

DIAGNÓSTICO HISTÓRICO DA TRIAGEM NEONATAL PARA DOENÇA FALCIFORME

Historical diagnosis about neonatal screening for sickle cell disease

Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues¹, Mônica Calil Borges Ferreira², Patrícia Montesi Pereira³, Maria Teresa Teixeira Bustamante⁴, Estela Márcia Saraiva Campos⁵, Carlos Marcelino de Oliveira⁶

RESUMO

O transtorno falciforme é a doença hematológica hereditária mais comum no mundo e a Anemia Falciforme é a mais conhecida das alterações hematológicas hereditárias no homem. Este artigo apresenta a evolução histórica do processo de criação e implementação da Triagem Neonatal no Brasil e em partes do mundo. Os rastreios para recém-nascidos iniciaram na década de 50, porém, só a partir da década de 60, os Programas de Triagem Neonatal começaram ser instalados em diversos países. O “Teste do Pezinho” é uma estratégia para o diagnóstico precoce de algumas doenças congênitas que são quase sempre imperceptíveis ao exame médico no período neonatal, mas que evoluem desfavoravelmente, levando ao aparecimento de sequelas muitas vezes irreversíveis. A triagem de hemoglobinopatias é uma análise importante para a prevenção das doenças falcêmicas, as quais representam um problema de Saúde Pública em nosso país. Afinal, estima-se que só no Brasil, existem aproximadamente 10 milhões de indivíduos heterozigotos para os genes das hemoglobinopatias.

PALAVRAS-CHAVE: Triagem Neonatal. Anemia Falciforme. Hemoglobinopatias.

INTRODUÇÃO

Cientificamente, a Anemia Falciforme (AF) foi descrita pela primeira vez em 1910 por Herrick¹, que, com auxílio da microscopia, pôde registrar suas observações realizadas a

ABSTRACT

Sickle cell disease is the most common inherited hematological disease worldwide, with sickle cell anemia being the most notorious of inherited hematological diseases of humans. This article presents the historical evolution of the process of creation and implementation of Neonatal Screening in Brazil and parts of the world. Newborn screening began in the 50's, but it was only in the 60's that Programs of Neonatal Screening began in several countries. The “Foot Test” is a strategy for the early diagnosis of congenital diseases that are often imperceptible to the medical examination in the neonatal period, but that have an adverse course, leading to the emergence of generally irreversible sequelae. Hemoglobin screening is an important analysis for the prevention of sickle cell disease, which constitutes a Public Health problem in Brazil, where approximately 10 million individuals heterozygous for hemoglobinopathy genes are estimated to exist.

KEY WORDS: Neonatal Screening. Sickle Cell Disease. Hemoglobinopathies.

cerca do esfregaço sanguíneo de um estudante proveniente da America Central. Já o primeiro relato em relação à doença ocorreu nos Estados Unidos da América (EUA) em necropsias de pacientes nos quais se identificou agenesia esplênica em afro-americano com antecedentes clínicos

¹ Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues, médica hematologista da Fundação HEMOMINAS. Mestre em Ciências da Saúde IPSEMG. Professora Adjunta da UNIPAC e SUPREMA. E-mail: dowr@terra.com.br

² Mônica Calil Borges Ferreira, fonoaudióloga. Especialista em Gestão Ambiental. Bolsista Fapemig/Hemominas. Faculdade de Medicina da UNIPAC/FAME

³ Patrícia Montesi Pereira, bolsista Fapemig/Hemominas. Faculdade de Medicina da UNIPAC/FAME

⁴ Maria Teresa Teixeira Bustamante, médica, epidemiologista. Doutora em Saúde Coletiva pela UERJ. Professor Adjunta da UFJF, coordenadora do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva e do NATES/UFJF

⁵ Estela Márcia Saraiva Campos, enfermeira. Doutora em Saúde Coletiva pela UERJ. Mestre em Saúde Coletiva pela UERJ. Professora Adjunta da UFJF. Pesquisadora do NATES/UFJF e do LAPPIS/IMS/UERJ

⁶ Carlos Marcelino de Oliveira, médico hematologista do Instituto Oncológico. Professor Adjunto da Disciplina de Fisiologia da UFJF. Professor Assistente das Disciplinas de Fisiologia da UFJF e Hematologia da UNIPAC/FAME

crônicos similares ao da AF. No entanto, acredita-se que a presença desta hemoglobinopatia (Hbpatia) entre nós perdura desde os tempos imemoriais, evidenciadas através do hábito dos povos africanos de tatuar sua raça identificando suas doenças.

No Brasil, a introdução da hemoglobina S (HbS) responsável pela AF deu-se através do tráfico negro de inúmeras tribos africanas que vieram ao nosso país para realizarem o trabalho escravo nas indústrias de cana-de-açúcar do Nordeste e, posteriormente, para a extração de metais preciosos em Minas Gerais. A partir da abolição da escravatura, o fluxo migratório se expandiu para várias regiões de nosso país e assim ocorreu o início do que Ruiz² chama de miscigenação racial - hoje uma característica marcante do nosso Brasil de todas as cores.

O início da história dos negros africanos em nosso país já contabiliza quase 500 anos e a presença da AF no mundo científico aproxima-se dos 100 anos de sua descoberta, mas é, principalmente nas últimas décadas, que o mundo tem avançado em relação ao seu prognóstico, certamente devido aos resultados dos Programas de Triagem Neonatal (PTN), a partir do qual podemos perceber melhorias na sobrevivência e na qualidade de vida dos portadores deste transtorno.³

A palavra triagem se origina do vocábulo francês *triage*, que significa no nosso dicionário: escolha ou separação em classes ou ramos, seleção ou até mesmo separação de pessoas ou coisas em qualquer número de classes. Já em Saúde Coletiva, esta palavra ganha status de Atenção Primária à Saúde, que de maneira simplificada significa prevenção, ou seja, rastrear, selecionar, separar para promover a saúde em determinados grupos. A mortalidade infantil é um dos mais importantes indicadores de saúde de um país ou comunidade e os PTN vêm surgindo na tentativa de diminuir estes índices. Horovitz *et al.*⁴ destacam que, infelizmente, devido à ausência de políticas governamentais relacionadas à prevenção e ao manejo das doenças hereditárias, esta prática ainda não é realidade em muitas localidades.

