

Revisão / Review

Importância dos programas de triagem para o gene da hemoglobina S

Importance of screening programs of the hemoglobin S gene

Flávia M. G. C. Bandeira^{1,2}Marcos A. C. Bezerra¹Magnum N. N. Santos¹Yara M. Gomes²Aderson S. Araújo¹Frederico G. C. Abath²

A anemia falciforme caracteriza-se como quadro hemolítico hereditário que evolui cronicamente causando danos físicos e emocionais às pessoas acometidas. Até o presente momento não se dispõe de tratamento curativo, a não ser o transplante de medula óssea, que ainda tem sido realizado de maneira experimental. A triagem neonatal de hemoglobinopatias, principalmente da anemia falciforme, tem sido essencial ao diagnóstico precoce e à instituição de medidas preventivas e promotoras de saúde. No entanto, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda o exame dos pais a partir da identificação de heterozigotos, mas não faz alusão quanto à ampliação da triagem para outros familiares. Uma família que possua uma criança afetada com estas síndromes passa a ter um marcador para um grupo genético de risco. Neste caso, a triagem ampliada para os familiares mais próximos (avós, pais, irmãos, tios e primos) poderá identificar muitos portadores ou casais em risco, antes do casamento e procriação, além de servir de base a programas de assessoramento genético e de controle epidemiológico das hemoglobinopatias, uma herança genética bastante freqüente em nossa população. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(2):179-184.

Palavras-chave: Anemia falciforme; hemoglobina S; triagem neonatal; triagem familiar ampliada.

Introdução

As hemoglobinopatias são alterações conseqüentes a problemas tanto estruturais quanto de síntese das cadeias da hemoglobina, representadas pelas síndromes falciformes e talassemias, respectivamente. Constituem as enfermidades genéticas de maior freqüência no mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, mundialmente, 270 milhões de pessoas possuem genes que determinam hemoglobinas anormais. Estudos epidemiológicos mostram que 300 a 400 mil crianças nascidas vivas apresentam anemia falciforme ou alguma forma de talassemia grave.¹

No Brasil, a anemia falciforme tem significativa importância epidemiológica em virtude da prevalência e da morbimortalidade que apresenta e, por isso, tem sido apontada como uma questão de saúde pública.^{2,3}

Como relata Ramalho,⁴ a anemia falciforme é a doença hereditária mais prevalente no Brasil, chegando a acometer 0,1% a 0,3% da população negra, com tendência a atingir parcela cada vez mais significativa da população devido ao alto grau de miscigenação em nosso país. As regiões onde a condição tanto de portador quanto de doente é mais prevalente são Sudeste e Nordeste.^{4,5}

Segundo dados do Ministério da Saúde, as prevalências referentes à doença em diferentes regiões brasileiras permitem estimar a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS; mais de 8 mil afetados com a forma homozigótica (HbSS).⁶ Estima-se o nascimento de setecentos a mil casos novos anuais de doenças falciformes no país.⁶

Através de estudos de prevalência na cidade de Campinas, Ramalho⁷ encontrou um valor de 6% de ocorrência de portadores do traço falciforme em um grupo heterogêneo

¹Hospital Hemope, Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco, Fundação Hemope, Recife, PE, Brasil.

²Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fiocruz, Recife, PE, Brasil.

Correspondência: Flávia M. G. C. Bandeira
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Departamento de Imunologia
Av. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária
50670-420 – Recife-PE – Brasil
Tel.: (081)2101-2559 - Fax: (81)3453-2449.
E-mail: fmgcb@cpqam.fiocruz.br e yara@cpqam.fiocruz.br

formado por recém-nascidos (RN), doadores de sangue, parturientes, pacientes de serviços de triagem e dos serviços de ambulatórios e enfermarias do Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas (Unicamp). Paiva e Silva *et al.*² mostraram que a anemia falciforme traz, para a população adulta acometida, sérios problemas emocionais e econômicos. Os autores sugerem a necessidade de implementação de programas comunitários de diagnóstico precoce, assim como orientação médica, social e psicológica, além de aconselhamento genético aos casais portadores de traço falciforme.

