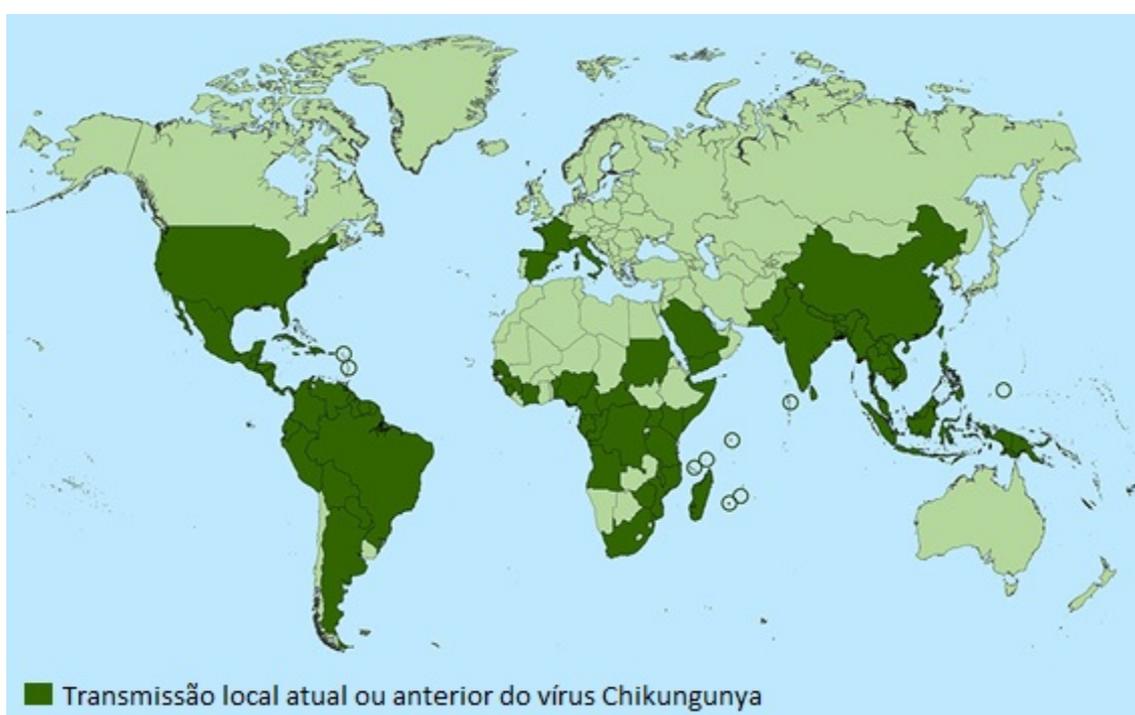
**Figura 4:** Série histórica do número de casos notificados de Dengue em Rio Branco-Acre, 2000 a 2016

**Fonte:** SINAN-W; SINAN-NET Rio Branco, 2017.

O vírus chikungunya (CHIKV) possui genoma RNA e pertence ao gênero *Alphavirus*, da Família *Togaviridae*. Até o momento, são reconhecidos quatro genótipos do CHIKV, dois dos quais inicialmente isolados na África: o genótipo Leste, Centro, Sul Africano (*East-Central-South-African – ECSA*) e o genótipo Oeste Africano (*West African*); o terceiro é o genótipo Asiático, e o mais

recentemente identificado, que é a Linhagem do Oceano Índico (*Indian Ocean Lineage*) (WHO, 2016).

No Brasil a circulação autóctone ocorreu a partir de setembro de 2014, nas cidades de Oiapoque/AP e Feira de Santana/BA. Em 2015, as áreas de transmissão se expandiram e, atualmente, 25 das 27 unidades federadas possuem circulação autóctone (Figura 5). Em 2018, foram registrados 87.687 casos prováveis de febre chikungunya no Brasil, com uma incidência de 42,1 casos/100 mil hab., sendo a região Norte, responsável por 9.315 casos (Ministério da Saúde, JAN 2019).



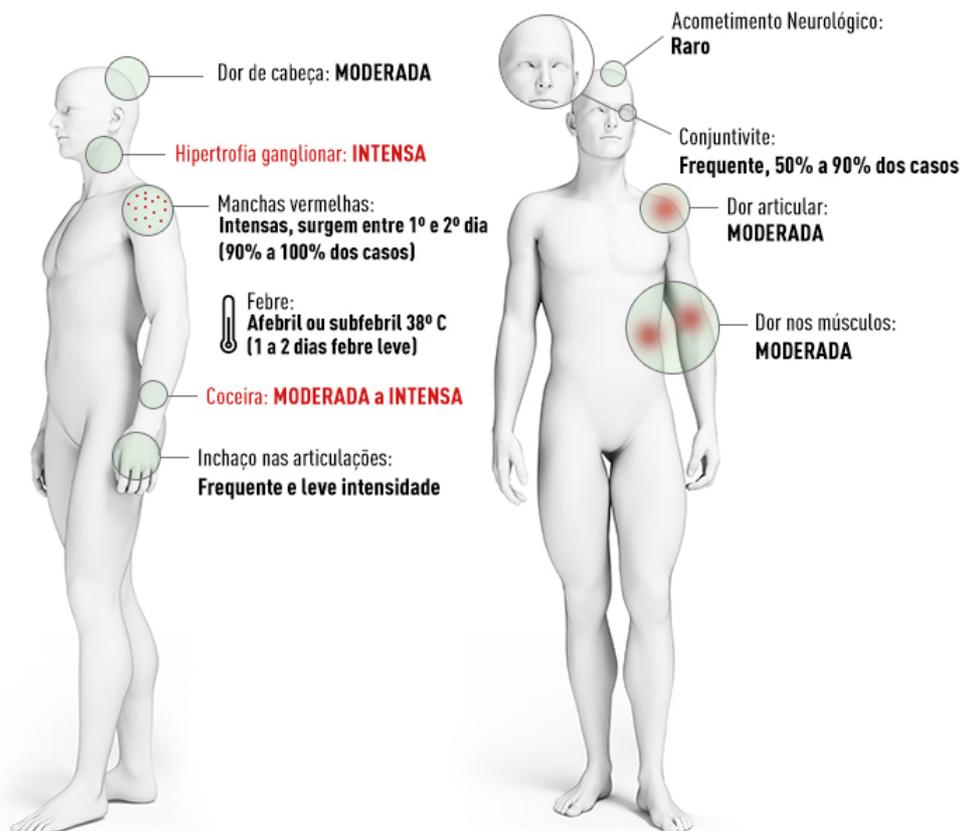
**Figura 5:** Países e territórios onde casos de Chikungunya foram relatados

**Fonte:** [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) acesso em fevereiro de 2019

O vírus Zika, descrito em 1947, pertence ao gênero *Flavivirus*, da Família *Flaviviridae* e possui as linhagens do Leste e Oeste Africano e também da região Asiática, que se espalhou pelas Américas a partir de 2015 (MUSSO, 2016).

