

Artigo / Article

Muito além do "Teste do Pezinho"

Far beyond "neonatal screening"

Ana C. Mendonça¹Júlia L. Garcia¹Cristiane M. Almeida¹Thiago B. C. Megid¹Antônio Fabron Júnior²

A doença falciforme caracteriza-se por uma alteração genética que resulta na produção da hemoglobina S. A triagem neonatal para a HbS é de fundamental importância para o diagnóstico da anemia falciforme, possibilitando a instituição de tratamento preventivo, no sentido de diminuir a morbidade e mortalidade na infância. Embora o diagnóstico precoce, através do "Teste do Pezinho", esteja ocorrendo praticamente em todo o país, que medidas estão sendo tomadas após a confirmação do diagnóstico? Realizamos um estudo transversal e retrospectivo em 22.785 (96,97%) de 23.497 nascidos vivos que foram submetidos ao exame de triagem neonatal. Todos os exames foram realizados no primeiro mês de vida. Foram diagnosticados quatro recém-nascidos com o padrão HbSS e dois HbSC. A primeira avaliação especializada ocorreu de 2 a 9 meses após o diagnóstico. Em apenas um caso houve a administração adequada das imunizações e da antibioticoterapia profilática. O tempo de realização do teste de triagem e a chegada dos resultados na Unidade coletora da amostra estão geralmente adequados. Levando-se em consideração a necessidade da instituição de um tratamento profilático em um centro especializado, é fundamental elaborar um fluxo que melhor articule todos os atores envolvidos, visando amenizar as prováveis consequências e sequelas desta doença. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(2):88-93.

Palavras-chave: Recém-nascido; doença falciforme; triagem neonatal.

Introdução

A doença falciforme caracteriza-se por uma alteração geneticamente determinada na produção da hemoglobina, formando a hemoglobina S (HbS)A.¹ HbS sofre polimerização em situações de estresse oxidativo, alterando a capacidade de deformabilidade e a plasticidade da hemácia, que assume o formato de foice.² Com isto, há maior risco de provocarem fenômenos vasooclusivos, principais responsáveis pela sintomatologia apresentada pelos homozigotos.¹ As manifestações clínicas envolvem crises dolorosas, síndrome torácica aguda, AVC, alterações esplênicas, crise aplásica, úlceras de perna, manifestações osteoarticulares, hepatobiliares e oculares, síndrome renal, complicações cardiovasculares e

infecções.³ Além da HbS, outra hemoglobina variante, também de origem africana, a HbC, ocorre devido a uma mutação no gene da cadeia beta. As manifestações clínicas na homozigose (HbCC) envolvem anemia hemolítica e esplenomegalia leves.^{2,4} Pode ocorrer, entretanto, interação entre os genes da HbS e HbC e talassemias, determinando os genótipos SC e ST, respectivamente.⁵

Nas síndromes falciformes (SS, SC e ST), os eritrócitos apresentam concentração de HbS superior a 50%. Dentre estas, destaca-se a anemia falciforme, definida pela homozigose (HbSS), em função de sua maior prevalência e gravidade clínica.³ O indivíduo heterozigoto é portador do traço falcêmico e não apresenta, portanto, alterações eritrocitárias, tampouco manifestações clínicas importantes.

¹Aluna da Faculdade de Medicina de Marília (Famema) – Marília-SP.

²Professor da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia e diretor do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília – Famema.

Faculdade de Medicina de Marília (Famema) – Marília-SP.

Correspondência: Antonio Fabron Jr

Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília

Rua Lourival Freire, 240

17519-050 – Marília-SP – Brasil

Tel.: (55 14) 3402-1866; Fax.: (55 14) 3433-0348

E-mail: fabron@famema.br e anacris_mendonca@yahoo.com.br

Doi: 10.1590/S1516-84842009005000012

Os portadores de anemia falciforme são assintomáticos nos primeiros seis meses de vida, devido à presença de hemoglobina fetal (HbF) em concentrações superiores às encontradas nos adultos, que é de 1%-2%. Após este período, a síntese das cadeias gama, formadoras da HbF, é substituída pela das cadeias beta, ocorrendo a estabilização na produção de globinas. Com isso, a HbS passa a ser produzida em maior quantidade e o indivíduo perde a propriedade protetora da HbF.