No Brasil, as hemoglobinopatias têm sido muito estudadas no âmbito de distribuição racial, com alguns estudos ao nível de diagnóstico neonatal, merecendo ser citado o trabalho de Ruiz *et al.*,⁸ onde foi feito um estudo sobre hemoglobinas anormais em RN utilizando sangue de cordão umbilical, na cidade de Santos, São Paulo. Os autores encontraram a HbS em 2,85% dos RN, sendo 2,72% em heterozigose e 0,13% em homozigose (SS) em um total de 2.281 crianças examinadas. A prevalência de HbS entre os negróides foi de 4,92% e, entre os caucasóides, de 0,45%. Em outro estudo utilizando sangue de cordão umbilical realizado em João Pessoa – Paraíba, foi encontrada a presença da HbS em 0,2% dos 1.006 RN estudados oriundos de hospitais da zona urbana de João Pessoa, todos na forma heterozigota.⁹ Os autores comentam, mas não explicam, essa ocorrência aquém da esperada para a região. Em Pernambuco, pesquisa realizada por Silva *et al.*,¹⁰ em doadores de sangue na Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Fundação Hemope), revelou uma prevalência em torno de 3% de portadores de traço falciforme. Um estudo de Bandeira *et al.*,¹¹ nesse mesmo estado, mostrou uma prevalência de 5,3% de portadores dessa condição em 1.988 RN no Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP), diagnosticados através de eletroforese de hemoglobina em pH alcalino, realizada em sangue de cordão umbilical. Estudando 1.500 RN de quatro maternidades públicas do Recife, Araújo¹² encontrou 3,47% de crianças portadoras do traço falciforme, desta feita utilizando cromatografia líquida de alta performance (HPLC). A triagem neonatal de hemoglobinopatias em todos os RN do município do Recife, com posterior seguimento dos casos positivos e suspeitos e subsequente aconselhamento genético às famílias acometidas, foi sugerida na ocasião por Bandeira *et al.*¹¹ O presente artigo apresenta uma breve revisão sobre a importância da implantação de programas de triagem neonatal bem como de triagem familiar ampliada da anemia falciforme.

Programas de triagem neonatal para síndromes falciformes e hemoglobinopatias

O programa de triagem neonatal teve início na década de 50, orientado para doenças metabólicas, como a fenilcetonúria, e foi estabelecido como rotina na década de 60 em países como os Estados Unidos.⁹ Desde então, as triagens

populacionais de rotina no período neonatal têm ganho importância no campo da pediatria preventiva.¹³ A anemia falciforme é uma doença genética na qual é possível detectar precocemente o estado do portador, levando vários países, a começar pelos Estados Unidos, a iniciar programas de triagem neonatal visando estabelecer o diagnóstico precoce das síndromes falciformes e estabelecer programas de acompanhamento destes pacientes, aconselhamento e orientação de seus familiares.

Na América Central, em países como a Jamaica e República Dominicana, onde a frequência do gene S é relativamente alta, existem programas mais amplos como a detecção, tratamento e aconselhamento genético de indivíduos portadores de HbS. Na Jamaica, desde 1952 trabalha-se dentro de normas eficientes e bem documentadas voltadas para a importância deste tipo de prevenção.¹⁴

Desde a década de 70, programas de triagem neonatal de hemoglobinopatias vêm sendo implantados em vários países como os Estados Unidos e Cuba. Alguns países trabalham com o estudo pré-natal, usando técnicas de análise de DNA para o exame de vilosidades coriônicas nos primeiros três meses de gestação, ou para o exame do líquido amniótico, este último com a desvantagem de só poder ser realizado a partir da 16ª semana. Estas duas últimas abordagens apresentam dois problemas principais: o alto custo do procedimento e a necessidade de mão-de-obra especializada. Além do que, em nosso país, não existe legislação que aprove a interrupção da gravidez, caso seja feito o diagnóstico nessas condições.¹⁵

Países da América Central, como Cuba, República Dominicana, Porto Rico, entre outros, dispõem de programas de diagnóstico pré ou neonatal, por possuírem importante contingente populacional descendente de negros africanos, além de altos índices de portadores de HbS.¹⁶ Vários autores ressaltam a diminuição da morbimortalidade neste grupo de crianças quando o diagnóstico é feito durante o período neonatal.^{17,18}