A transmissão do Zika é principalmente vetorial, por mosquitos do gênero *Aedes aegypti*; no entanto, existem evidências de transmissão sexual e por transfusão sanguínea (WHO, 2016).

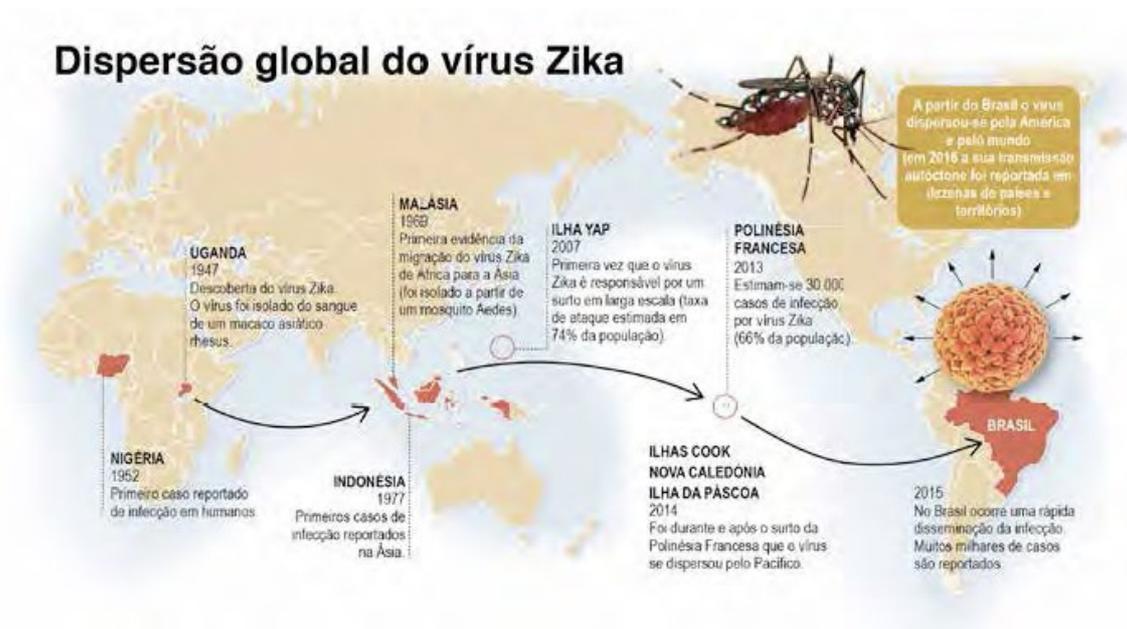
O padrão da doença é caracterizado por febre baixa (menor do que 38,5 C) não relatada em todos os casos, durando cerca de um a dois dias, acompanhada de exantemas no primeiro ou segundo dia, dor muscular leve, dor nas articulações de intensidade leve a moderada, frequente observação de edema nas articulações de intensidade leve, prurido e conjuntivite não purulenta em grande parte dos casos (CARDOSO, 2015).



**Figura 6:** Manifestações clínicas da infecção pelo vírus Zika  
**Fonte:** Ministério da Saúde, 2018

Os primeiros eventos relacionados ao vírus Zika no Brasil foram detectados em fevereiro de 2015 pela Rede CIEVS do Nordeste, que notificou surtos de doença exantemática pruriginosa a esclarecer (HEUKELBACH, 2016). A circulação do vírus no País foi confirmada laboratorialmente em abril de 2015 (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015) em amostras de pacientes do município de Camaçari, Bahia. Em maio do mesmo ano, foram confirmados casos por laboratório em Natal/RN, Sumaré e Campinas/SP, Maceió/AL e Belém/PA. (BROGUEIRA, 2017) (Figura 7).

ika



**Figura 7:** Dispersão global do vírus Z  
**Fonte:** Brogueira, 2017

Em 2016, houve confirmação e transmissão autóctone do vírus Zika em todas as unidades federadas do Brasil.

No Acre, o aumento na incidência de casos de Zika é de 86%, passando de 26 casos em 2017 para 51 em 2018 (MS 2018).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Geral:

Determinar a prevalência das Arboviroses e seu impacto nos pacientes com Anemia Falciforme no Estado do Acre.

#### 3.2 Específico:

- Descrever as características epidemiológicas e clínicas dos portadores de Anemia Falciforme com Dengue, Zika e Chikungunya
- Verificar a relação entre a anemia e a presença de complicações nesses pacientes.

## **4. MATERIAL E MÉTODO**

### **4.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo transversal descritivo, para determinar a Prevalência de Arboviroses e seu Impacto em Pacientes com Anemia Falciforme no Estado do Acre no período de janeiro a junho de 2019.

### **4.2 Área do Estudo**

O Estado do Acre localiza-se no sudoeste da Região Norte do Brasil e faz divisa com duas unidades federativas, Amazonas ao Norte e Rondônia a Leste e faz fronteira com dois países: Bolívia a sudeste e Peru a Oeste, compreendendo 22 municípios. Possui extensão territorial de 164.123,738 km<sup>2</sup> e população estimada de 869.265 pessoas.

A capital Rio Branco tem uma extensão territorial de 8.835,68 Km<sup>2</sup>, se localiza a 9°58'29" sul e a 67°48'36" oeste, numa altitude de 153 metros acima do nível do mar (IBGE, 2018). Constituído por aproximadamente 180 bairros, localizado na mesorregião do Vale do Acre – Regional Baixo Acre limita-se ao norte com os municípios de Bujari e Porto Acre e com o Amazonas, ao sul com os municípios de Xapuri e Capixaba, a leste com o município de Senador Guiomard e a oeste com o município de Sena Madureira.

