

DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DE RECÉM-NASCIDOS COM TRAÇO FALCIFORME EM SERGIPE

Spatial distribution of newborns with sickle cell trait in Sergipe, Brazil

Débora Cristina Fontes Leite^{a,*} , Rosana Cipolotti^a , Ricardo Queiroz Gurgel^a , Paulo Ricardo Saquete Martins Filho^a , Gabriel Dantas Lopes^b 

RESUMO

Objetivo: Basear-se na distribuição espacial do traço falciforme (TF) para analisar a frequência dos portadores da hemoglobina S (HbS) em Sergipe.

Métodos: A amostra foi constituída por todos os indivíduos nascidos em Sergipe, no período de outubro de 2011 a outubro de 2012, submetidos à triagem neonatal pelo Sistema Único de Saúde, ano de início da triagem universal no Estado. Os testes foram realizados em unidades básicas de saúde e encaminhados para o laboratório do Hospital Universitário, onde foram analisados. A análise da distribuição espacial dos indivíduos heterozigotos para hemoglobinopatias foi realizada por autocorrelação espacial (índice de Moran).

Resultados: Dentre os 32.906 recém-nascidos estudados, 1.202 apresentaram outras hemoglobinas além da Hemoglobina A. Houve correlação positiva entre a porcentagem de negros e mestiços e a incidência de TF. A maioria dos casos foi encontrada nos municípios de Aracaju (n=273; 22,7%), Nossa Senhora do Socorro (n=102; 8,4%), São Cristóvão (n=58; 4,8%), Itabaiana (n=39; 4,2%), Lagarto (n=37; 4,01%) e Estância (n=46; 4,9%).

Conclusões: Na análise de distribuição espacial por autocorrelação, identificaram-se regiões no Estado com maior frequência de HbS, o que é de extrema importância para o planejamento do sistema de saúde, podendo a mesma metodologia ser aplicada para identificação de outros locais com maior necessidade de centros para cuidados e orientações a portadores de doença falciforme e seus familiares.

Palavras-chave: Doença falciforme; Traço falciforme; Triagem neonatal; Distribuição espacial.

ABSTRACT

Objective: To use the spatial distribution of the sickle cell trait (SCT) to analyze the frequency of hemoglobin S (HbS) carriers in Sergipe.

Methods: The sample consisted of all individuals born in Sergipe from October 2011 to October 2012 who underwent neonatal screening in the public health system. Tests were carried out in basic health units and forwarded to the University Hospital laboratory, where they were analyzed. We used spatial autocorrelation (Moran's index) to assess the spatial distribution of heterozygous individuals with hemoglobinopathies.

Results: Among 32,906 newborns, 1,202 showed other types of hemoglobin besides Hemoglobin A. We found a positive correlation between the percentage of black and multiracial people and the incidence of SCT. Most SCT cases occurred in the cities of Aracaju (n=273; 22.7%), Nossa Senhora do Socorro (n=102; 8.4%), São Cristóvão (n=58; 4.8%), Itabaiana (n=39; 4.2%), Lagarto (n=37; 4.01%), and Estância (n=46; 4.9%).

Conclusions: The spatial distribution analysis identified regions in the state with a high frequency of HbS carriers. This information is important health care planning. This method can be applied to detect other places that need health units to guide and care for sickle cell disease patients and their families.

Keywords: Sickle cell disease; Sickle cell trait; Neonatal screening; Residence characteristics.

*Autor correspondente. E-mail: deboraleite2006@hotmail.com (D.C.F. Leite).

^aUniversidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.

^bUniversidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil.

Recebido em 21 de setembro de 2018; aprovado em 18 de janeiro de 2019; disponível on-line em 24 de fevereiro de 2020.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é a doença monogênica mais comum no mundo e está associada a uma mutação na hemoglobina (HbS) que forma polímeros nos glóbulos vermelhos dos pacientes, levando à anemia crônica. A AF é endêmica em muitas regiões onde a malária é ou foi comum devido ao caráter protetor do status de portador¹ e onde a proporção de descendentes de africanos é maior.² Em todo o continente americano, a distribuição de HbS – mais frequente em populações ao longo da costa leste – coincide com a distribuição de pessoas de descendência africana.³