A anemia falciforme está associada a alta morbidade e mortalidade na infância em decorrência de sepse, sequestro esplênico, crise aplásica, síndrome torácica aguda e acidente vascular cerebral.⁶ A porcentagem de mortalidade é de 25% a 30% nos homocigotos menores de 5 anos.⁷

As infecções constituem as complicações mais frequentes da anemia falciforme. Devido à ocorrência de infartos e trombos no baço (microoclusões vasculares e hipóxia tecidual), o que pode levar à autoesplenectomia, há comprometimento da função do órgão. Isto prejudica o sistema imune do indivíduo, com diminuição da capacidade fagocítica e atividade de opsonização e a produção de anticorpos. Como consequência, há maior susceptibilidade a infecções por microorganismos capsulados, principalmente o *Haemophilus influenzae* (Hib) tipo B e pneumococo, os quais acometem, geralmente, pacientes menores de 5 anos. O risco é trinta a cem vezes maior em crianças homocigotas.⁷

Em 2001, através da portaria nº 822/01, o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). A triagem para a HbS foi incluída neste programa, além da fenilcetonúria e do hipotireoidismo, devido: (1) as doenças falciformes (SS, SC e ST) serem doenças que não apresentam características clínicas precoces; (2) serem de fácil detecção laboratorial e economicamente viáveis; (3) permitirem testes de alta sensibilidade e especificidade; (4) apresentarem sinais e sintomas que podem ser reduzidos ou eliminados com a instituição do tratamento e; (5) terem a necessidade de um programa de acompanhamento após o diagnóstico.^{9,10}

Assim, a triagem neonatal (TN) para a HbS, também conhecida como "Teste do Pezinho", tem o objetivo de diagnosticar precocemente as doenças falciformes, que habitualmente não apresentam sintomas no período neonatal e assim intervir no seu curso natural.

Para o "Teste do Pezinho" o ideal é que a amostra de sangue seja colhida entre 48 horas e sete dias após o nascimento, sendo aceitável até o 30º dia.¹ A inclusão das hemoglobinopatias encontra justificativa em sua alta frequência na população brasileira. Apesar da imensa variedade de hemoglobinas anômalas, apenas a HbS e a HbC são geralmente pesquisadas pela TN. A anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais frequente no Brasil, com uma incidência de 1-3 por 1.000 nascidos vivos, índice dez a trinta vezes maior que a da PKU.⁸

O diagnóstico precoce da anemia falciforme, através da TN, permite o acompanhamento dos pacientes antes das manifestações e da sintomatologia e, com isto, a prevenção das complicações e sequelas. A profilaxia abrange o tratamento medicamentoso, a administração de vacinas e a identificação precoce e manejo adequado dos episódios febris.⁷ Estas medidas reduzem significativamente, em média de 30% para 1%, a mortalidade associada à anemia falciforme, principalmente devido à infecção.⁷

A profilaxia medicamentosa inclui a administração de antibiótico desde os 4 meses de idade, ou ao diagnóstico de anemia falciforme, com manutenção até os 4 anos, com penicilina VO ou penicilina benzatina.⁷ Recomenda-se a vacina antipneumocócica conjugada 7-valente aos 2, 4 e 6 meses, com reforço entre os 12-15 meses, realizado com a vacina 23-valente e vacinação contra o Hib aos 2, 4, 6 e 15 meses de idade.⁷ A vacina contra meningococo C conjugada também está indicada.¹¹

As medidas a serem tomadas em seguida ao diagnóstico são simples e de grande importância para assegurar um prognóstico positivo para o paciente e garantir sua qualidade de vida. O acompanhamento dos pacientes deve ser realizado em centros especializados, de referência para o tratamento de hemoglobinopatias, com avaliações clínicas periódicas e interações em situações de risco.

Embora o diagnóstico precoce, através do "Teste do Pezinho", esteja ocorrendo praticamente em todo o país, este estudo tem como objetivos: (1) estabelecer a prevalência da doença falciforme (DF) na DRS XIV (região da cidade de Marília, estado de São Paulo), em nascidos no período de 01/01/2004 a 31/12/2006, a partir do diagnóstico firmado pelo exame de TN; (2) analisar quais medidas foram instituídas após a confirmação diagnóstica da patologia; (3) verificar se houve encaminhamento do paciente para um centro de referência no tratamento de hemoglobinopatias, como o Hemo-centro de Marília, após o diagnóstico e averiguar a qualidade do mesmo, através da evolução clínica apresentada pelo paciente; (4) analisar quais medidas profiláticas foram tomadas e; (5) verificar, caso ocorra o não acompanhamento médico em um centro de referência, quais as possíveis causas que levaram o paciente a não realizá-lo.