Um fato importante na instituição desses programas é que seja assegurado acompanhamento clínico e suporte emocional para os pais e filhos afetados. O consentimento prévio das gestantes sobre a realização ou não da investigação em questão também é alvo de inúmeras discussões pelas pessoas envolvidas com esses programas.¹⁹

Del Villar e Borjas²⁰ avaliaram o programa de triagem neonatal na Ilha de Toas, Venezuela, e encontraram o gene da HbS em 7% da população. Os autores ressaltam o desconhecimento daquela população sobre o modo de transmissão da condição em estudo. Na República Dominicana, 5% a 10% da população e um em cada dez RN são portadores do gene S. Neste país, 1,4% dos pacientes hospitalizados é falcêmico.¹⁶ Em Cuba estima-se que 3% a 7% da população sejam portadores do gene da HbS. De 1983 até 1989, 806.935 gestantes foram triadas observando-se uma prevalência de Hb normal de 3,7%.²¹

A avaliação de quatro anos do programa de triagem neonatal no estado da Califórnia, EUA, foi relatada por Shafer *et al.*²² como um programa de sucesso. Naquela localidade, dos 2 milhões de RN triados nos primeiros quatro anos do programa, 492 foram diagnosticados com alguma forma de síndrome falciforme, dos quais 58,9% eram portadores de HbSS, 29% de HbSC e 9,5% de S⁺β talassemia.

Uma discussão em relação aos programas de triagem de hemoglobinopatias em RN é se a mesma deve ser universal ou restrita às populações de risco. Vários trabalhos mostram que, em determinadas situações, caso a triagem fosse seletiva, muitos casos e portadores deixariam de ser detectados.^{23,24} Em estudo realizado em Londres, Adjaye *et al.*²⁵ ressaltaram a dificuldade em determinar a raça da genitora e consideraram alta a desinformação da população negra ou mestiça sobre a alta prevalência desta condição entre eles. Segundo uma avaliação feita sobre o custo-benefício da triagem universal nos EUA, este procedimento poderia ser colocado à disposição da população americana com custos socialmente aceitáveis para a população de vários estados.²⁶

Implantação dos programas de triagem neonatal no Brasil

Na cidade de Campinas - SP, foi iniciado em 1994 um programa de triagem neonatal para doença falciforme no qual, até junho de 1995, haviam sido analisadas 12.777 amostras de sangue de cordão umbilical. A prevalência de hemoglobinas anormais neste grupo foi de 2,18%, sendo que a presença de HbS foi detectada em 213 neonatos (1,67%), dois dos quais homocigotos (Pinheiro, comunicação pessoal). A partir de então, a triagem neonatal de hemoglobinopatias vem sendo realizada em todas as maternidades daquela cidade, onde esse procedimento é obrigatório por Lei Municipal desde setembro/1997.²⁷ Quatro anos depois, em decorrência da organização da sociedade civil e pela força da Portaria 822 GM/MS de 2001,²⁸ surgiu uma nova perspectiva quanto à abordagem do governo brasileiro para as doenças falciformes. A triagem neonatal para hemoglobinopatias era acrescentada às já existentes, isto é, à pesquisa de fenilcetonúria e ao hipotireoidismo congênito. O estado de Minas Gerais e a cidade de Campinas foram pioneiros no Brasil a implantar essa avaliação no período neonatal.²⁹

No estado de Pernambuco, essa fase foi posta em execução através da portaria GM/MS 452, de outubro de 2001.³⁰ Em Pernambuco, o Hospital Hemope funciona como rede complementar para o Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Estado de Pernambuco (SRTN/PE) no tocante ao seguimento dos portadores de hemoglobinopatias desde a implantação do Programa de Triagem Neonatal (PTN) em junho de 2001 (Portaria 822 GM/MS).²⁸ Nesse ano, no Recife, apenas quatro maternidades ligadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) procediam à coleta do "teste do pezinho". A interiorização desse programa em Pernambuco deu-se no

período de 2002 a dezembro de 2005, com a introdução dessa rotina nas dez Gerências Regionais de Saúde (Geres) sob a coordenação da Secretaria Estadual de Saúde.³¹ As amostras são coletadas em papel de filtro e encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco (Lacen-PE), onde são processadas. Os resultados são encaminhados ao SRTN, que refere os casos positivos para doença falciforme e outras hemoglobinopatias para o Hemope.