No Brasil, a AF é mais frequente no Nordeste e em três estados da região Sudeste – São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais. Em geral, no Estado da Bahia, na região Nordeste, a incidência foi de 1:677 nascidos vivos. A alta prevalência da doença falciforme (DF) nessas regiões pode ser historicamente explicada pela migração forçada de indivíduos trazidos para o Brasil, como escravos vindos da África durante o período colonial, para trabalharem principalmente em plantações de cana-de-açúcar no Nordeste e em minas de ouro na região Sudeste.⁴

O traço falciforme (TF) é um status do portador da AF com uma cópia do gene beta globulina normal e uma cópia do heterozigoto produtor de gene variante falciforme (HbAS).⁵ Embora o TF seja considerado uma condição inofensiva, complicações como hipercoagulabilidade e eventos tromboembólicos venosos foram relatados, bem como doença renal, rabdomiólise por esforço e morte súbita relacionada a exercícios.⁶ Indivíduos com TF geralmente não são orientados ou totalmente informados sobre seu status de portador da AF, o que leva a uma confusão sobre os riscos à saúde e desconfiança das intenções subjacentes à triagem.⁷ Portanto, o aconselhamento e a orientação genética são importantes para as famílias de crianças com HbAS.⁸ A região Sudeste do Brasil tem tido uma alta prevalência de TF – um portador a cada 27 nascimentos. No entanto, segundo o Ministério da Saúde, o TF está presente em aproximadamente 5,3% da população da Bahia, Estado com o maior percentual.²

Há pacientes com AF em toda a parte no Nordeste do Brasil. No Estado de Sergipe, a prevalência de HbAS entre doadores de sangue é de 4,1%.⁹ Entretanto, não se sabe qual a prevalência entre os recém-nascidos na população em geral, bem como sua distribuição espacial. O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PTN) é um projeto de saúde pública que examina todos os neonatos em busca de uma variedade de condições, incluindo fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, AF e fibrose cística.¹⁰ O uso de geotecnologias e análises espaciais para AF HbAS pode possibilitar um planejamento eficaz para atender às necessidades dessa população.

Este estudo teve como objetivo descrever a distribuição espacial de indivíduos com AF HbAS, utilizando dados do PTN sobre hemoglobinopatias no Estado de Sergipe, Nordeste do Brasil.

MÉTODO

Este estudo foi realizado no Estado de Sergipe, a menor unidade federal em termos de extensão territorial no Brasil (21.910 km²). Sergipe está na região Nordeste e compreende 75 cidades agrupadas em três mesorregiões: Leste, Agreste e Sertão Sergipano. O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é de 0,681, a expectativa de vida ao nascer é de 72,1 anos e a taxa de mortalidade infantil é 18 por 1.000 nascidos vivos.¹¹ Aproximadamente 50% da população vive abaixo do Índice de Pobreza.¹² Os habitantes têm diversas origens étnicas, incluindo portugueses, alemães, italianos,¹³ e negros africanos.¹⁴

A população estudada incluiu nascidos vivos no primeiro ano de implantação do PTN para hemoglobinopatias em Sergipe (outubro de 2011 a outubro de 2012), abrangendo cerca de 80% dos nascidos vivos no Estado no período. Os 20% restantes dos recém-nascidos foram examinados em ambulatórios particulares e os dados não estão disponíveis. O programa de triagem coletou amostras do calcanhar até 30 dias após o nascimento, e os bebês com triagem positiva foram testados novamente. Os exames foram realizados em unidades básicas de saúde e encaminhados ao laboratório do Hospital Universitário, onde foram analisados. A eletroforese de focalização isoeletrica foi realizada para identificar o TF HbAS, conforme recomendado pela diretiva do governo brasileiro MS 822/01. Também foram coletados dados sobre sexo, etnia, data de nascimento e CEP de nascimento. Foram obtidas, ainda, informações sobre estimativas populacionais e etnia autorreferida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE),¹⁵ disponíveis no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).¹⁶

Calculou-se a incidência cumulativa de TF HbAS com a proporção de novos casos no período do estudo dividida pela população total em risco. A existência de padrões espaciais de TF HbAS em Sergipe foi mensurada pelo Índice de Moran (I). As análises foram feitas por área (cidades).