No passado, as crianças portadoras de transtornos metabólicos e hematológicos nasciam sem nenhuma perspectiva de vida. A partir da década de 60, os programas de rastreamento neonatal começaram a evoluir nos países em desenvolvimento por meio da Organização Mundial de Saúde (OMS) que criou critérios para a inserção de algumas doenças nessa triagem. Doenças como o hipotireoidismo congênito, a AF, a fenilcetonúria e a fibrose cística raramente apresentam sinais clínicos ao nascimento, o que faz do diagnóstico precoce uma peça fundamental. Deste modo, legislações foram criadas para amparar a detecção de doenças genéticas com sequelas irreversíveis por meio

de PTN.⁵ Assim que é feita a identificação neonatal dos pacientes portadores destas alterações congênicas é possível permitir uma abordagem adequada nos primeiros anos de vida e um aconselhamento genético, que segundo Pinheiro *et al.*⁶, possibilita a prevenção das complicações, aumentando a sobrevivência e melhorando a qualidade de vida dos pacientes portadores de Hbpatias, além de permitir o controle da frequência destas doenças.

Entre as doenças genéticas, as Hbpatias são as mais frequentes na população, especialmente a AF, considerada um grande problema de Saúde Pública.⁷ Esse fato contribuiu para que a doença falciforme (DF) tenha sido uma das primeiras a ser implantada nos programas comunitários de investigação e controle, sobretudo nos países mais desenvolvidos do Hemisfério Norte. Organizações Internacionais como a Academia de Ciências de Terceiro Mundo, a Organização Pan-americana da Saúde e a OMS vêm estimulando cada vez mais a criação de programas dessa natureza em vários países do Terceiro Mundo.⁸

Almeida *et al.*⁹ informam que os PTN devem incluir doenças que não apresentam características clínicas precoces, que sejam de fácil detecção laboratorial e permitam a realização de testes de identificação confiáveis (altas sensibilidade e especificidade). Além disso, o programa deve ser economicamente viável e logístico para o acompanhamento dos casos detectados até o diagnóstico final. Os sinais e sintomas clínicos devem ser reduzidos ou eliminados através do tratamento e deve existir um programa de acompanhamento com quesitos mínimos necessários ao sucesso da terapêutica.

O termo DF é caracterizado por Ferraz e Murão¹⁰ como um grupo de desordens hematológicas de origem genética: na presença da HbS em homozigose (HbSS), chamada de AF, em heterozigose com outras Hb variantes (HbSC, HbSD-Punjab, etc) e, ainda, em interação com as talassemias (HbS/ β 0 talassemia, HbS/ β + talassemia, Hb S/ α talassemia). Para Watanabe *et al.*¹¹, o diagnóstico correto é essencial para o tratamento e aconselhamento adequado e, para isso, é necessário aliar a confirmação laboratorial do resultado à história clínica, aos exames físicos do paciente e ao genótipo dos pais biológicos. Em recém-nascidos com Hbpatias, principalmente aqueles portadores da cadeia beta da globina, os testes de triagem só encontrarão traços da Hb variante, sendo o perfil hemoglobínico característico obtido somente após o 6º mês de vida. Daí a importância da repetição dos exames até o final do 1º ano de nascimento, pois somente após os primeiros meses de idade, com o aumento da produção das cadeias beta e com a diminuição correspondente da síntese das cadeias gama, ocorre uma

diminuição da concentração da Hb fetal (HbF) e, no caso de indivíduos normais, um aumento correspondente da concentração da HbA. Nas Hbpatias, a substituição da HbF se faz a partir do código genético herdado. Na DF, a HbS passa a sobressair sobre a HbF e, assim, emergem as manifestações clínicas. O recém-nascido com DF é, geralmente, assintomático devido ao efeito protetor da HbF que, nesta idade, representa cerca de 80% do total da Hb. Por este motivo, os testes de falcização e os testes de solubilidade não se aplicam durante os primeiros meses de vida. Os testes usados em triagem populacional devem ser sensíveis e apresentar boa relação custo-benefício. Resultados falso-positivos são aceitáveis se todos os casos positivos ou suspeitos forem reproduzidos por outro método. Daí a necessidade do emprego de duas técnicas diferentes para a determinação do perfil hemoglobínico na 1ª amostra da triagem.¹⁰ Como o rastreio neonatal se move em novas e controversas áreas, Wilcken e Wiley¹² propõem a análise dos benefícios e o estudo dos custos desses exames para que possam elaborar protocolos adequados e reproduzíveis em outros locais.