Casuística e Método

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo e analítico, em 22.785 recém-nascidos (RNs) que foram submetidos ao exame de TN, no período de 01 de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2006, na área de abrangência do Hemo-centro da Faculdade de Medicina de Marília (Famema), cidade localizada no interior do estado de São Paulo.

Os testes de TN foram realizados no laboratório de referência regional da Apae da cidade de Bauru, estado de São Paulo. Além do resultado dos exames, o laboratório forneceu o nome da mãe do RN, a data de realização do teste, a cidade

e a Unidade de Saúde de origem do RN, o que permitiu obter dados de todos os RNs testados positivamente para uma hemoglobinopatia. Os critérios de elegibilidade e inclusão utilizados consistiram em crianças pertencentes à DRS XIV que nasceram no período citado e que realizaram o Teste do Pezinho onde foi confirmado o diagnóstico de uma doença falciforme (DF).

A partir da identificação dos pacientes com confirmação diagnóstica, foi realizado um levantamento dos prontuários disponíveis no sistema de saúde de Marília em busca de informações clínicas a respeito dos mesmos. O prontuário de cada paciente foi submetido a análise individual e minuciosa. Nesta análise, pesquisaram-se quais medidas foram tomadas a partir do diagnóstico. Após esta coleta preliminar de informações, as Unidades de Saúde de referência de cada criança foram contactadas, solicitando-se das mesmas alguns dados que permitissem localizar a família do portador da doença.

Com o objetivo de obter informações adicionais às existentes nos prontuários dos pacientes foi realizado um questionário anônimo, que foi respondido pelo responsável legal da criança. O questionário foi acompanhado de um termo de consentimento livre e esclarecido que deveria ser assinado, simultaneamente ao seu preenchimento, pelo responsável.

Quando houve disponibilidade do prontuário no sistema de saúde e possibilidade de sua análise, a recusa em assinar o termo de consentimento e de responder o questionário não foi considerado critério de exclusão. No entanto, foram excluídos da análise os pacientes não pertencentes à DRS no momento da coleta dos dados, por terem se mudado para outras cidades não integrantes da região e por não possuírem prontuário no sistema local, impedindo sua localização. Porém, em função do pequeno tamanho da amostra, todos os pacientes diagnosticados foram incluídos no cálculo da prevalência, respeitando-se os critérios já mencionados, para contribuir com a casuística.

O questionário foi constituído de perguntas relativas à realização do exame do pezinho, ao acompanhamento médico do paciente e às medidas profiláticas incluídas no tratamento. Foi enviado, pelo correio, para cada Unidade de Saúde de referência dos pacientes, para ser aplicado pela própria Unidade às famílias dos portadores da DF, após contato telefônico com a enfermeira responsável, a qual foi devidamente orientada sobre a metodologia do trabalho. Esta forma de aplicação foi eleita devido à proximidade e o vínculo existente entre a USF e o paciente, o que poderia facilitar a obtenção de informações. Os questionários respondidos foram enviados ao Hemocentro de Marília e analisados juntamente com os dados obtidos dos prontuários, quando possível.

Em adição, foi realizado um rastreamento, via Unidade de Saúde, dos pacientes que não foram atendidos em um centro de referência para hemoglobinopatias, como o

Hemocentro da Famema, na tentativa de localizar aqueles que não possuíam prontuário no sistema de saúde da região e/ou mudaram-se da DRS no momento da coleta de dados.

Os dados coletados a respeito de cada paciente foram analisados separadamente e posteriormente unificados. Não foram utilizados programas de computador específicos para a análise, devido ao pequeno número de pacientes diagnosticados com DF.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Faculdade de Medicina de Marília (Famema) de acordo com o protocolo de estudo nº 347/07.

Resultados

Dos 23.497 nascidos vivos no período selecionado para o estudo, segundo os dados governamentais disponíveis no Seade, na DRS XIV, 22.785 foram submetidos ao "Teste do Pezinho", o que corresponde a 96,97% da população inicial. O diagnóstico de uma DF foi feito no primeiro mês de vida em todos os casos.