Segundo dados do Lacen-PE, a coleta de amostras vem aumentando ano a ano, tendo sido coletados, em 2002, 21.280 amostras, em 2003, 40.932, em 2004, 53.459 e até junho de 2005, 38.370 amostras. Estes números correspondem a 13,3%, 25,6% e 33,3% dos nascimentos no estado, respectivamente.

Seguimento dos casos

O esforço em reduzir a morbimortalidade através de triagem neonatal esbarra na imperiosa necessidade de seguimento dessas crianças e não apenas no estabelecimento de seus diagnósticos.³² O diagnóstico precoce de qualquer patologia genética permite que tanto o tratamento quanto os programas de prevenção de futuros casos sejam estabelecidos prontamente.¹⁴ Quanto mais cedo se tem o diagnóstico de anemia falciforme, mais precocemente podem-se instituir medidas que visem a reduzir a morbimortalidade nesse grupo de pacientes e prevenir seqüelas que interfiram diretamente no bem-estar dessa população. A detecção de um caso positivo põe a família de sobreaviso e permite a prevenção de complicações e o aconselhamento genético.^{33,34,35}

Na década de 80, em Nova York, foi feito um estudo onde se evidenciou que a triagem neonatal de hemoglobinopatias só é efetiva se houver subsequente acesso dessas crianças à unidade de saúde e se for mantido adequado aconselhamento genético às suas famílias.^{36,37} A triagem neonatal e a detecção de casos suspeitos devem ser seguidas por programas educacionais bastante firmes, com especial ênfase aos pacientes portadores do traço falciforme, devido a toda sua condição de potente transmissor da alteração genética. A informação sobre essa situação precisa chegar aos pais de forma clara e objetiva, e a busca dos casos positivos precisa ser muito bem planejada para que o programa surta efeito.³⁸

Em uma avaliação retrospectiva dos cuidados e assistência prestada às crianças portadoras de doença falciforme diagnosticadas no período neonatal na cidade de Londres, Milne³⁷ concluiu pela necessidade de um seguimento mais cuidadoso após o diagnóstico.

Um estudo prospectivo realizado entre 1976 e 1980 em Houston, Texas, Estados Unidos da América, tinha, entre seus objetivos, informar aos pais dos RN que eram diagnosticados como portadores de hemoglobinopatia S, a sua condição genética. Em 1980 foi estabelecido um grupo comparativo para o grupo de intervenção, com crianças portadoras de hemoglobinopatia S nascidas entre 1976 e 1978, cujos

pais não foram informados da situação. O grupo prospectivo procurava prontamente o serviço de saúde em caso de episódios febris e menor taxa de mortalidade por complicações infecciosas.³⁹

Visão do problema pelas organizações de saúde

A OMS recomenda que países que enfrentam esse problema de saúde dediquem esforços para sua detecção precoce, principalmente pelo fato de a maioria das pessoas acometidas viver em condições precárias.⁴⁰ A Organização Pan-americana de Saúde (Opas) sugere que a identificação de uma condição particular, que é usualmente prevalente em uma região, deva levar ao desenvolvimento de um programa específico para seu controle.¹⁶ O Comitê de Genética da Academia Americana de Pediatria estabelece a rotina desde o diagnóstico neonatal de hemoglobinopatias (ou o mais precoce possível), até o acompanhamento das crianças e famílias atingidas.⁴¹

O estudo das hemoglobinas humanas anormais é de importância para a saúde pública do Brasil, cuja colonização se deu absorvendo grande contingente de povos oriundos de regiões onde essas alterações apresentam prevalências significativas.⁴²

Existem duas estratégias possíveis para triagem neonatal: i) teste seletivo de RN filhos de casais sabidamente portadores do traço falciforme, ou que já tenham algum filho doente, ou dos RN filhos de mães portadoras do traço falciforme detectado no pré-natal, e ii) triagem universal de todos os RN (esta indicada em populações onde as desordens falciformes são comuns, pois diminui-se o risco de perder casos positivos).⁴³

Triagem familiar ampliada para o gene HBB*S

A triagem neonatal universal de hemoglobinopatias com foco principal na detecção da síndrome falciforme é essencial ao diagnóstico precoce e à instituição de medidas preventivas e promotoras de saúde. A presença de HbS em uma criança constitui-se em um marcador para um grupo de risco genético.