Adotamos as estatísticas de Moran I de autocorrelação espacial global para avaliar o grau de similaridade entre um local determinado e as unidades vizinhas. Valores positivos (entre 0 e +1) foram associados a padrões de agrupamento espacial, enquanto valores negativos (entre 0 e -1) indicaram padrão de dispersão espacial. Valor I de Moran próximo a zero representava um padrão aleatório de distribuição. Elaborou-se um gráfico de dispersão de Moran para melhor visualização dos resultados. Observações nos quadrantes inferior esquerdo (Baixo-baixo) e superior direito (Alto-alto) representavam potenciais aglomerados espaciais, enquanto observações nos quadrantes superior esquerdo (Baixo-alto) e inferior direito (Alto-baixo) sugeriam potenciais desvios espaciais. A inclinação do gráfico de dispersão correspondia ao valor I global de Moran.¹⁷ Foi utilizada a taxa de falsas descobertas Benjamini-Hochberg (FDR) para

ajustar os valores de p . Também adotou-se o método Kernel, uma técnica de interpolação estatística não paramétrica em que uma distribuição de pontos ou eventos é transformada em uma “superfície de risco contínua”. Esse procedimento nos permitiu filtrar a variabilidade do conjunto de dados, sem, no entanto, alterar suas características locais de maneira essencial.¹⁸ As análises foram realizadas nos softwares R-language (R 2.8.1) e TerraView (4.2.2).¹⁹ Considerou-se significativo $p < 0,05$.

O Comitê de Ética em Pesquisa local aprovou este estudo sob o Protocolo de Aprovação CAAE-06347012.0.0000.0058.

RESULTADOS

O estudo incluiu 32.906 crianças nascidas no Estado de Sergipe de outubro de 2011 a outubro de 2012. No total, 921 crianças apresentaram TF HbAS, 242 hemoglobina A (HbA) com hemoglobina não-S, e 21 foram diagnosticadas com DF (Tabela 1). A Figura 1 mostra a distribuição espacial dos 921 casos de HbAS com traço falciforme no Estado de Sergipe.

A HbAS teve correlação espacial positiva com a porcentagem de indivíduos autoidentificados como não brancos, indicando que, em Sergipe, ambas as condições têm características de agrupamento (Índice de Moran 0,2339; $p < 0,001$). De acordo com o gráfico de dispersão de Moran, o primeiro quadrante do sistema de coordenadas representa a conectividade espacial da unidade de área de alto valor observado cercada pela região de

Tabela 1 Distribuição de resultados anormais identificados pela triagem neonatal para hemoglobinopatias em Sergipe, 2011–2012.

Resultado	Frequência	% de casos	*Coeficiente de incidência
AFS	921	76,6%	2,70
AFC	234	19,4%	0,70
AFA2	18	1,5%	0,05
FS	16	1,3%	0,04
AFD	7	0,5%	0,02
FSC	4	0,3%	0,01
FC	1	0,0%	0,003
AF variante indeterminada	1	0,0%	0,003
Total	1.202	100%	-

AFS: heterozigoto para HgS e A; AFC: heterozigoto para Hg C e A; AFA2: talassemia; FS: homozigoto para Hg S; AFD: heterozigoto para Hg A e D; FSC: duplo heterozigoto para Hg S e C; FC: homozigoto para Hg C; Variante indeterminada de AF: heterozigótica para Hg A e variante indeterminada. *número de características detectadas ou hemoglobinopatias divididas por todos os recém-nascidos testados no período, multiplicado por 100.

alto valor observado (Alto-alto). As áreas de aglomerado Alto-alto estão localizadas principalmente em Aracaju (capital e principal cidade do Estado de Sergipe) e cidades vizinhas (Figura 2).

Usando o LISA, detectamos pontos críticos de HbAS nas regiões Agreste e Leste, especialmente em Aracaju e cidades vizinhas (Figura 3).

A maioria dos casos de AF com HbAS foi encontrada nas cidades de Aracaju ($n=273$; 22,7%), Nossa Senhora do Socorro

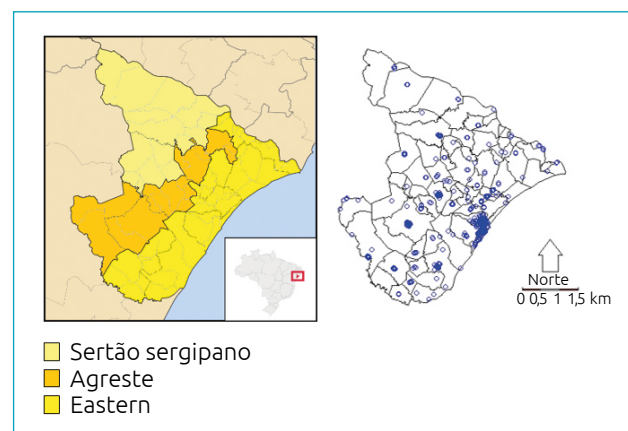


Figura 1 Distribuição de casos de traço falciforme com HbAS nas cidades de Sergipe, 2011–2012.