O tempo médio da coleta do sangue realizada na Unidade de Saúde de referência do RN, a partir do nascimento, foi de 27 dias.

Através do exame de triagem neonatal foram diagnosticados seis RNs com alterações compatíveis com uma DF, sendo quatro com o padrão SS e dois com o genótipo SC (Tabela 1).

Tabela 1. Hemoglobinopatias estruturais diagnosticadas através da Triagem Neonatal de 22785 RNs no período de 2004 a 2006 na DRS XIV

Hemoglobinopatia	Nº (%)	Prevalência (%)
SS	4 (66,67)	0,017
SC	2 (33,33)	0,008
Total	6 (100)	0,025

A primeira consulta no Hemocentro de Marília ocorreu de 2 a 9 meses após o encaminhamento feito pela Unidade de Saúde de referência do RN.

Os dados obtidos de cada RN com DF são descritos a seguir.

Paciente 1, sexo masculino, nascido em 18.03.2004 com padrão eletroforético FS, compatível com o diagnóstico de anemia falciforme. Iniciou acompanhamento no Hemocentro de Marília aos 2 meses de idade. Entre a realização do teste e o resultado do mesmo, apresentou dor abdominal, edema em pés e mãos e palidez. Foi vacinado com antipneumocócica aos 2, 4 e 6 meses com reforço aos 3 anos; anti-Hib aos 2, 4 e 6 meses e antimeningococo C conjugada. No momento da

pesquisa estava em uso de antibiótico (penicilina cristalina via oral) com início aos 2 meses. Não tinha história familiar de anemia.

Paciente 2, sexo feminino, nascida em 21.08.05, com padrão eletroforético FS, compatível com o diagnóstico de anemia falciforme. A partir do diagnóstico iniciou acompanhamento numa Unidade de Saúde da Família (USF). No prontuário conseguido junto a esta USF, constava apenas duas consultas e sem referência se a criança teve quadros infecciosos, recebido vacinações ou antibiótico profilático. Sugerido pela USF que a criança fizesse acompanhamento no Hemocentro, sendo recusado pela mãe, que optou por acompanhamento com pediatra particular.

Paciente 3, sexo masculino, nascido em 03.10.2006, com padrão eletroforético FS, compatível com o diagnóstico de anemia falciforme. Em abril de 2007, seis meses após o diagnóstico, sem acompanhamento clínico, foi internado com quadro de celulite em membro inferior esquerdo e anemia a esclarecer. A mãe desconhecia o diagnóstico no momento da internação. Após tratamento com transfusão sanguínea e antibióticos (ampicilina + oxacilina + ceftriaxone por dez dias) a paciente recebeu alta hospitalar e foi encaminhada para o Hemocentro, onde iniciou acompanhamento. Embora tenha feito o "Teste do Pezinho" precocemente, o paciente foi internado sem ter em mãos o resultado desse teste. Posteriormente, foi conseguido o resultado do teste que mostrava o padrão compatível com anemia falciforme. Sem história familiar de anemias.

Paciente 4, sexo feminino, nascida em 30.03.2004, com padrão eletroforético FSC, compatível com o diagnóstico de dupla heterozigose SC. O responsável pela paciente se recusou a responder o questionário enviado. No entanto, a paciente possuía prontuário no Hospital de Clínicas de Marília, no qual constava uma única consulta no Hemocentro, realizada nove meses após o diagnóstico obtido pelo teste de TN. Sem história familiar de anemias.

Paciente 5, sexo e data de nascimento desconhecido. O "Teste do Pezinho", realizado em 25.10.05, mostrava o padrão eletroforético FS, compatível com anemia falciforme. Feito contato telefônico, fomos informados pela enfermeira responsável pela USF de referência que o teste foi realizado, mas o paciente não pertencia mais àquela região, não sendo possível localizá-lo para a obtenção de dados. O paciente não tinha prontuário de atendimento no sistema de saúde de Marília. Foi excluído da elaboração dos resultados e análise final.

Paciente 6, sexo desconhecido, data de nascimento desconhecida, procedente de Tupã. O "Teste do Pezinho" foi realizado em 29.10.04, mostrava o padrão eletroforético

FSC, compatível com o diagnóstico de dupla heterozigose SC. Após contato telefônico com enfermeira responsável pelo posto de saúde de origem, fomos informados que a família do paciente havia se mudado para São Paulo, não sendo possível localizá-los. Sem prontuário no sistema de saúde de Marília. Excluído da elaboração dos resultados e análise final.