A inclusão da eletroforese de Hb nos testes de Triagem Neonatal (TN) representou um passo importante no reconhecimento da relevância das Hbpatias como questão de Saúde Pública no Brasil e, de acordo com Cançado e Jesus¹³, foi o início da mudança na história natural desta doença em nosso país. Assim que o programa de detecção das Hbpatias atingir todo o território brasileiro, será possível corrigir antigas distorções e trazer vários benefícios, sobretudo à restauração de um dos princípios fundamentais da ética médica, que é o da igualdade, garantindo acesso igual aos testes de triagem a todos os recém-nascidos brasileiros, independentemente da origem geográfica, etnia e classe socioeconômica.¹⁴

O objetivo dos PTN para Hbpatias é a busca dos doentes. No entanto, os métodos laboratoriais de TN permitem também detectar os portadores do traço que constituem uma parcela significativa da população. A identificação dos portadores do traço gera ansiedade nos familiares e nas equipes de saúde responsáveis pelo atendimento. Os indivíduos heterozigotos para DF são geralmente assintomáticos e a sua identificação, apesar de não oferecer nenhum benefício imediato ao recém-nascido, interessa a todos, pois possibilita a identificação de casais com risco de ter um filho doente.¹⁵

Existem poucos dados sobre o número exato de indivíduos homozigotos afetados com DF em todo o mundo. Com base em publicações da OMS, acredita-se que, mundialmente, 270 milhões de pessoas carregam genes que

determinam a presença de Hb anormais. Estudos epidemiológicos mostram que 300 a 400 mil crianças nascidas vivas apresentam AF ou alguma forma de talassemia grave.¹⁶ No Brasil, a miscigenação entre os povos colonizadores favoreceu a dispersão desses genes anormais, principalmente daqueles que originam as falcemias e as talassemias, fazendo do transtorno falciforme a doença hereditária monogênica mais comum no nosso país.¹⁷ Segundo dados do Ministério da Saúde (MS), as prevalências referentes à DF em diferentes regiões brasileiras permitem estimar a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS e mais de 8 mil afetados com a forma homozigótica (HbSS). Acrescentam-se ainda, a cada ano, mais de setecentos a mil novos casos no país.¹⁸

Devido à alta frequência dos heterozigotos e a gravidade clínica dos homozigotos com hemoglobinopatias, o rastreio destas entidades genéticas tem ganhado espaço junto aos programas comunitários de saúde.⁸ Bandeira *et al.*¹⁹ comenta que a clínica da AF evolui com quadro hemolítico que causa não só danos físicos, mas também emocionais às pessoas acometidas, e até o presente momento o único tratamento curativo existente é o transplante de medula óssea, mesmo que este ainda esteja sob avaliação em ensaios clínicos. Diante disto, é impossível não concordar com Silva *et al.*²⁰ quando ele propõe que o diagnóstico precoce e a terapia adequada têm papel fundamental na redução da morbidade destas crianças. Assim, alertados a tempo sobre o risco de recorrência da doença na família, os pais podem se beneficiar do aconselhamento genético e/ou do diagnóstico neonatal para uma futura gestação.

História da triagem neonatal no mundo

A TN começou no Reino Unido, no final de 1950, com o rastreio de doenças metabólicas detectáveis através da urina e, inicialmente, tratava-se apenas de um projeto pequeno e organizado de detecção precoce da fenilcetonúria. O aconselhamento dietético feito logo após o nascimento das crianças triadas fez com que a pesquisa fosse um sucesso, prevenindo a deficiência mental associada a esta doença. Em 1960, uma conferência organizada pelo Medical Research Council recomendou às autoridades locais a continuação e, se possível, a expansão do programa de rastreio da fenilcetonúria e, em dois anos, 94% do território da Inglaterra e do País de Gales já realizavam a triagem proposta.

Já o rastreio neonatal feito através de níveis detectados no sangue surgiu nos EUA, na década de 60, a partir de descobertas feitas por Robert Guthrie, um microbiologista

que tinha descendentes com distúrbios mentais e que mais tarde receberam diagnósticos de fenilcetonúria. O rastreio através do sangue foi de suma importância, pois poderia ser realizado rapidamente em grande número de amostras e a matriz utilizada foi uma amostra de sangue seco em papel-filtro, permitindo que estas fossem enviadas para laboratórios centrais, tornando-se um processo muito mais barato. Em 1963, Massachusetts, também nos EUA, foi o primeiro estado a realizar em recém-natos este tipo de teste para fenilcetonúria.¹² Um ano depois foi iniciada esta triagem na Escócia e, em 1968, a pesquisa precoce para fenilcetonúria alcançou todo o seu território. Com base nos bons resultados deste exame, em 1969, o Departamento de Saúde da Inglaterra e do País de Gales passou a recomendar que TN fosse baseada em testes de sangue e que as crianças com diagnóstico positivo fossem encaminhadas a centros especializados de tratamento. Apesar de toda esta precocidade do Reino Unido na implantação do serviço de rastreio sanguíneo neonatal, em 30 anos de funcionamento, oficialmente, apenas o teste para hipotireoidismo foi adicionado à pesquisa.

Inicialmente, surgiram numerosos questionamentos sobre os benefícios do tratamento precoce para doenças congênitas, mas, felizmente, estes foram rejeitados pelos Conselhos Médicos e, desta forma, os debates foram se ampliando na tentativa de aumentar o número de rastreio e de recém-nascidos triados. Essas discussões proporcionaram a continuidade da pesquisa e, em 1975, foi descrito o rastreamento para o hipotireoidismo. Nos anos que se seguiram, outras desordens relevantes foram introduzidas na triagem, como a hiperplasia adrenal congênita, a fibrose cística, a AF, a deficiência de biotinidase e a galactosemia. Em 1980, Guthrie foi capaz de listar mais de 20 testes para doenças metabólicas hereditárias que poderiam se associar à triagem sanguínea neonatal, mas que, na prática, ofereciam pouca utilidade.²¹

O Congresso dos EUA aprovou, em 1972, o Programa de Controle Nacional da AF e, em 1975, eles tiveram o primeiro estado rastreando a DF. Para a ampliação deste programa foram necessários mais de 20 anos de estudos e ensaios clínicos demonstrando a eficiência da terapêutica profilática com penicilina usada no combate às infecções comuns a este grupo. Somente no ano de 2000, este país conseguiu estender a TN para DF em todo seu território.²² O rastreio neonatal das Hbpatias, na Inglaterra, também precisou de anos para que fosse reconhecido e lhe fosse dada alta prioridade. Estes exames começaram em Birmingham, no ano de 1979 e, em 2000, o Serviço Nacional de Saúde prometeu difundir o teste no país, mas, somente

em 2006, o Programa Universal de TN foi implantado em todo território da Inglaterra.²¹