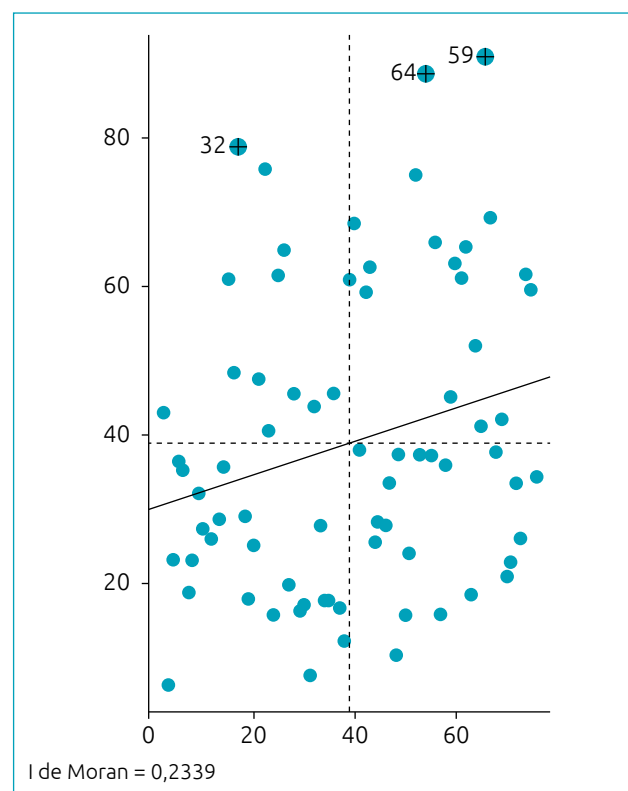


Figura 2 Diagrama de dispersão de Moran para incidência de HbS e população de negros e multirraciais em Sergipe, 2011–2012.

(n=102; 8,4%), São Cristóvão (n=58; 4,8%), Itabaiana (n=39; 4,2%), Lagarto (n=37; 4,01%), e Estância (n=46; 4,9%) (Figura 4).

DISCUSSÃO

A incidência de HbS foi detectada pela triagem neonatal em vários Estados brasileiros,²⁰⁻²² e este estudo foi o primeiro a reportá-lo em Sergipe. A triagem neonatal universal pode identificar bebês afetados antes de qualquer sintoma, bem como indivíduos heterozigotos assintomáticos que ainda podem transmitir o gene aos seus filhos. A distribuição geográfica dessa população “silenciosa” é de extremo interesse.

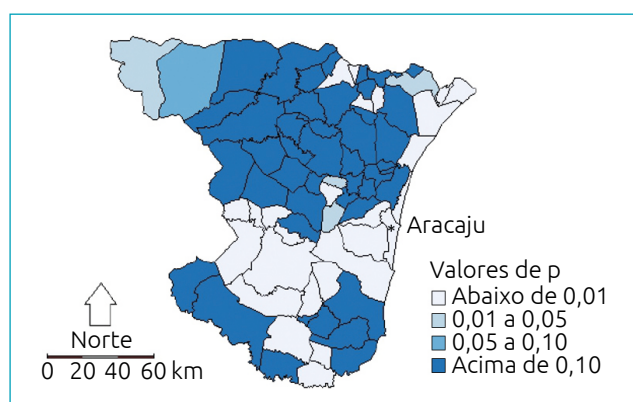


Figura 3 Distribuição espacial pelo método LISA, que avalia a associação entre a incidência de HbS e a porcentagem de negros e multirraciais nas cidades de Sergipe, 2011–2012.

Sergipe ainda possui comunidades quilombolas, que são grupos rurais, suburbanos ou urbanos, onde descendentes de escravos vivem e compartilham um forte vínculo com suas origens africanas.²³ As comunidades quilombolas contribuíram para a manutenção das áreas de HbS porque costumavam ser isoladas e tinham muitos casamentos consanguíneos. Ainda hoje são comunidades bastante fechadas. A falta de miscigenação nessas regiões pode ter permitido a manutenção da alta incidência de HbS.