Discussão

O "Teste do Pezinho" realizado em 96,7% dos nascidos vivos da região DRS XIV demonstra o sucesso deste programa na região de abrangência do Hemocentro de Marília. Além disso, observa-se que o tempo médio da coleta do sangue realizada nas Unidades de Saúde, a partir do nascimento, é de 27 dias, o que está de acordo com a recomendação da literatura.

A prevalência da homozigose para a HbS, clinicamente chamada de anemia falciforme, encontrada em nascidos vivos na região de Marília, é de 0,017%, o que está abaixo dos dados existentes na literatura, que é de 0,1% a 0,3%.

Muitas dificuldades foram encontradas para analisar quais medidas foram instituídas após a confirmação diagnóstica da patologia e para verificar se houve encaminhamento do paciente para um centro de referência no tratamento de hemoglobinopatias. Em adição, devido à precariedade de dados contidos em todos os prontuários disponíveis na rede de saúde e ao desconhecimento dos pacientes por parte de algumas Unidades de Saúde requisitadas, as quais não tinham meios disponíveis para localizá-los, não foi possível a aplicação complementar do questionário na tentativa de se obterem informações adicionais em todos os casos.

Na maioria dos casos, o diagnóstico da DF foi realizado precocemente, o que possibilitaria fornecer orientações clínicas e a introdução da profilaxia necessária em tempo hábil, tais como as primeiras vacinas aos 2 meses de idade. No entanto, em apenas um caso (paciente 1) houve a administração adequada das imunizações e o início da antibioticoterapia profilática. Neste caso, constatou-se que a enfermeira da Unidade tinha conhecimento a respeito do PNTN e da necessidade de encaminhamento do paciente para centro de referência, o que consistiu no diferencial para abordagem terapêutica profilática da criança. Portanto, a participação efetiva de profissionais devidamente capacitados é fundamental para o encaminhamento correto após o diagnóstico de DF.

Embora tenha feito o "Teste do Pezinho" precocemente, o paciente 3 foi internado sem ter em mãos o resultado desse teste. As complicações infecciosas desenvolvidas por este paciente poderiam ter sido evitadas caso ele estivesse em tratamento profilático com antibióticos e tivesse recebido as vacinações preconizadas. Verificou-se neste caso que houve um retardo no encaminhamento do paciente pela Unidade de Saúde para o centro de referência. Além disso, ocorreu

Tabela 2. Profilaxia recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria para portadores de doença falciforme

Antibioticoterapia (dos 4 meses/ao diagnóstico aos 4 anos de idade)	
1. Penicilina benzatina IM a cada 21 dias ou 300.000 UI em crianças com peso inferior a 10 kg 600.000 UI entre 10 e 27 kg 1.200.000 UI em crianças acima de 27 kg	
2. Penicilina VO de 12/12h* 125mg para menores de 2 anos 250mg para maiores de 2 anos	
*Eritromicina em caso de alergia	
Imunização	
1. Antipneumocócica conjugada 7-valente aos 2, 4 e 6 meses de idade Reforço aos 12-15 meses (23-valente)	
2. Contra <i>Haemophilus Influenzae</i> aos 2, 4, 6 e 15 meses de idade	

uma falha na comunicação entre as esferas do Sistema de Saúde, onde o exame foi coletado, o laboratório de referência, detentor do diagnóstico e a família. Após seis meses da realização do exame, a Unidade de Saúde não havia, aparentemente, recebido o resultado do "Teste do Pezinho" e a família desconhecia o diagnóstico.

A profilaxia recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria, através de medidas simples e de baixo custo, quando instituídas precocemente, podem alterar o curso da patologia e melhorar a qualidade de vida destes pacientes (Tabela 2).

O PNTN preconiza não somente o diagnóstico precoce das doenças como também a intervenção precoce no quadro, no sentido de diminuir os danos, através de acompanhamento médico rigoroso. Notou-se que os princípios do programa não são efetivamente aplicados à realidade clínica da DF. Dos seis pacientes diagnosticados, apenas dois estavam em acompanhamento no Hemocentro de Marília, e, destes, em apenas um caso foi instituída a profilaxia recomendada a tempo. Outros dois pacientes não realizavam acompanhamento e tratamento médico em centro de referência para hemoglobinopatias e dois pacientes não pertenciam mais à DRS em questão.