População estimada de 401.155 (IBGE, 2018), concentrando-se 45,82% da população total do Estado de Acre. A densidade geográfica é 38,03 habitantes por km<sup>2</sup>, onde 91,82% da população residem na zona urbana e 8,18% na zona rural.

### **4.3 Sujeitos de estudo**

Foram selecionados 65 pacientes com diagnóstico de Anemia Falciforme, procedentes de todo o Estado do Acre, cadastrados no ambulatório de hematologia pediátrica, localizado no Hospital das Clínicas do Acre e no Núcleo de Atendimento em Triagem Neonatal (NATIVIDA), na cidade de Rio Branco, Acre, que são os dois únicos centros de referência ao atendimento gratuito às crianças portadoras de AF do estado do Acre, sendo o NATIVIDA

uma organização não governamental (ONG) e o Hospital das Clínicas um hospital da rede pública de saúde.

#### **4.4 Critérios de inclusão e de exclusão**

Critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de AF, confirmados através da triagem neonatal ou pela eletroforese de hemoglobina, cujos responsáveis concordaram assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e que apresentaram pelo menos 1 dos 8 critérios clínicos frequentes nas infecções por arbovírus (febre, mialgia, cefaléia, artralgia, exantema e/ou prurido, alterações neurológicas ou sangramentos) nos últimos 6 meses.

Critérios de exclusão: Foram excluídos os pacientes que não compareceram para consulta no período da coleta dos dados, os que não conseguiram fazer a coleta da amostra biológica ou apresentaram os sinais e sintomas clínicos há mais de 6 meses.

#### **4.5 Coleta dos dados**

A coleta dos dados foi realizada durante o atendimento ambulatorial em todos os pacientes com Anemia Falciforme que aceitaram participar da pesquisa e que estivesse dentro dos critérios de inclusão. Foi explicado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e após assinatura, foi aplicado um questionário pelo médico assistente aos pacientes, pais ou responsáveis no momento da consulta, com perguntas referentes aos sinais e sintomas apresentados nos últimos 6 meses, além de número de internações, transfusões de hemácias ou antibioticoterapia neste mesmo período.

Posteriormente, esses pacientes foram encaminhados ao laboratório do Hospital das Clínicas do Acre para coleta dos exames sorológicos, realizado pela equipe do próprio serviço, que cadastravam ao sistema GAL (Gerenciador de Ambiente Laboratorial – DATASUS) e as amostras foram encaminhados ao LACEN (Laboratório Central) para realizarem sorologia (IgM e IgG ELISA 96 NOVAGNOST) para Dengue, Zika e Chikungunya. Foram avaliados os exames de hemograma, provas de função e agressão hepática, hemólise (Bilirrubinas Total e Frações, albumina, TAP,

TGO, TGP, DHL), além de ferritina e hemoglobina Fetal, que são exames de controle, solicitados em consulta ambulatorial.

Considerando como valores de referência de normalidade para exames bioquímicos conforme tabela 1.

**Tabela 01:** Valores de referência de normalidade para exames bioquímicos

Teste bioquímico:	Valores de referência
Bilirrubina total	0 a 1mg/dL
Bilirrubina direta	0 a 0,3mg/dL
Bilirrubina indireta	0 a 0,7mg/dL
TGO/AST	10 a 39U/L
TGP/ALT	10 a 45U/L
DHL	230 a 460U/L
Ferritina	13 a 400ng/mL
Hemoglobina Fetal	<2%

#### 4.6 Análise de dados

Foi realizado uma análise descritiva das características dos pacientes com Anemia Falciforme, no momento do ingresso no estudo, quanto às características demográficas e clínicas. Foram observadas as distribuições das variáveis categóricas e contínuas, para estas últimas, foram apresentadas as médias e desvios-padrão e para as categóricas medidas de frequência.

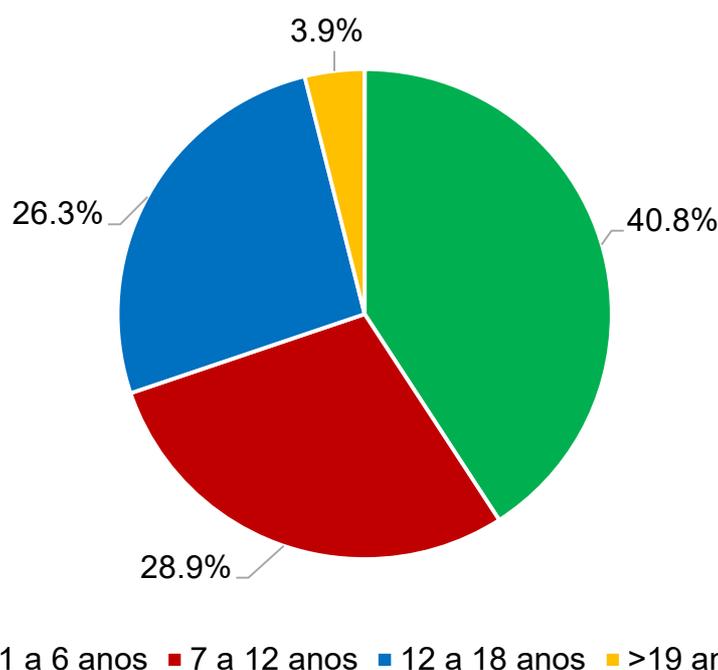
#### 4.7 Aspectos éticos

Essa pesquisa está em consonância com a resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde –CNS, que contempla as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos.

Foi elaborado um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas do Acre. Número do Parecer: 3.544.386.