A distribuição geográfica tem sido usada para estudar doenças em análises epidemiológicas.²⁴⁻²⁷ Essa ferramenta tem grande importância no estudo de doenças genéticas quando existe a possibilidade de intervenção com orientação genética, como no caso de aumento da incidência de portadores saudáveis do gene que causa a condição. Portanto, conhecer as regiões de Sergipe com maior incidência de indivíduos heterozigotos serve para guiar o planejamento de ações de saúde para pacientes com AF, além de informar portadores assintomáticos e aconselhar as famílias, o que pode alterar o perfil de incidência de doença falciforme nessa população.

O rastreamento do traço β -talassemia em países da região do Mar Mediterrâneo levou a uma queda drástica na incidência de casos de talassemia, porque as famílias afetadas foram informadas da condição do portador e tiveram a oportunidade de decidir sobre seu futuro reprodutivo.²⁸ Essa experiência eleva a expectativa de que uma abordagem semelhante com indivíduos com AF e suas famílias possa eventualmente afetar a incidência de doença falciforme. Independentemente do impacto

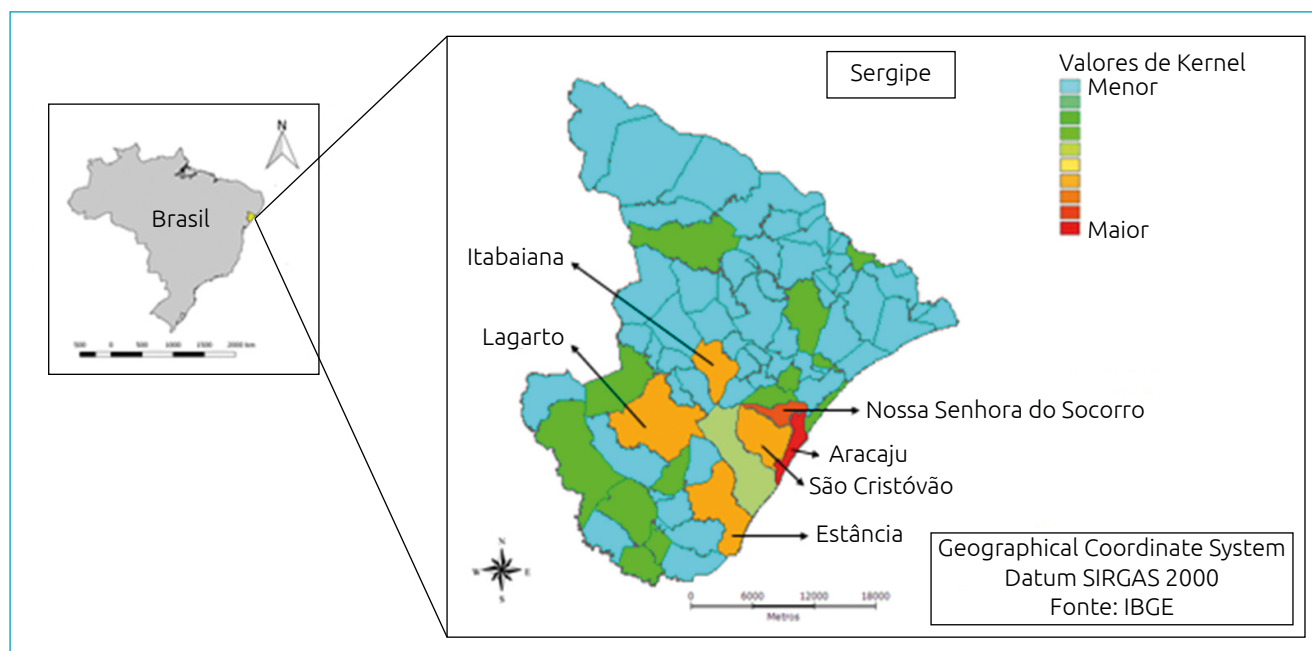


Figura 4 Mapa temático de Kernel mostrando a densidade de casos de TF nas cidades de Sergipe, 2011–2012.

da triagem na redução da incidência de casos, os indivíduos devem ser informados sobre sua condição de TF para analisar melhor suas decisões reprodutivas.