As primeiras estatísticas pesquisadas na Inglaterra para DF estimam uma incidência de nascidos afetados de aproximadamente um para cada 2000, indicando que esta alteração representa a desordem hereditária mais comum e grave do país. Nas áreas onde o número de portadores era elevado, os hospitais testavam os recém-nascidos através do sangue do cordão umbilical. Esta prática teve início em um bairro londrino, em Hackney, onde grande parte da população tinha origem africana ou caribenha. Desde 1982, amostras de sangue dos cordões umbilicais tiveram suas Hb analisadas e, a partir de 1998, o programa foi ampliado para incluir crianças do bairro londrino vizinho. Em 2004, o programa londrino teve sua técnica substituída pela punção de sangue do calcâneo, o que demonstra que, nesta cidade, o rastreio e a preocupação com a população falciforme já ultrapassam mais de duas décadas. Atualmente, no Reino Unido, ainda que não seja a realidade, a notificação dos resultados positivos para as Hbpatias é obrigatória. Telfer *et al.*²³ relatam que esta prática é, muitas vezes, falha devido às questões éticas sobre a divulgação e identificação dos indivíduos portadores de Hbpatias. Em alguns países, a detecção precoce de um recém-nascido com padrão hemoglobínico alterado desencadeia uma cascata de testes nos demais membros da família, o que para Sommer *et al.*²⁴ é um benefício adicional da TN, que possibilita a detecção da doença e a investigação e o aconselhamento de outros membros da família, indicando, assim, a necessidade de expansão desta possibilidade em várias regiões.

O *National Health Service Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme*, um programa de rastreio neonatal da Inglaterra, foi implantado, primeiramente, nas áreas de maior prevalência, em setembro de 2003 e foi concluído somente em julho de 2006, quando abrangeu as áreas de menor prevalência. Durante este período, o programa de TN de Hbpatias da Inglaterra utilizou métodos de análise de alta especificidade garantindo assim resultados satisfatórios. No segundo ano de rastreio (2004-2005), foram triados 400.000 recém-nascidos (dois terços da população) que apresentaram cerca de 250 resultados positivos para DF e em torno de 6.500 portadores de Hbpatias. Nas últimas décadas, na Europa, apesar da taxa de natalidade ser menor, tem havido um significativo aumento da população afetada, especialmente nas áreas urbanas, o que faz da DF um dos mais comuns motivos de admissão nos hospitais em Londres.²⁵

Atualmente, na Inglaterra, o rastreio neonatal é realizado nas zonas de alta prevalência de DF em todas as mulheres

(triagem universal) e, nas áreas de baixa prevalência, participam do programa de rastreio somente as mulheres de grupos étnicos de alto risco (triagem seletiva). Esta política de triagem tem sido apoiada por análises econômicas que concluíram que tanto o rastreio natal, quanto neonatal são eficazes em termos de custo. O diagnóstico pré-natal de fetos ingleses com risco de herdar a DF é realizado por análise do DNA fetal utilizando as melhores técnicas moleculares. Esta análise pode ser feita através de amostras das vilosidades coriônicas nas mulheres com idade gestacional de 10 ou mais semanas, através de células do líquido amniótico, a partir de 12 semanas, ou por amostras do sangue fetal na 16^a a 18^a semanas gestação.²⁶

Alguns países trabalham com o estudo pré-natal, usando técnicas de análise de DNA através do exame de vilosidades coriônicas ou pelo exame do líquido amniótico, abordagens estas que apresentam alguns problemas, como o alto custo do procedimento, a necessidade de mão-de-obra especializada e a questão legal da interrupção da gravidez em países onde não existe legislação que aprove. O consentimento prévio das gestantes sobre a realização ou não da investigação em questão também é alvo de inúmeras discussões pelas pessoas envolvidas nesses programas. Kenner *et al.*²⁷ relatam que existem numerosas consequências éticas e legais em torno dos programas de rastreio e informam que são necessários a atualização e o estudo contínuo desses programas.

Nos EUA, um a cada 600 negros tem AF e cerca de 8% de toda a população negra é portadora do traço falciforme. As Hbpatias são altamente prevalentes em todo o território da América do Norte e, devido a seu impacto econômico, estão surgindo, neste país, pesquisas centradas na terapia genética, na tentativa de inativar o gene da HbS ou seu RNA mensageiro, aumentando assim, a expressão do gene da HbF, ou ainda introduzindo genes cujos produtos consigam inibir a polimerização da HbS.²⁸ De acordo com Kavanagh *et al.*²⁹, o ano de 1987 foi um marco para as Hbpatias nos EUA com a criação do *National Institutes of Health*, instituto responsável por recomendar a TN universal para a DF. No início da implantação desta regulamentação, apenas 10 estados realizavam este rastreio e, a partir de 2006, todos os 50 estados e o Distrito de Colúmbia colocaram esta triagem em ação. Atualmente, o sistema deste programa é descentralizado e cada estado é responsável pelo seu próprio programa. Pesquisas realizadas no país comprovaram que a identificação precoce das crianças com DF prevê a ocasião oportuna para o início da antibioticoprofilaxia e a educação dos pais, ação esta que diminui a morbidade e a mortalidade dessas crianças.

Um dos problemas sérios surgidos nos programas norte-americanos de prevenção da AF foi a confusão entre o traço e a doença, fruto do despreparo dos legisladores, dos orientadores genéticos e, sobretudo, da imprensa. Essa confusão acarretou sérios contratempos aos portadores norte-americanos do traço falciforme. Muitas companhias de seguro excluía os heterozigotos com base em uma teoria, nunca verdadeiramente comprovada, de diminuição da expectativa de vida destas pessoas. Da mesma forma, muitas empresas não os empregavam com o falso argumento de que eles são mais vulneráveis a acidentes de trabalho. Ramalho *et al.*¹⁴ ainda destacam que até mesmo a Academia de Força Aérea dos EUA não permitia, até 1981, o ingresso de portadores do traço falciforme.