## 5 RESULTADOS

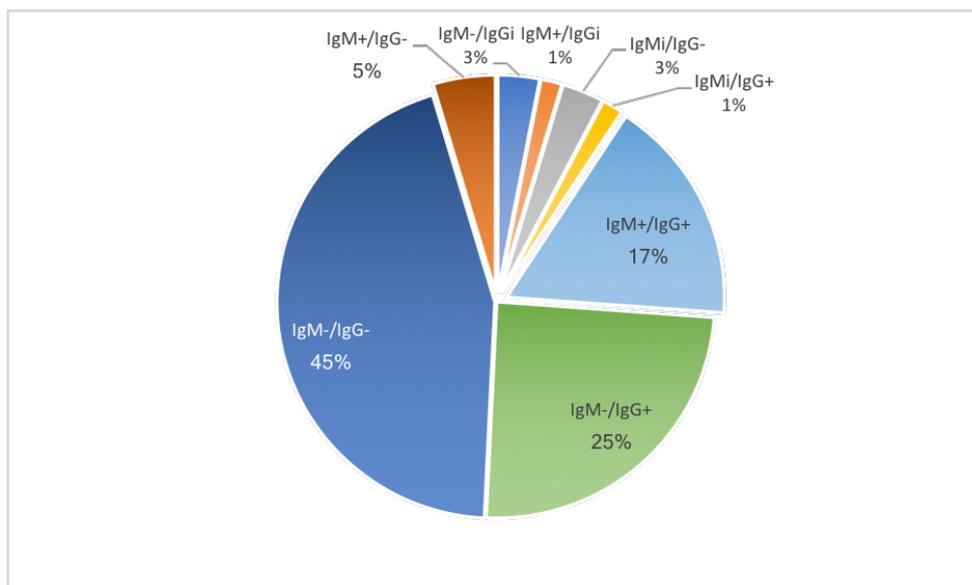
Dos 93 pacientes atendidos no ambulatório de Anemia Falciforme no período de janeiro a junho de 2019, 65 destes (69,9%) foram selecionados com suspeita clínica de Arbovirose. A média de idade dos pacientes foi de 8,9 anos, com predominância da faixa etária de 1 a 6 anos de 40,8%, seguida de 7 a 12 anos com 28,9%, 12 a 18 anos com 26,3% e maiores que 19 anos com 3,9%, representado na figura 08. O sexo masculino foi o mais frequente (55,4%). A cor parda prevaleceu com 81,5% dos pacientes, brancos 10,8% e negros 7,7%. A maioria dos pacientes foram procedentes da capital Rio Branco, representando 56,9% da amostra, 32,3% do interior do estado do Acre e 10,8% de outros estados vizinhos (RO e AM).



**Figura 08:** Faixa de idade, em anos, dos pacientes com Anemia Falciforme e suspeita clínica de Arbovirose, atendidos em Rio Branco-Acre

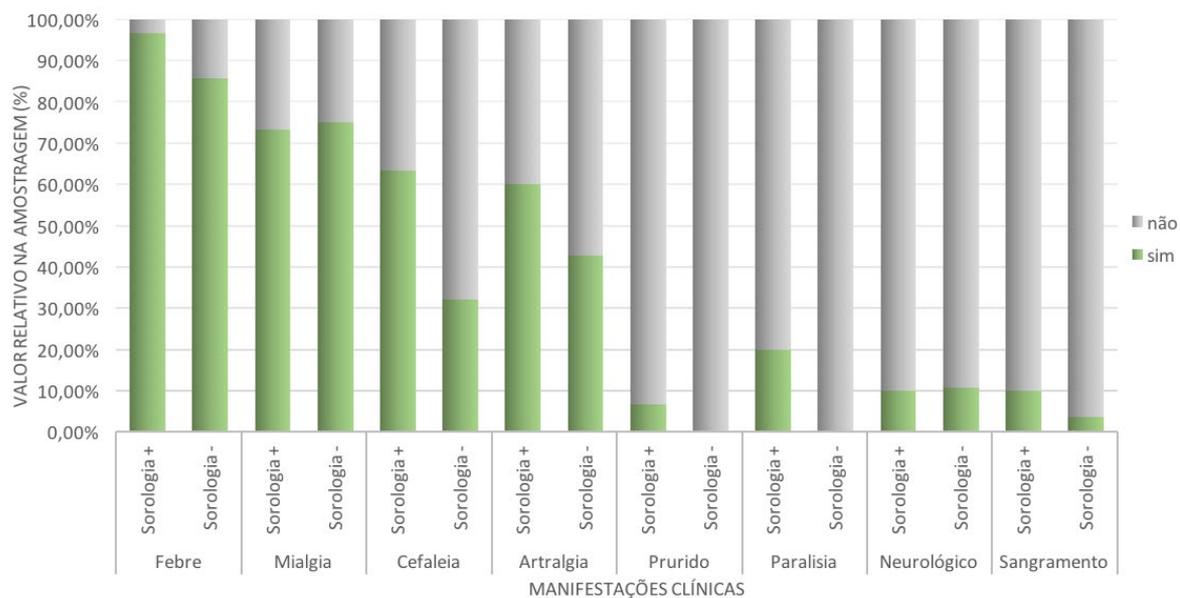
Em relação aos resultados sorológicos para dengue, a maioria dos pacientes (55%) apresentou positividade nos resultados, sendo os testes realizados tanto para detecção de IgM quanto para IgG com resultados classificados em positivo (+), negativo (-) e indeterminado (i). De acordo com estes resultados, os pacientes foram divididos nos seguintes grupos: IgM-/IgG+

(25%), IgM+/IgG+ (17%), IgM+/IgG- (5%), IgM-/IgGi (3%), IgMi/IgG- (3%), IgMi/IgG+ (1%), IgM+/IgGi (1%) e IgM-/IgG- (45%) (Figura 09). Vale ressaltar que, no momento da realização destes exames, o Laboratório Central, responsável pela realização das sorologias no Estado do Acre, não disponibilizava dos kits para zika vírus e chikungunya, o que impossibilitou a realização dos referidos testes.



**Figura 09:** Perfil sorológico para dengue nos pacientes com anemia falciforme atendidos em Rio Branco-Acre

Na Figura 10, são demonstradas as manifestações clínicas por grupos sorológicos positivos e negativos para dengue, onde respectivamente prevaleceram febre (96,7%), mialgia (73,3%), cefaléia (63,3%) e artralgia (60%) como os principais sinais e sintomas. Notamos que a frequência no grupo sorologia positiva em relação grupo sorologia negativa é maior, exceto a mialgia. Prurido (6,7%) e paralisia (20%) foi demonstrado apenas nos pacientes com sorologia positiva. Sangramento ocorreu em 10% dos pacientes positivos para dengue e 3,6% nos negativos para dengue.