A distribuição de novos casos de HbS detectados pelo PTN é semelhante à dos casos de TF nos municípios de Sergipe relatados anteriormente em outra estratégia.²⁹ Esse resultado reforça a necessidade de apoio dos serviços de saúde nos municípios com maior número de pacientes, focando no tratamento de eventos agudos e acompanhamento médico e na orientação de heterozigotos assintomáticos e suas famílias sobre o status de portador.³⁰

A incidência de TF em Sergipe, segundo o PTN, foi de 2,7%, valor inferior ao estimado por Vivas⁹ em Aracaju (4,1%). Isso provavelmente se deve ao fato de o estudo anterior ter estimado a proporção de HbAS entre doadores de sangue, que podem ter concordado com uma solicitação de doação de sangue de familiares com doença falciforme.

O resultado da triagem universal em Sergipe revela aleatoriedade espacial (valor de p de negros e multirraciais <0,05). Encontramos correlação espacial positiva, ou seja, altos valores de uma variável terão altos valores da mesma variável em sua adjacência. A associação entre doença falciforme e indivíduos negros esteve presente desde o início da caracterização da doença.³¹

Para obter os benefícios da triagem neonatal universal para hemoglobinopatias, deve estar disponível, além do teste de

triagem, um acompanhamento médico adequado para pacientes com a doença, e suas famílias devem ser informadas sobre a condição.³² A implementação dessas ações deve basear-se na distribuição espacial, priorizando as regiões com maior incidência de HbS.

Ressaltamos que a coleta de dados teve início em 2011, quando o sistema público de saúde implementou a triagem neonatal universal em Sergipe. No entanto, a distribuição da população mudou desde 2011 devido às migrações, o que pode ter modificado os achados deste estudo. Além disso, avaliamos apenas indivíduos atendidos no sistema público de saúde, portanto, a frequência de hemoglobinopatias no sistema privado é desconhecida.

Apesar dessas limitações, encontramos uma correlação espacial positiva entre a incidência de TF HbAS e uma grande proporção de negros e grupos multirraciais, indicando agrupamento da condição no Estado. Detectamos pontos críticos de TF HbAS nas regiões Agreste e Leste, especialmente em Aracaju e cidades vizinhas.

Financiamento

Este estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Tewari S, Brousse V, Piel FB, Menzel S, Rees DC. Environmental determinants of severity in sickle cell disease. *Haematologica*. 2015;100:1108-16. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.120030>
2. Lervolino LG, Baldin PE, Picado SM, Calil KB, Viel AM, Campos LA. Prevalence of sickle cell disease and sickle cell trait in national neonatal screening studies. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33:49-54. <http://dx.doi.org/10.5581/1516-8484.20110015>
3. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri AO, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet*. 2013;381:142-51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61229-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61229-X)
4. Arduini GA, Rodrigues LP, Marqui AB. Mortality by sickle cell disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017;39:52-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.09.008>
5. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2000;151:839-45. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010288>
6. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med*. 2009;122:507-12. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.12.020>
7. Naik RP, Haywood C. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;1:160-7. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.160>
8. Guimarães CT, Coelho GO. The importance of genetic counseling at sickle cell anemia. *Cien Saude Colet*. 2010;15:1733-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232010000700085>
9. Vivas WL, Rebouças DS, Fabbro AM, Cipolotti R. Heterozygosity to hemoglobinopathies in blood donors from the Hemotherapy Center in Sergipe, NE-Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28:284-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842006000400013>
10. Carvalho TM, Santos HP, Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inher Metab Dis*. 2007;30:615. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0650-7>
11. Brazil – Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE [homepage on the Internet]. Portal do IBGE – Censo Demográfico – Censo 2010 [cited 2017 Aug 9]. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9662-censo-demografico-2010.html?edicao=9749&t=resultados>