Ainda na década de 80, em Nova York, foi feito um estudo em que se evidenciou que a TN de Hbpatias só seria efetiva se houvesse acesso dessas crianças à unidade de saúde e se fosse mantido um adequado aconselhamento genético às suas famílias. Um estudo prospectivo realizado entre 1976 e 1980, em Houston, Texas, tinha, entre seus objetivos, informar aos pais dos recém-nascidos que eram diagnosticados como portadores de HbS, a sua condição genética e, em 1980, foi estabelecido um grupo comparativo cujos pais não foram informados da situação. O primeiro grupo procurava prontamente o serviço de saúde em caso de episódios febris e, desta forma, notificou-se menor taxa de mortalidade por complicações infecciosas quando confrontado com o segundo.¹⁸

Atualmente, nos EUA, mais de 98% de todas as crianças nascidas são testadas para transtornos como a fenilcetonúria, a DF e o hipotireoidismo. Essa triagem garante que os bebês afetados possam ser identificados de maneira precoce, possibilitando o tratamento adequado e as precauções para impedir danos potencialmente irreversíveis à saúde. A amostra de sangue seco, puncionada através do calcâneo dos recém-nascidos, é testada em laboratório público ou em outros laboratórios participantes. Os EUA avaliam o desempenho de todos estes laboratórios através dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC's) - Environmental Health Laboratory (EHL), assegurando a análise correta das amostras de sangue e fornecendo assistência técnica necessária para solucionar problemas de diagnóstico. Este órgão também é responsável pelo suporte econômico e epidemiológico das avaliações de rastreio neonatal e dos testes genéticos. Embora os CDC's - EHL tenham realizado diversos estudos centrados na garantia de qualidade das análises das amostras, há muitas questões de Saúde Pública que precisam ser resolvidas. Questões como a segurança e a vigilância do sangue, imunizações,

o acompanhamento dos recém-nascidos após rastreio, a prevenção de acidentes vasculares cerebral, as possíveis complicações na gravidez, a minimização dos episódios de dor, a qualidade de vida das pessoas com Hbpatias são apenas algumas das questões que devem ser analisadas.³⁰

Montalembert e Tshilolo³¹ percebem que os falcêmicos que vivem na Europa e nos EUA recebem grande parte dos cuidados necessários para melhorar sua qualidade de vida. Já em países como a África, onde não há estudos epidemiológicos de grande escala, não podemos nos basear em uma estimativa numérica de crianças afetadas nascidas anualmente - que provavelmente supera a casa dos 300.000 novos casos por ano - uma vez que o acesso a esses cuidados é muito desigual, se não impossível. Infelizmente, o fardo desta doença reside na África, onde, segundo Aliyu *et al.*³², as normas mínimas de cuidados de saúde não são praticadas. Em partes da África, o número de portadores de um gene da HbS pode chegar a um terço da população e cerca de milhares de crianças com a DF nascem anualmente, sendo que a sobrevivência destas não chega a 2% até os cinco anos de idade. A partir desses números, é possível compreender que um tratamento de alta tecnologia somente iria beneficiar poucos afortunados, mesmo tendo um importante efeito, e que todo e qualquer tratamento deve ser traduzido em um formulário que possa ser aplicado nos países mais pobres e menos desenvolvidos do mundo.

Existem outros locais que ainda não realizam a triagem para as Hbpatias, como no caso da Oceania, no entanto, esta condição se faz não por problemas econômicos, mas porque a etnia da população não tem indicação.¹² Alguns especialistas em Saúde Pública e Política e da ética médica preocupam com a adoção prematura dos rastreios de outras doenças cujas histórias não são suficientemente conhecidas e para as quais os tratamentos disponíveis variam ou têm eficácia incerta. Outros especialistas questionam sobre qual é o custo de testes adicionais em um mundo de recursos limitados.³³

Em países como a Jamaica e República Dominicana, na América Central, onde é relativamente alta a frequência do gene da HbS, existem programas mais amplos para indivíduos portadores de falcêmias onde há a realização da detecção, tratamento e aconselhamento genético. Na Jamaica, desde 1952, trabalha-se com preceitos eficientes e bem documentados voltados para a importância deste tipo de prevenção. Desde a década de 70, PTN de Hbpatias vêm sendo implantados em vários países, como o já citado EUA, e até mesmo Cuba, estendendo-se depois para República Dominicana e Porto Rico. Em Cuba, estima-se que 3% a 7% da população seja portadora do gene da HbS

e, na República Dominicana, entre 5% a 10% da população e um em cada 10 recém-nascidos é portador do gene da HbS. Estudiosos avaliaram o PTN na Ilha de Toas e na Venezuela, onde encontraram o gene da HbS em 7% da população e descobriram que, nestes locais, o desconhecimento sobre o modo de transmissão da condição em estudo é um fato a ser considerado e que precisa ser corrigido.¹⁸ Silva e Yamaguchi²⁰ compreendem que as deficiências dos PTN ocorrem devido à desinformação sobre a doença por parte da população, bem como dos profissionais de saúde, e o baixo nível socioeconômico da população.

História da triagem neonatal no Brasil

Há mais de trinta anos, as comunidades organizadas por brasileiros descendentes de africanos vêm reivindicando o diagnóstico precoce e um programa de atenção às pessoas com DF.¹¹ Segundo Diniz e Guedes³⁴, o Brasil possui registros de programas de aconselhamento genético desde a década de 1950 e, de acordo com Almeida⁹, em nosso país, os PTN começaram em 1976, na cidade de São Paulo, apenas com o diagnóstico da fenilcetonúria. Posteriormente, na década de 80, o hipotireoidismo congênito também foi incluído na triagem.