Portanto, a realização de triagem ampliada para os familiares mais próximos (avós, pais, irmãos, tios, primos) pode identificar muitos portadores e/ou casais de risco antes do casamento e procriação, em número maior que na população sem história familiar desta alteração genética.^{35,44} Esta abordagem combinada é uma estratégia de efeito em longo prazo, admitindo-se que serão encontradas formas das famílias apreenderem estas informações genéticas e assegurarem que a cada nova geração seja oferecida oportunidade de testes para identificação de portadores.³⁵

O elevado grau de miscigenação populacional no Brasil, sem controle pré-nupcial ou pré-natal de rotina para detectar portadores de hemoglobinopatias (entre as quais a

anemia falciforme e a doença falciforme), induz o surgimento de novos casos destas condições assim como novos portadores do traço falciforme. No entanto, no Brasil, o Ministério da Saúde⁴⁵ recomenda o exame dos pais a partir da identificação de heterozigotos, mas não faz alusão quanto à ampliação da triagem para outros familiares.

Recentemente iniciamos um estudo com o objetivo de determinar a prevalência de síndromes falciformes em familiares selecionados a partir de casos-índice, com particular interesse em determinar o número de afetados adicionais detectados pelo modelo de triagem familiar ampliada, em Pernambuco, por Bandeira *et al.*⁴⁶ Sendo assim, coletamos subsídios para propor uma triagem ampliada para familiares (avós, pais, tios e primos). Tal ampliação poderá servir de base a programas de assessoramento genético e de controle epidemiológico das hemoglobinopatias, uma vez que pode identificar muitos portadores ou casais em risco, certamente em número maior que na triagem familiar restrita. Nesse estudo, familiares de casos-índice oriundos do Programa de Triagem Neonatal de Pernambuco/PE (PTN/PE) até a segunda geração foram submetidos à análise das hemoglobinas através de eletroforese, HPLC e teste de solubilidade. O PTN/PE, via Lacen, analisou 141.790 crianças, sendo 4.360 (3%) portadoras do traço falciforme. Para esse estudo, foram selecionadas sete famílias de casos-índice HbSS, oito de HbSC e HbSβ e cinco de HbAS com 164, 198 e 76 familiares respectivamente. Destes, 29,8%, 20% e 18% são portadores do gene HBB*S sendo que 100% deles não sabiam de sua condição genética quanto à presença deste gene. Esses resultados preliminares são um indicativo da importância de estudos relacionados à triagem familiar ampliada para o gene da HbS e poderão fornecer subsídios para a construção de estratégias de detecção de uma herança genética bastante frequente em nossa população.

Conclusão

A detecção precoce de portadores do traço falciforme permite o aconselhamento e/ou orientação genética aos portadores e, conseqüentemente, pode funcionar como meio para evitar custos para o sistema de saúde. Na medida em que casais de risco têm chance de optarem ou não por uma gestação, custos com pacientes falciformes, tais como tratamento de infecções e crises algicas, profilaxia anti-infecciosa, sobrecarga de ferro, custo transfusional, entre outros, podem ser evitados.

Abstract

Sickle cell anemia is a hereditary condition that evolves to a chronic illness, causing physical and emotional disorders to those involved. As yet there is no cure except for bone marrow transplantation which is still in the experimental stage. Neonatal screening for hemoglobin disorders, particularly sickle cell anemia, has been

crucial for ensuring early diagnosis and the application of preventive and health-promoting measures. The Brazilian Health Ministry recommends testing parents thereby identifying heterozygotes, but does not propose extending this screening to other family members. A family that has a child affected by one of these syndromes is a marker for an at-risk group. In this case extending screening to close relatives (grandparents, siblings, aunts and uncles, and cousins) may identify individuals affected by the disease or couples at risk before marriage and reproduction and serve as the basis for programs providing genetic evaluation and epidemiological control of hemoglobin diseases that are relatively common in the Brazilian population. *Rev. Bras. hematol. hemoter.* 2007;29(2):179-184.