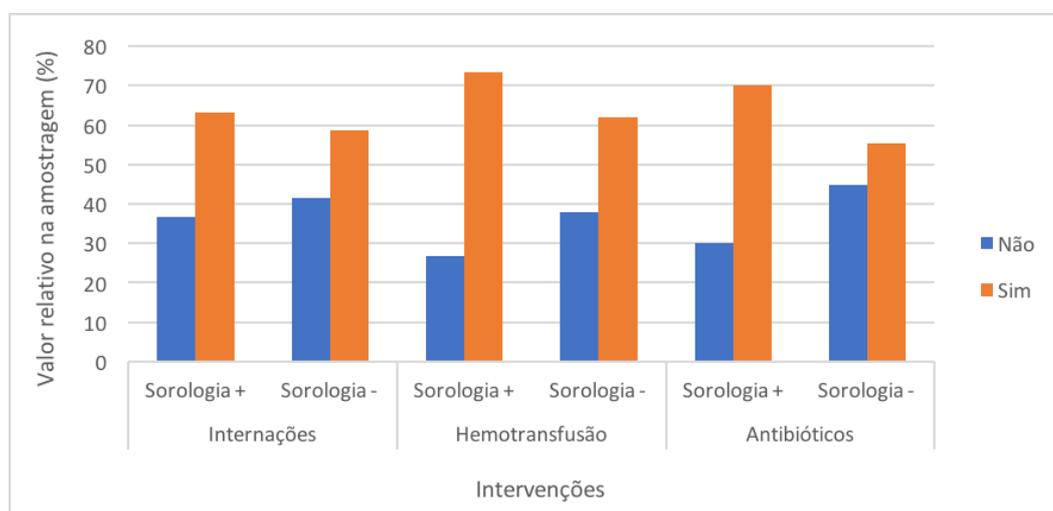
**Figura 10:** Manifestações clínicas por grupo sorológico para dengue nos pacientes com Anemia Falciforme atendidos em Rio Branco-Acre

O uso da medicação Hidroxiuréia é feito por 38,5% de todos os pacientes estudados neste trabalho, que corresponde a pacientes que geralmente apresentam sintomas mais intensos da doença, principalmente crises de dor recorrente. No grupo com positividade sorológica, 36,7% fazem uso da medicação e no grupo negativo, 41,4% (Tabela 02).

Sorologia	Hidroxiuréia	Internações	Hemotransfusões	Antibióticos
Positiva	Sim (36,7%)	Não (36,7%)	Não (26,7%)	Não (30,0%)
	Não (63,3%)	1 a 2 (50,0%)	1 a 2 (56,7%)	1 a 2 (60,0%)
		≥ 3 (13,3%)	≥ 3 (16,7%)	≥ 3 (10%)
Negativa	Sim (41,4%)	Não (41,4%)	Não (37,9%)	Não (44,8%)
	Não (58,6%)	1 a 2 (58,6%)	1 a 2 (55,2%)	1 a 2 (51,7%)
				≥ 3 (6,9%)

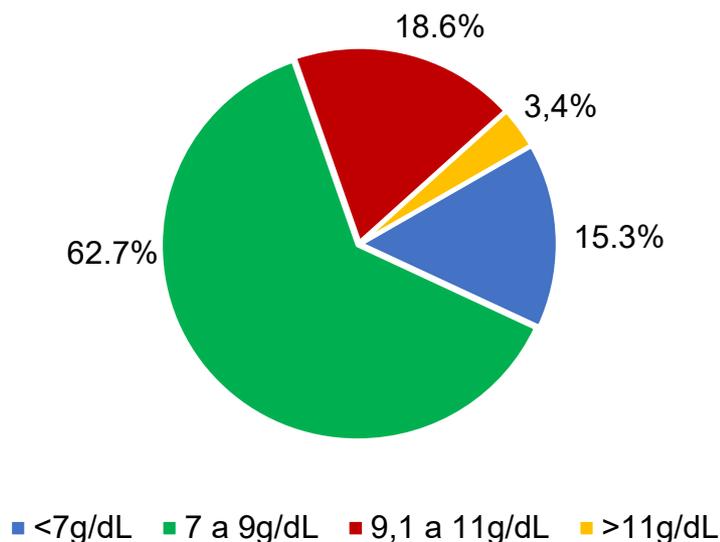
**Tabela 02:** Uso de Hidroxiuréia, internações, transfusões e uso de antibioticoterapia em pacientes com Anemia Falciforme de acordo com a sorologia para dengue em Rio Branco-Acre

A maioria dos pacientes passaram por internações hospitalares, porém foram mais frequentes nos pacientes com sorologia positiva (63,3%), enquanto nos pacientes com sorologia negativa foi de 58,8%. As transfusões também tiveram destaque ao grupo sorologia positiva, onde 56,7% de seus pacientes receberam concentrado de hemáceas de 1 a 2 vezes neste período, e 16,7% receberam 3 ou mais vezes, e apenas 26,7% não tiveram transfusão. Comparando com o grupo sorologia negativa, 37,9% não receberam concentrado de hemácias. Antibioticoterapia foi prescrita para 70% dos pacientes com sorologia positiva, enquanto os outros pacientes com sorologia negativa, 55,1% receberam antibióticos (Tabela 02).



**Figura 11:** Intervenções (internações, transfusões e uso de antibioticoterapia) em pacientes com Anemia Falciforme de acordo com a sorologia para dengue em Rio Branco-Acre

Quanto às características laboratoriais, levando em consideração a Hemoglobina (Hb), todos os pacientes apresentaram anemia (hemoglobina < 11,5 g/dL), com média de 7,6 g/dL (DP±1,34), predomínio de 62,7% na faixa de Hb entre 7,1 e 9,0 g/dL, 18,6% entre 9,1-11 g/dL, 15,3% menor que 7g/dL e 3,4% maior que 11g/dL (Figura 11), tendo valor mínimo de Hb de 4,2g/dL e o maior valor de 11,3g/dL.