A primeira Sociedade Médica a adotar medidas oficiais no sentido de estimular e organizar a TN, no Brasil, foi a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia com a criação, em 1990, de uma Comissão de Programas de Rastreamento Neonatal. Naquela época, existiam poucos PTN e tais rastreios eram até então restritos a pontos isolados do território nacional, muitas vezes por iniciativas de associações ou de universidades e, algumas vezes, por leis estaduais ou municipais. Meirelles³⁵ destaca, como pioneiro, o programa implantado por Benjamin Schmidt, na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE/SP) e na Fundação Ecumênica do Paraná. Somente em 1990, o PTN foi ampliado para todo o território nacional. A TN, mais conhecida como “Teste do Pezinho”, inicialmente limitava-se à investigação da fenilcetonúria e do hipotireoidismo congênito, que são condições clínicas importantes, mas de incidência muito menor em nosso país que as Hbpatias.¹⁴

Em 1992, o MS criou o Comitê de Hbpatias, responsável pelas primeiras medidas de divulgação e de normatização do tratamento dessas doenças em nosso país.¹⁴ O delineamento de ações e iniciativas das políticas públicas voltadas às pessoas com DF, no Sistema Único de Saúde (SUS), teve seu marco inaugural no ano de 1996, com a mesa redonda realizada em Brasília (DF), nos dias 16 e

17 de abril, por iniciativa do Grupo Interministerial para a Valorização da População Negra. O resultado deste encontro foi o reconhecimento da AF como um problema de Saúde Pública e a conscientização da importância de políticas públicas de saúde que minimizassem os impactos da morbidade e mortalidade da população afetada. Em 10 de maio de 1996, o grupo de trabalho criado pela Portaria MS nº 951/96, coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do MS, instalou, em agosto, o Programa de Anemia Falciforme (PAF). Esse plano tinha como meta a busca ativa de casos, o conhecimento da real extensão da doença, a ampliação do acesso ao diagnóstico e ao tratamento, o cadastramento de doentes, o desenvolvimento de ações educativas, o treinamento de recursos humanos, a pesquisa, a bioética e a configuração de centros de referência. Entretanto, o PAF foi paralisado ainda no Grupo de Trabalho Interministerial. A AF voltou a ganhar respaldo político no MS, em 2001, por meio da Secretaria de Atenção à Saúde, começando a construir uma política para atenção aos DF no SUS. Inicialmente foi estabelecida a Portaria Ministerial GM nº 822/01, que incluiu o exame que detecta AF e outras Hbpatias no PTN, em 12 estados da Federação, que, segundo Ramalho *et al.*¹⁴, garantiu a correção de antigas distorções, mas também trouxe à tona importantes pontos de reflexão. No ano de 2004, foi instituída a Coordenação da Política Nacional do Sangue e Hemoderivados, setor encarregado de traçar uma política de atenção à DF e outras Hbpatias no SUS, conforme preconiza a Portaria GM nº 1.391/05.36

A inclusão do rastreamento neonatal da AF e outras Hbpatias em um Programa de Triagem Populacional amparado pelo MS debate de forma ampla questões adjacentes à questão diagnóstica. Essas discussões remetem a uma perspectiva étnica e seus desdobramentos, bem como à promoção da acessibilidade à atenção básica em saúde de uma população historicamente desassistida e economicamente menos favorecida. Para Sommer *et al.*²⁴, a complementaridade entre as dimensões analisadas justifica, em caráter de mais valia, o custo efetividade deste programa, tornando-se importante em termos de planejamento administrativo, na alocação de recursos e no planejamento de políticas públicas.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) tem a função de detectar, confirmar, diagnosticar, acompanhar e tratar os casos suspeitos de quatro importantes doenças. Este programa vem sendo implantado em fases em virtude dos diferentes níveis de organização das redes assistenciais existentes nos estados, da variação percentual de cobertura dos nascidos vivos da triagem que vinha

sendo realizada no país e da diversidade das características populacionais existentes no país. Para habilitação em cada fase, o Estado ou Distrito Federal tem que se comprometer a cumprir alguns critérios estabelecidos na Portaria Ministerial GM nº 822/01, com respeito à rede de coleta e cobertura, ao serviço de referência, ao acompanhamento e tratamento das doenças. Para mudança de fase, existem ainda outros critérios como atingir uma cobertura igual ou superior a 70% dos nascidos vivos e já ter cumprido todas as normas estabelecidas para a fase anterior. As fases com seus respectivos Estados e as patologias contempladas são: Fase I (Distrito Federal, Mato Grosso, Alagoas, Ceará, Paraíba, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe, Amazonas, Amapá, Pará, Roraima e Tocantins) - triagem, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento da fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito; Fase II (Rio Grande do Sul, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Acre, Roraima, Bahia, Maranhão, Pernambuco, Goiás e Mato Grosso do Sul) - triagem, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento da fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito + DF e outras hemoglobinopatias; e Fase III (Minas Gerais, Paraná e Santa Catarina) - triagem, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento da fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, DF e outras hemoglobinopatias + fibrose cística. Atualmente, segundo os dados divulgados no site do MS (<http://www.portal.saude.gov.br>) temos treze estados brasileiros na Fase I, onze na Fase II e três já na Fase III.³⁷

Um dos principais objetivos do PTN é a garantia de que todos os nascidos vivos no território nacional sejam testados para as doenças pré-definidas pelo PTN, mas, infelizmente, a cobertura populacional total é muitas vezes dificultada por problemas socioeconômicos e culturais, falta de informação quanto à importância da triagem e dificuldade dos pais em levar seus filhos para a realização dos exames agendados. No Brasil, para ser credenciado como um serviço de referência, a instituição deve obedecer alguns critérios básicos, assumindo responsabilidades com relação à rede estadual de coleta, à estruturação do laboratório especializado e do ambulatório multidisciplinar para acompanhamento dos pacientes.⁹ O credenciamento laboratorial é de extrema importância, pois as dificuldades para o diagnóstico laboratorial podem surgir quando não se dispõe de alguns itens, como: conhecimento científico e técnico para efetuar o estudo das Hbpatias; informações sobre a suspeita clínica do paciente; informações relativas ao eritrograma e, em especial, dos índices hematimétricos; possibilidade de realizar a repetição dos exames do paciente; possibilidade de realizar exames nos pais do paciente.