Key words: Sickle-cell anemia; hemoglobin S; neonatal screening; extended family screening.

Referências Bibliográficas

- Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79:704-12.
- Paiva e Silva RB, Ramalho AS, Cassoria RMS. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 1993;27:54-8.
- Paiva e Silva RB, Ramalho AS. Prenatal diagnosis of sickle cell anemia, perceptions of professionals and patients. *Rev Bras Genética.* 1993;27:1049-56.
- Ramalho AS. As hemoglobinopatias hereditárias. Um problema de saúde pública no Brasil. Ed Soc Bras Genética, 1986.
- Ramalho AS, Jorge RN, Oliveira JÁ, Pereira DA. Hemoglobina S em recém-nascidos brasileiros. *J Pediatr.* 1976;41:9-10.
- Zago MA. Considerações gerais sobre as doenças falciformes > In: Manual de diagnóstico e tratamento das doenças falciformes (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, org.), Brasília, Ministério da Saúde, pp. 9-11, 2002.
- Ramalho AS. Talassemia minor, traço falciforme e deficiência de G6PD: dados de prevalência e de morbidade na região de Campinas, SP. *Bol Soc Bras Hematol Hemoter.* 1985;7:133-6.
- Ruiz MA, Guerra CC, Naoum PC. Detecção de hemoglobinas anormais em sangue de cordão de recém-nascidos na cidade de Santos, SP, através de eletroforese em gel de ágar amido. *Bol Soc Bras Hematol Hemot.* 1986;8:8-13.
- Pantaleão SM, Medeiros Filho JG, Numesmaia HG, Vieira J. Triagem de hemoglobinopatias estruturais em recém-nascidos de João Pessoa - PB. *Rev Bras Patol Clin.* 1993;29:8-13.
- Silva LM, Araújo AS, Carvalho MG, Silva RS. Estudos de hemoglobinas humanas na população de Recife. *Ciênc Cult.* 1984;36:851.
- Bandeira FMGC, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM, Marques NM. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina "S" detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. *J Pediatr.* 1999;75:167-71.
- Araújo FAR. Ocorrência de hemoglobinas variantes detectadas por HPLC em recém-nascidos de maternidades públicas do Recife - PE. Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Especialização em Patologia Clínica do Instituto de Ciências Biológicas - UPE, 2001.
- Naylor EW. Recent Developments in Neonatal Screening. *Semin Perinatol.* 1985;9:232-49.
- Serjeant BE, Forbes M, Williams LL, Serjeant GR. Screening cord bloods for detection of sickle cell disease in Jamaica. *Clin Chem.* 1974;20:666-9.
- Naoum, PC. Hemoglobinopatias e Talassemias. São Paulo: Sarvier; 1997. 171p.
- Gutiérrez MJ. Detección neonatal de falcemia. Implementación de un programa piloto en la República Dominicana. *Arch Domin Pediatr.* 1992;28:19-23.
- Grover R. Program effects on decreasing morbidity and mortality. Newborn screening in New York City. *Pediatrics.* 1989;83:819-22.
- Grover R, Newman S, Wethers D, Anyane-Yeboah K, Pass K. Newborn screening for hemoglobinopathies: the benefit beyond the target. *Am J Public Health.* 1986;76:1263-7.
- Bowman JE. Invited editorial: prenatal screening for hemoglobinopathies. *Am J Hum Genet.* 1991;48:433-8.
- Del Villar L, Borjas L. La hemoglobinopatía S en la Isla de Toas: es un problema genético de salud pública? *Invest Clín.* 1986;27:5-14.
- Granda H, Gispert S, Dorticos A, Martín M, Cuadras Y, Calvo M, et al. Cuban programme for prevention of sickle cell disease. *Lancet.* 1991;337:152-3.
- Shafer FE, Lorey F, Cunningham GC, Klumpp C, Vichinsky E, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: 4 years of experience from California's newborn screening program. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996;18:36-41.
- Galés C, Galactéros F. Analyse économique du dépistage néonatal de la drépanocytose en France. *Rev. Epidemiol. Santé Publique.* 1994;42:478-92.
- Peres MJ, Carreiro MC, Machado T, Seixas I, Picanço L, Batalha J, et al. Rastreio neonatal de hemoglobinopatias numa população residente em Portugal. *Acta Med Port.* 1996;9:135-9.
- Adjaye N, Bain BJ, Steer P. Prediction and diagnosis of sickling disorders in neonates. *Arch Dis Child London.* 1989;64:39-43.
- Sprinkle RH, Hynes DM, Konrad TR. Is universal hemoglobinopathy screening cost effective? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148:461-9.
- Prefeitura Municipal de Campinas, 1997. Programa de Triagem Neonatal para Anemia Falciforme. http://www.campinas.sp.gov.br/saude/programas/anemia_falciforme/nota_tecnica.htm [capturado em 18/02/2006].
- Ministério da Saúde, 2001. Portaria GM/MS n.º 822/GM em 06 de junho de 2001. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/Portarias/Port2001/GM/GM-822.htm>, [capturado em 18/02/2006].
- Brandalise S, Pinheiro V, Gabetta CS, Hambleton I, Serjeant B, Serjeant G. Newborn screening for sickle cell disease in Brazil: the Campinas experience. *Clin Lab Haematol* 2004;26:15-9.
- Ministério da Saúde. Portaria SAS Nº 452, de 18 de outubro de 2001. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/Portarias/Port2001/PT-452.htm> [capturado em 18/02/2006].
- Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. SES conclui implantação do Teste do Pezinho em todas as Geres. Disponível em: <http://www.saude.pe.gov.br:8080/notitia/leitura/index.html>. Acesso em: 07/03/2005.
- Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kelman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics.* 1988;81:749-55.
- Lobel JS, Cameron BF, Johnson E, Smith D, Kalinyak K. Value of screening umbilical cord blood for hemoglobinopathy. *Pediatrics.* 1989;83:823-6.
- Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *Br Med J.* 1995;311:1600-2.
- Al-Ahmed S, Saleem M, Modell B, Petrou M. Screening extended families for genetic hemoglobin disorders in Pakistan. *New England J Med.* 2002;347:1162-8.