Conclusões

O tempo de realização do teste de triagem neonatal e a chegada dos resultados na Unidade Básica de Saúde estão geralmente adequados, o que possibilita rápido encaminhamento para o serviço de referência. Foi detectada uma deficiência na articulação dos serviços de saúde (Unidades Básicas e Hemocentro), uma vez que há demora na primeira consulta dos pacientes no Hemocentro e, durante o período de espera, as famílias não são adequadamente informadas do diagnóstico e não é realizada consulta médica para avaliação

da criança. A profilaxia recomendada não é realizada na maioria dos casos. O Hemocentro não é informado do diagnóstico de anemia falciforme.

Levando-se em consideração a necessidade de instituição de tratamento específico (profilaxia de infecções) em um centro de referência (no caso da DIR XIV, o Hemocentro de Marília), conclui-se que é necessária a elaboração de um protocolo para melhor articulação dos serviços citados com o objetivo de intervir precocemente visando evitar ou, pelo menos, amenizar prováveis consequências e sequelas desta doença.

Seria necessária orientação efetiva das famílias, para esclarecê-las quanto à importância de acompanhamento médico adequado, devido aos riscos e repercussões da doença para a criança.

Por fim, o Hemocentro não é comunicado pela Apae de Bauru, sede da TNN, sobre os pacientes diagnosticados, o que poderia orientar a busca ativa dos mesmos por este serviço.

Abstract

Sickle disease is characterized by a genetic alteration which produces hemoglobin S. Neonatal screening for HbS has a major importance in the diagnosis of sickle anemia, thereby enabling preventive treatment in order to reduce childhood morbidity and mortality. Although early diagnosis by neonatal screening is being performed in practically the entire country, what measures are being taken after diagnostic confirmation? We carried out a cross-sectional retrospective study of 22,785 (96.97%) of 23,595 live births submitted to neonatal screening. All tests were performed within the first month of life. Four newborns with HbSS and two with HbSC were diagnosed. The first specialized evaluation occurred between 2 and 9 months after the disease had been identified. Only one case received correct immunization and prophylactic antibiotic therapy. The time between the screening test and the samples arriving at the collecting units was appropriate. Taking into account the necessity of establishing prophylactic treatment at specialized centers, effective communication between healthcare services is essential to safeguard against possible consequences and sequelae related to the disease. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; 31(2):88-93.

Key words: Newborn; sickle disease; neonatal screening.

Referências Bibliográficas

- Galiza Neto GC, Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. J Bras Patol Med Lab. 2003;39(1):51-6.
- Backes CE, Mallmann FG, Dassi T, Bazzo ML, Santos-Silva MC. Triagem neonatal como problema de saúde pública. Rev Bras Hematol Hemoter. 2005;27(1):43-7.
- Naoum PC, Naoum FA. Doença das células falciformes. São Paulo: Sarvier, 2004.
- Leoneli GG, Imperial RE, Marchi-Salvador, Naoum PC, Bonini-Domingos CR. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. Rev Bras Hematol Hemoter. 2000;22(3):396-403.

5. Bertholo LC, Moreira HW. Amplificação gênica alelo-específica na caracterização das hemoglobinas S, C e D e as interações entre elas e talassemia beta. *J Bras Patol Med Lab.* 2006;42(4):245-51.
6. Daudt LE, Zechmaister D, Portal L, Camargo Neto E, Silla LMR, Giugliani R. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde pública.* 2002;18(3):833-41.
7. Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria.* 2004;80(5):347-54.
8. Ramalho AS, Magna LA, Paiva-e-Silva RB. A Portaria no. 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2003;19(4):1195-1199.
9. Almeida AM, Godinho TM, Teles MS, Rehem APP, Jalil HM, Fukuda TG, *et al.* Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2006; 6(1): 85-91.
10. Araújo MCPE, Serafim ESS, Castro Jr WAP, Medeiros TMD. Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2004;20(1):123-8.
11. Succi RC, Farhat CK. Vaccination in special situations. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(3 Suppl):S91-100.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 04/10/2008

Aceito após modificações: 19/12/2008