Ressaltamos que a qualidade do material genômico a ser analisado é fundamental, e um bom método de extração e purificação deve ser escolhido segundo as condições das amostras sanguíneas. Após a amplificação do alelo, a identificação do mutante poderá ainda, segundo Naoum e Bonini-Domingos³⁸, incluir análise de fragmentos de digestão por enzimas específicas, gerando resultados diferentes para homozigotos e heterozigotos para a Hb em questão.

Dependendo da metodologia utilizada na caracterização, uma ou mais formas de Hb variantes podem aparecer com maior frequência, e assim faz-se necessário estabelecer um padrão de análise para estas alterações genéticas. Lembrando que, em heterozigose, as Hb variantes geralmente não determinam manifestações clínicas significativas e as frequências podem ser subestimadas.³⁹ Para Bandeira *et al.*⁴⁰, o método de seleção para o diagnóstico de Hbpatias no recém-nascido deve ser baseado na experiência do local onde vai ser realizado, no custo implicado e na aceitação familiar dos procedimentos oferecidos.

O Programa Estadual de TN de Minas Gerais (PETN-MG)⁴¹ é pioneiro na detecção de doenças congênitas através do “Teste do Pezinho”. Fruto de ação conjunta entre a Secretaria de Estado de Saúde e a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), este programa foi implantado em setembro de 1993 e atende, gratuitamente, a população dos 853 municípios de Minas Gerais. O Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) foi credenciado pelo MS como serviço de referência em TN no estado. Atualmente, 98% dos recém-nascidos em Minas Gerais realizam a TN, sendo a estes garantidos o tratamento e acompanhamento médico gratuitos, o fornecimento de medicamento adequado e dieta especial.⁴¹ Na primeira fase, iniciada em 1993, o programa contemplou duas doenças: hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria. A partir de março de 1998, a DF foi incluída na TN, representando a segunda etapa. A terceira fase foi implantada em 2003, quando houve a inclusão da fibrose cística no “Teste do Pezinho”. Em novembro de 2006, a UFMG, por meio do NUPAD, em parceria com a Secretaria de Estado de Saúde, iniciou o estudo para a detecção precoce da toxoplasmose congênita em todo o estado e, em 1º de dezembro de 2007, foram concluídos os testes de TN para o vírus HTLV, que foram iniciados em setembro do ano anterior, cujo objetivo era avaliar a possibilidade de incluir novos exames no PETN-MG.⁴¹

A iniciativa de identificação do vírus HTLV é pioneira, uma vez que não existe abordagem semelhante no continente americano. A TN para as doenças genéticas deficiência de biotinidase e hiperplasia congênita da supra-renal, que

também fazem parte do estudo iniciado em setembro, foi mantida até o primeiro semestre de 2008. Neste momento, está sendo avaliada a possibilidade de ambas serem incluídas no PETN-MG, assim como no restante do Brasil. Em nosso estado - Minas Gerais - a DF é a de maior incidência entre as triadas e responde por mais de 66% dos novos diagnósticos. Ainda de acordo com pesquisas, das mais de 16 mil crianças em acompanhamento no Brasil, 21% estão em Minas Gerais.⁴¹

O segundo estado a implantar o PNTN foi São Paulo no ano de 1994. De acordo com Bandeira *et al.*¹⁸, na cidade de Campinas - SP, em junho de 1995, já haviam sido analisadas 12.777 amostras de sangue de cordão umbilical e, a partir de então, a TN de Hbpatias foi realizada em todas as maternidades daquela cidade, onde esse procedimento tornou-se obrigatório por Lei Municipal a partir de setembro de 1997.

Já no nordeste do país, em Pernambuco, somente através da Portaria GM nº452/01, este programa foi colocado em prática. Nesse ano, em Recife, apenas quatro maternidades ligadas ao SUS procediam à coleta do “Teste do Pezinho”. A interiorização do programa em Pernambuco deu-se no período de 2002 a dezembro de 2005, com a introdução da rotina nas dez Gerências Regionais de Saúde (Geres), sob a coordenação da Secretaria Estadual de Saúde. Na Bahia, a presença de Hbpatias é um problema grave, mas o Estado já reconhece que o diagnóstico precoce e a variante de Hb transportadoras proporcionam uma oportunidade para aconselhamento precoce e acompanhamento clínico da criança, os quais contribuem para reduzir a morbidade e mortalidade infantil.⁴²

Em agosto de 1997, a Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro iniciou a implantação do Programa de Prevenção e Controle das Doenças Congênitas Endócrino metabólicas e Hbpatias do Estado, através do Programa Primeiros Passos.⁴³ Em agosto de 2000, foi iniciada a TN para Hbpatias no Rio de Janeiro, através do Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO). Ainda, segundo Lobo *et al.*⁴³, o PTN para Hbpatias do Estado do Rio de Janeiro precedeu em 10 meses a portaria do MS, de junho de 2000, que preconiza a realização da triagem em todo o território brasileiro.