36. Rowley PT, Huntzinger DJ. Newborn sickle cell screening: benefits and burdens realized. *Am J Dis Child.* 1983;137:341-5.
37. Milne RIG. Assessment of care of children with sickle cell disease: implications for neonatal screening programmes. *Br Med J.* 1990; 300:371-4.
38. Ballas S, Park D. Newborn screening for sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996;18:418.
39. Nussbaum RL, Powell C, Graham HL, Caskey CT, Fernbach DJ. Newborn screening for sickling hemoglobinopathies. *Am J Dis Child.* 1984;138:44-8.
40. Ibarra HG, Balea AD, Ruiz MM, Antuña GM, Capote RI, Rodriguez JO. Programa de prevención de la anemia por hematies falciformes en ciudad de la Habana. *Rev Cuba Pediatr.* 1986;58:679-83.
41. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Health supervision for children with sickle cell diseases and their families. *Pediatrics.* 1996;98:467-72.
42. Alvares Filho F, Naoum PC, Moreira H, Angulo IL. Variabilidade polimórfica de hemoglobinas humanas anormais em indivíduos das cidades de Barretos e Colina, São Paulo, Brasil. *Rev Bras Patol Clin.* 1988;24:32-9.
43. WHO. Hereditary Diseases programme. Guidelines for the control of haemoglobin disorders. Geneva, 1994, 89p.
44. Petrou M, Modell B, Shetty S, Khan M, Ward RH. Long term effect of prospective detection of high genetic risk on couples' reproductive life: data for thalassaemia. *Prenat Diagn.* 2000; 20: 469-74.
45. Ministério da Saúde. Triagem neonatal: manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 2. ed. ampl. Brasília, 2004. p. 127.
46. Bandeira FMGC, Braga MC, Souza WV, Abath FGC. Triagem familiar ampliada de síndrome falciforme a partir de casos-índice da triagem neonatal de Pernambuco. *Anais da IX Jornada Científica de Pós-Graduação da Fiocruz*, p.338-339, 2005.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 04/06/2006

Aceito após modificações: 18/11/2006