**Figura 11:** Perfil da Hemoglobina, em g/dL, nos pacientes com Anemia Falciforme e suspeita de Arbovirose, em Rio Branco-Acre

A leucocitose (número de leucócitos totais maior que 12000 células/mm<sup>3</sup>) prevaleceu em 52,8% dos exames, destacando que não houve nenhum paciente com leucopenia (<4000 células/mm<sup>3</sup>). Em relação às plaquetas, apenas 1 paciente apresentou trombocitopenia (<150 mil/mm<sup>3</sup>), com frequência de exames normais de 79,7% (plaquetas entre 150 a 450 mil/mm<sup>3</sup>) e trombocitose, em 18,6% (plaquetas maior de 450 mil/mm<sup>3</sup>). A mediana de Hemoglobina fetal (HbF) foi de 12, com média de 13,7. Em relação a ferritina, 38,5% tiveram resultados acima de 400 ng/mL e média de 459,3 ng/mL, enquanto a desidrogenase láctica (DHL) obteve média de 599 U/L. As provas de função hepática encontraram-se acima do limite superior da normalidade em 56% dos exames de TGO e 24% de TGP.

## 6 DISCUSSÃO

Fica claro nesta pesquisa que é praticamente inexistente estudos associando arboviroses e anemia falciforme; porém, existem trabalhos relacionando fatores de risco e complicações na dengue grave, como desnutrição, infecções secundárias e comorbidades como anemia falciforme, sendo esta última, com risco aumentado para gravidade e morte (ALARCÓN, 2015).

Neste estudo, os pacientes em sua maioria (69,9%) passaram por comorbidades e necessidades de intervenção médica no período avaliado, como internações, transfusões e antibioticoterapia, corroborando com o estudo que demonstra a anemia falciforme ser reconhecidamente uma doença prevalente no Brasil e com alta morbidade e mortalidade precoce (PARRA, 2003; CANÇADO 2007).

Ficou evidenciado nestes pacientes, que a maioria dos investigados (55%), tiveram infecção pelo vírus da dengue, reforçando que a floresta amazônica é uma das maiores reservas de arbovírus do mundo, não só devido às condições climáticas favoráveis, mas também à grande diversidade da fauna, com abundante variedade de artrópodes hematófagos e vertebrados silvestres, que constituem os elementos fundamentais para a manutenção desses vírus (TRAVASSOS, 1997). A carência de programas eficazes de Saúde Pública, a ineficiência de saneamento básico e a falta de um controle adequado dos mosquitos favorecem esses vetores e a disseminação viral (CAMPANELLI, 2007).

Se faz necessário diante do exposto, direcionar as equipes que fazem o primeiro atendimento a estes pacientes, visto que durante o estudo, todos os pacientes que tiveram critérios para serem inseridos na pesquisa passaram pelo pronto atendimento, porém não foram solicitados sorologias para arbovírus em nenhum destes, colaborando com estudos que sugerem a necessidade da implementação de políticas e da crescente disponibilização da informação sobre a doença falciforme, onde o desconhecimento ainda é bastante presente em toda sociedade, gravemente incluindo também profissionais de saúde e gestores públicos (ARAÚJO, 2007). Ao escutar a trajetória destas pessoas são comuns relatos de complicações sem

diagnóstico, tratamento inadequado das intercorrências e peregrinação em diversos hospitais e especialidades em busca de cuidado (CORDEIRO, 2007; ARAÚJO, 2007; CARVALHO, 2010b; XAVIER, 2011).

Em nossos resultados, fica claro que os pacientes falciformes que apresentaram sorologia positiva foram mais sintomáticos do que os que tiveram sorologia negativa e segundo Arzuza-Ortega, 2016, pacientes com anemia falciforme e infecção por arbovírus apresentam maior risco de complicações e desfechos graves e fatais, relatando a importância de um cuidado rigoroso nestes pacientes com enfermidades concomitantes.

As complicações clínicas mais frequentes deste estudo encontrada nos pacientes falciformes com sorologia positiva foram febre, dor muscular e articular, cefaléia, com alterações laboratoriais significativas, anemia severa e leucocitose e conforme DUARTE, 2016, os achados clínicos principais foram febre e manifestações cutâneas, seguidos de irritabilidade, artralgia/artrite e vômitos, enquanto que os laboratoriais foram alta frequência de anemia e alteração do leucograma.

Por se tratar de uma anemia hemolítica hereditária, esses pacientes apresentam uma hemólise constante, que em vigência de quadro febril, onde praticamente quase todos nossos pacientes apresentaram febre (96,7%), fica evidente a piora da palidez, icterícia e dores. Arboviroses podem precipitar a hemólise intravascular em pacientes com anemia falciforme, evoluindo com piora da palidez e icterícia já presente neste grupo de pacientes (Jetsrisupard A et al, 2006).

O interesse em diagnosticar os casos, buscando evitar o uso indiscriminado de antibioticoterapia, já que 70% dos pacientes com sorologia positiva para dengue receberam antibióticos no primeiro atendimento, se faz necessário para o direcionamento de estratégias futuras.

Destaca-se a relevância e necessidade de se estudar a doença falciforme, considerando a malha social na qual a enfermidade está submersa, buscando fazer emergir a voz dos sujeitos protagonistas desta realidade: as pessoas com a doença e suas famílias, buscando a compreensão dos caminhos percorridos pelas pessoas com AF e suas complicações em busca de cuidado e tratamento adequado (DIAS, 2016).

## 7 CONCLUSÃO

Concluimos neste trabalho que a prevalência de dengue neste grupo de pacientes com anemia falciforme foi de 55%.

Dos pacientes que apresentaram positividade para Dengue, notou-se um maior impacto neste grupo comparado com pacientes que apresentaram anticorpos negativos, sofrendo maior número de intervenções como internações, transfusões e antibioticoterapia.

A média de idade dos pacientes foi de 8,9 anos, com predominância da faixa etária de 1 a 6 anos de 40,8%, seguida de 7 a 12 anos com 28,9%, 12 a 18 anos com 26,3% e maiores que 19 anos com 3,9%. O sexo masculino foi o mais frequente (55,4%). A cor parda prevaleceu com 81,5% dos pacientes, brancos 10,8% e negros 7,7%. A maioria dos pacientes foram procedentes da capital Rio Branco, representando 56,9% da amostra, 32,3% do interior do estado do Acre e 10,8% de outros estados vizinhos (RO e AM).