12. Sergipe – Secretaria de Estado do Turismo. Avaliação Ambiental Estratégica do PRODETUR Nacional no estado de Sergipe [homepage on the internet] Sergipe: PRODETUR; 2014. [cited 2017 Aug 4]. Available from: http://www.turismo.gov.br/sites/default/turismo/DPROD/AVALIACAO_AMBIENTAL/SE/AAE_SE.pdf
13. Ennes MA. A imigração estrangeira em Sergipe (1875-1930). História (São Paulo). 2011;30:312-34.
14. Mott LR. Sergipe del Rey: população, economia e sociedade. Aracaju: Fundação Estadual de Cultura; 1986.
15. Brazil – Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Instituto de Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE [homepage on the Internet]. Portal do IBGE – Geociência – Distribuição espacial da população segundo cor ou raça Censo 2010 [cited 2017 Aug 15]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/geociencias-novoportal/cartas-e-mapas/sociedade-e-economia/15963-distribuicao-espacial-da-populacao-segundo-cor-ou-raca-pretos-e-pardos.html?=&t=sobre>
16. Brazil - Ministério da Saúde - DATASUS [homepage on the Internet]. Informações de saúde- estatísticas vitais - mortalidade e nascidos vivos: nascidos vivos 2011-2012 [cited 2017 Aug 12]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvSE.def>
17. Anselin L, Syabri I, Kho Y. GeoDa: an introduction to spatial data analysis. Geogr Anal. 2006;38:5-22.
18. Bailey TC, Gatrell AC. Interactive spatial data analysis. New York: Longman Group Limited; 1995.
19. Brazil – Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais [homepage on the Internet]. Coordenação geral de observação da Terra (OBT) - Divisão de Processamento de Imagens [cited 2017 Aug 17]. Available from: <http://www.dpi.inpe.br/terralib5/wiki/doku.php>
20. Adorno EV, Couto FD, Neto JP, Menezes JF, Rêgo M, Reis MG, et al. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. Cad Saude Publica. 2005;21:292-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2005000100032>
21. Araújo MC, Serafim ES, Castro WA, Medeiros TM. Prevalence of abnormal hemoglobins in newborns in Natal, Rio Grande do Norte, Brazil. Cad Saude Publica. 2004;20:123-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2004000100027>
22. Soares LF, Rocha OA, Oliveira EH, Vieira JF. Neonatal screening in the state of Piauí: an urgent need - a study on the prevalence of sickle cell disease in newborns. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34:392-3. <http://dx.doi.org/10.5581/1516-8484.20120096>
23. Brazil – Instituto Nacional Colonização e Reforma Agrária [homepage on the Internet]. Quilombolas [cited 2017 Aug 20]. Available from: <http://www.incra.gov.br/estrutura-fundiaria/quilombolas/comunidades-certificadas>
24. Freitas LR, Duarte EC, Garcia LP. Analysis of the epidemiological situation of leprosy in an endemic area in Brazil: spatial distribution in the periods 2001 – 2003 and 2010 – 2012. Rev Bras Epidemiol. 2017;20:702-13. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700040012>
25. Matozinhos FP, Meléndez GV, Pessoa MC, Mendes L, Gomes CS, Costa MA. Spatial distribution of obesity in an urban Brazilian area. Cienc Saude Coletiva. 2015;20:2779-86. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015209.00442015>
26. Hino P, Villa TC, Cunha TN, Santos CB. Spatial distribution of endemic diseases in Ribeirão Preto, São Paulo State. Cienc Saude Coletiva. 2011;16 (Suppl.):1289-94. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011000700062>
27. Muller EV, Aranha SR, Roza WS, Gimeno SG. Spatial evolution of cardiovascular mortality in Paraná State, Brazil: 1989-1991 and 2006-2008. Cad Saude Publica. 2012;28:1067-77. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2012000600006>
28. Horn ME, Dick MC, Frost B, Davis LR, Bellingham AJ, Stroud CE, et al. Neonatal screening for sickle cell diseases in Camberwell: results and recommendations of a two-year pilot study. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;292:737-40. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.292.6522.737>
29. Ilozue C, Cipolotti R, Melo CA, Gurgel RQ, Cuevas LE. Estimating the post-neonatal prevalence of sickle cell disease in a Brazilian Population. Trop Med Int Health. 2010;15:1125-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02597.x>
30. Bombard Y, Miller FA. Reply to Ross' commentary: reproductive benefit through newborn screening: preferences, policy and ethics. Eur J Hum Genet. 2012;20:486-7. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.25>
31. Maio MC, Monteiro S. In times of racialization: the case of the 'health of the black population' in Brazil. Hist Cienc Saúde-Manguinhos. 2005;12:419-46. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-59702005000200010>
32. Milne RI. Assessment of care of children with sickle cell disease: implications for neonatal screening programmes. BMJ. 1990;300:371-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.300.6721.371>