As manifestações clínicas mais frequentes nos pacientes com sorologia positiva para dengue foram respectivamente febre (96,7%), mialgia (73,3%), cefaléia (63,3%), artralgia (60%), seguido de paralisia (20%), sangramento (10%) e prurido (6,7%).

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRIEHL R.W. - Nucleation, fiber growth and melting, and domain formation and structure in sickle cell hemoglobin gels. *J Mol Biol* 1995; 245: 710-23.
2. EMBURY S.H. - Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Bennett, J.C., Plum, F., eds - *Cecil Textbook of Medicine*, 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 882.
3. STEINBERG M.H., ADEWOYE A.H. Modifiers genes and sickle cell anemia. *Curr Opin Hematol*. 2006; 13:131-6.
4. FABRY M.E., KAUL D.K. Sickle cell vaso-occlusion. *Hematol/Oncol Clin N Am*. 1991;5:375-98.
5. KAUL D.K., NAGEL R.L. Sickle cell vasoocclusion: many issues and some answers. *Experientia*. 1993;49:5-15
6. SERJEANT G.R. Sickle cell disease. 2ª edição. Oxford University Press; 1992. p. 631.
7. FIGUEIREDO, M.S. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. *Rev. bras. Hematol. Hemoter*. 2007; 29(3): 215-217.
8. PARRA, F. C.; AMADO, R. C. et al. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; v. 100, p. 177-82.
9. CANÇADO R.D., JESUS J.A. A doença falciforme no Brasil. *Rev bras hematol hemoter*, 2007; 29(3):204-206.
10. MILLER S.T., SLEEPER L.A., PEGELOW C.H., ENOS L.E., WANG W.C., WEINER S.J., et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342:83-9. Apud Portaria SAS/MS nº 872, de 06 de novembro de 2002.
11. ALVES A.L. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. *Informe Epidemiológico do SUS* 1996; 5: 45-53.
12. HERRICK J.B. - Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med* 1910; 6: 517-21.
13. TRAVASSOS DA ROSA APA, TRAVASSOS DA ROSA JFS, PINHEIRO FP, VASCONCELOS PFC. Arboviroses. In: Leão RNQ. *Doenças infecciosas e parasitárias – enfoque amazônico*. Belém: CEJUP; UEPA; Instituto Evandro Chagas; 1997. p.207-25.
14. RUST RS. Human arboviral encephalitis. *Semin Pediatr Neurol*. 2012 Sep;19(3):130-51.
15. ARAÚJO, P.I.C. O autocuidado na doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2007; São José do Rio Preto, v.29, n.3, p. 239-246, July/Sept.
16. BRAGA, J.A.P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2007; São José do Rio Preto, v.29, n.3, p. 233-238, July/Sept.
17. CANÇADO, R.D. & ARAGÃO, J.A. A doença falciforme no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2007; São José do Rio Preto, v.29, n.3, p. 203-206, July/Sept.

18. GIL, KAREN M. Behavioral Assessment of Sickle Cell Disease Pain. In: NASH, Kermit B. (Editor). *Psychosocial Aspects of Sickle Cell Disease: Past, Present, and Future Directions of Research*. NY, 1994.
19. JESUS JA. Doença Falciforme no Brasil. *Gazeta Médica da Bahia*. 2010; 80(3): 8-9.
20. LOBO, C. et al. Crises Dolorosas na Doença Falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. São José do Rio Preto. 2007; v.29, n.3, p. 247-258, July/Sept.
21. NIH, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Blood Diseases and Resources; *Management of Sickle Cell Disease*. 4th ed. Bethesda, MD: UNITED STATES, Health Department. NIH publication. 2004.
22. PEREIRA, S. A. S et al. Doença falciforme e qualidade de vida: um estudo da percepção subjetiva dos pacientes da Fundação Hemominas, Minas Gerais, Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2008; 30(5):411-416.
23. RAHIMY, M.C. et al. Effect of a Comprehensive clinical care program on disease course in severely ill children with sickle cell anemia in a sub-Saharan African setting. *Blood*. 2003; V. 10, n.3, p. 834-838.
24. ZAGO, M. A. Anemia falciforme e doenças falciformes. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. *Manual de doenças mais importantes por razões étnicas, na população brasileira afro-descendentes*. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
25. BHATT S, GETHING PW, BRADY OJ, MESSINA JP, FARLOW AW, MOYES CL, et al. A distribuição global e o ônus da dengue. *Natureza*. 2013; 496: 504-507. 10.1038 / nature12060 [ [Artigo gratuito do PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Referência cruzada](#) ]
26. STANAWAY JD, SHEPARD DS, UNDURRAGA EA, HALASA A, COFFENG LE, BRADY OJ, et al. O ônus global da dengue: uma análise do estudo Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16 : 712-723. 10.1016 / S1473-3099 (16) 00026-8 [ [artigo livre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [referência cruzada](#) ]
27. BRATHWAITE DICK O, SAN MARTIN JL, MONTOYA RH, DEL DIEGO J, B ZAMBRANO, DAYAN GH. A história dos surtos de dengue nas Américas. *Am J Trop Med Hyg*. 2012; 87: 584-593. 10.4269 / ajtmh.2012.11-0770 [ [Artigo livre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Referência cruzada](#) ]
28. PETERSEN LR, DJ JAMIESON, POWERS AM, HONEIN MA. Vírus Zika. *N Engl J Méd*. 2016; 374: 1552-1563. 10.1056 / NEJMra1602113 [ [PubMed](#) ] [ [referência cruzada](#) ]
29. PETERSEN E, WILSON ME, TOUCH S, MCCLOSKEY B, MWABA P, BATES M, et al. Rápida propagação do vírus Zika nas Américas - Implicações para a preparação da saúde pública para os encontros de massa nos Jogos Olímpicos de 2016 no Brasil. *Int J Infect Dis*. 2016; 44 : 11-15. 10.1016 / j.ijid.2016.02.001 [ [PubMed](#) ] [ [referência cruzada](#) ]

30. BEATTY ME, BEUTELS P, MELTZER MI, SHEPARD DS, HOMBACH J, HUTUBESSY R, et al. Economia da Saúde da Dengue: Uma Revisão Sistemática da Literatura e Avaliação do Painel de Especialistas. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84: 473-488. 10.4269 / ajtmh.2011.10-0521 [ [artigo livre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [referência cruzada](#) ]
31. ADAMS, R. J., et al. "Big strokes in small persons." *Arch. Neurol.* 64.11 2007: 1567-74.
32. BELCHER, J. D., et al. "Activated monocytes in sickle cell disease: potential role in the activation of vascular endothelium and vaso-occlusion." *Blood* 96.7 2000: 2451-59.
33. BRITAIN, J. E.; L. V. PARISE. "The alpha4beta1 integrin in sickle cell disease." *Transfus. Clin. Biol.* 15.1-2 2008: 19-22.
34. CANALLI, A. A., et al. "Increased adhesive properties of neutrophils in sickle cell disease may be reversed by pharmacological nitric oxide donation." *Haematologica* 93.4 2008: 605-09.
35. FRENETTE, P. S. "Sickle cell vasoocclusion: heterotypic, multicellular aggregations drive by leukocyte adhesion." *Microcirculation.* 11.2 2004: 167-77.
36. HEBBEL, R. P.; R. S. SCHAWARTZ; N. MOHANDAS. "The adhesive sickle erythrocyte: cause and consequence of abnormal interactions with endothelium, monocytes/macrophages and model membranes." *Clin. Haematol.* 14.1 1985: 141-61.
37. INWALD, D. P., et al. "Platelet and leukocyte activation in childhood sickle cell disease: association with nocturnal hypoxemia." *Br. J. Haematol.* 111.2 2000: 474-81.
38. LEE, S. P., et al. "Biologically active CD40 ligand is elevated in sickle cell anemia: potential role for platelet-mediated inflammation." *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26.7 2006: 1626-31.
39. OKPALA, I. "The intriguing contribution of white blood cells to sickle cell disease – a red cell disorder." *Blood Rev.* 18.1 2004: 65-73.
40. SERJEANT, G. R. "The emerging understanding of sickle cell disease." *Br. J. Haematol.* 112.1 2001: 3-18.
41. VILLAGRA, J., et al. "Platelet activation in patients with sickle disease, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin." *Blood* 110.6 2007: 2166-72.
42. GLADWIN MT, VICHINSKY E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2254-65.
43. WOOD KC, GRANGER DN. Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(9):926-32.
44. HEBBEL RP, OSAROGIAGBON R, KAUL D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation.* 2004;11(2):129-51.

45. KATO GJ, GLADWIN MT, STEINBERG MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* 2007;21(1):37-47.
46. BRASIL. Ministerio da Saude. Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia. Brasília, 28 nov. 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014-ministerio-da-saude-confirma-relacaoentre-virus-zika-e-microcefalia>>. Acesso em: 6 dez. 2015.
47. CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg. Infect Dis.* 2015; v. 21, n. 10, p. 1885-1886.
48. CARDOSO C. W.; et al. Outbreak of Exanthematous Illness associated with Zika, Chikungunya, and Dengue viruses. *Emerg. Infect Dis.* 2015; v. 21, n. 12, p. 2274-2276.
49. HEUKELBACH, J.; et al. Zika virus outbreak in Brazil. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2016; v. 10, n. 2, p. 116-120.
50. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 160 p.
51. \_\_\_\_\_. Situação Epidemiológica / Dados. 2017. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-dengue>>. Acesso em: 10 out. 2017.
52. MUSSO, D.; GUBLER, D. J. Zika vírus. *Clin. Microbiol.* 2016; Rev., v. 29, n. 3, p. 487-524.
53. ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952–53. I. Clinical features. *Transaction of the Royal Society Tropical Medicine & Hygiene.* 1953; v. 49, n. 1, p. 28-32.
54. TEIXEIRA, M. G.; et al. The epidemic of Zika virus-related microcephaly in Brazil: detection, control, etiology, and future scenarios. *Am. J. Public Health.* 2016; v. 106, n. 4, p. 601-605.
55. WHO - World Health Organization. Dengue control. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/entity/denguecontrol/en/index.html>>. Acesso em: 9 ago. 2016.
56. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Geneva: World Health Organization, 2009.
57. REES DC, WILLIAMS TN, GLADWIN MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018-31.
58. INÍGUEZ ED, LÓPEZ MAC, JULIAN MEC, García PG. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidade autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An Pediatr.* 2003; 58:146-55.
59. HOKAMA NK, HOKAMA POM, MACHADO PEA, MATSUBARA LS. Interferência da malária na fisiologia e na fisiopatologia do eritrócito (Parte 2 - Fisiopatologia da malária, da anemia falciforme e suas inter-relações). *J Bras Med* 2002; 83:40-8.
60. COSTA FF, ZAGO MA, COVAS DT, BOTTURA C. Asplenia e infecção. *Rev Paul Med.* 1986;104:323-6.
61. CASTRO O. Management of sickle cell disease (colon) recent advances and controversies. *Brit J Haemat.* 1999;107:2-11.

62. MAGNUS SA, HAMBLETON IR, MOOSDEEN F, SERJEANT GR. Recurrent infections in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 1999; 80:537-41.
63. GONZÁLEZ D, CASTRO OE, KOURÍ G, PÉREZ J, MARTÍNEZ E, VÁZQUEZ S, et al. Classical dengue hemorrhagic fever resulting from two dengue infections spaced 20 years or more apart: Havana, dengue 3 epidemic, 2001–2002. *Int J Infect Dis*. 2005;9: 280–5.
64. ARZUZA-ORTEGA L, POLO A, PÉREZ-TATIS G, LÓPEZ-GARCÍA H, PARRA E, PARDO-HERRERA LC, et al. Fatal Zika virus infection in girl with sickle cell disease, Colombia. *Emerg Infect Dis*. 2016. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2205.151934>.
65. JETSRISUPARD A et al., Development of severe anemia during fever episodes in patients with hemoglobin E trait and hemoglobin H disease combinations. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2006, 28(4):249–253.
66. RITZ N, HUFNAGEL M, GÉRARDIN P. Chikungunya in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34: 789-91.
67. DUARTE MCMB, et al. Infecção por Chikungunya em lactentes. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant*. 2016; Recife, 16(Supl. 1): S73-S81 nov.
68. ALARCÓN J, et al. Mortalidad por dengue asociada a anemia de células falciformes. *Rev. Gastrohnp*. 2015; vol. 17, Supl. 1 S26-S29.