A precocidade de alguns estados brasileiros na TN das Hbpatias justifica-se em virtude dos baixos custos dos exames laboratoriais envolvidos na avaliação genética e da significativa dimensão epidemiológica que a doença apresenta em nosso país, pois estima-se o nascimento de 700 a 1000 novos casos anuais de afetados sintomáticos de DF. No caso da AF, para que o atendimento precoce

ocorra, é preciso que as pessoas estejam informadas sobre a existência da doença e consigam identificá-la. Além da crescente difusão do aconselhamento genético, o Governo Federal empenhou-se também em Políticas Nacionais Educativas e, nos anos 90, na formação de um grupo de trabalho para a elaboração do Programa Anemia Falciforme (PAF). Dentre as iniciativas previstas no PAF, o MS tem investido na educação para a genética, por meio da produção e difusão de material educativo, como é o caso do folheto informativo da ANVISA, *Anemia Falciforme: Um Problema Nosso, ou mesmo da publicação Manual de Doenças Mais Importantes por Razões Étnicas, na População Brasileira Afro-descendente*, publicada em 2001.³⁴

No Brasil, de acordo com Horovitz *et al.*⁴, o PNTN considera que as doenças a serem triadas devem seguir como critérios o fato de não apresentarem manifestações clínicas precoces, permitirem a detecção precoce por meio de testes seguros e confiáveis, serem amenizáveis mediante tratamento, serem passíveis de administração em programas com logística definida e terem uma relação custo benefício economicamente viável e socialmente aceitável. Em nosso país, o acompanhamento ambulatorial visa não só a avaliação periódica dos diversos órgãos e sistemas, a fim de precocemente serem detectadas alterações, mas também a orientação do paciente e de seus familiares sobre a doença. A criação de vínculo dos pacientes e seus familiares com a equipe de saúde é fundamental, pois facilita a compreensão sobre a doença e consequentemente evita que os mesmos procurem diferentes hospitais, mantendo o acompanhamento em um único centro de referência. O MS recomenda o exame dos pais a partir da identificação de heterozigotos, mas ainda não faz alusão quanto à ampliação da triagem para outros familiares. Compri *et al.*⁸ informam que alguns estudos de avaliação dos efeitos da orientação genética têm demonstrado que, na prática, ela tem pouca influência na escolha do futuro cônjuge. Por esse motivo, o aspecto educacional e o assistencial dos programas comunitários de Hbpatias são mais relevantes do que o aspecto eugênico.

Em seu início, a TN era compulsória pelos benefícios propiciados aos recém-nascidos afetados. Atualmente, evoluiu-se para reconhecer o direito dos pais a recusá-la totalmente ou para alguma doença específica. Motivos culturais e religiosos justificariam essa decisão. Assim, é reconhecida a necessidade de os pais serem informados previamente à coleta e serem explicados sobre seus benefícios e riscos, sendo preconizada a utilização do termo de consentimento livre e esclarecido. No entanto, essa não é ainda uma prática universal. O respeito ao sigilo de todos

os resultados da TN, do diagnóstico e em todas as fases do seguimento é direito ético dos pacientes.⁴⁴

A rotina de manutenção da saúde do paciente com DF deve ser iniciada já nos dois primeiros meses de vida. A educação dos pais ou responsáveis sobre a doença é de extrema importância; desde a primeira consulta devem ser orientados quanto à importância de manter hidratação e nutrição adequadas e de conhecer os níveis de Hb e sinais de palidez. Os familiares devem ser alertados sobre a importância da prevenção das infecções, através das vacinações e do uso da penicilina profilática e encorajados a reconhecer as intercorrências da doença. O aconselhamento genético poderá ser oferecido caso os pais assim o desejarem. O retorno às consultas de rotina deve ser realizado a cada dois ou três meses nos primeiros três anos de vida. A partir dos quatro anos de idade, essa frequência pode ser feita a cada 4-6 meses, ou mais precocemente dependendo das necessidades de cada paciente. Felizmente, com o diagnóstico precoce realizado através da TN, é possível introduzir precocemente a profilaxia com a penicilina, sendo esta, para Braga⁴⁵, a mais importante intervenção no manejo da criança com DF. Segundo Montalembert e Tshilolo³¹, pode-se presumir que os principais fatores responsáveis pela redução nas taxas de mortalidade na DF são: TN, antibioticoterapia com penicilina, vacinação preventiva, o desenvolvimento de uma Política de Transfusão de Qualidade, a possibilidade terapêutica da hidroxiúreia, a detecção e tratamento de vasculopatia cerebral, transplante de medula óssea e melhorias técnicas no transplante.

Historicamente, a maioria das crianças portadoras de Hbpatias morria de suas complicações ainda durante a primeira década de vida. Em 1985, a perspectiva de vida dos pacientes portadores de DF era restrita e não ultrapassava as duas décadas. Não havia, também, tratamento de suporte e de chance de melhoria na qualidade de vida dos pacientes e, principalmente, possibilidade de cura, hoje factível, a determinados pacientes selecionados com o transplante de células-tronco hematopoéticas.²

Recentes e importantes avanços têm, entretanto, estendido a vida média dos pacientes e melhorado significativamente sua qualidade de vida. Uma melhor compreensão da etiologia e dos mecanismos da anemia, o diagnóstico mais precoce, as novas abordagens terapêuticas e o melhor gerenciamento da sobrecarga de ferro transfusional têm alterado dramaticamente esses quadros.⁴⁶ Um exemplo dessas transformações foi a inclusão na Assistência Farmacêutica do SUS pelo MS do medicamento Deferasirox para tratamento de pacientes com sobrecarga de ferro no

organismo, causada pelo excesso de transfusões de sangue. O Deferasirox, na forma de comprimido, vai trazer ganho de qualidade de vida, principalmente, para as pessoas com a DF. Frequentemente submetidas a transfusões sanguíneas, elas só contam com uma bomba de infusão para controlar a sobrecarga de ferro. Esse acúmulo de ferro, entre outras consequências, aumenta o risco de doenças cardíacas e hepáticas.³⁷

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os programas de rastreio são um grande passo para o aumento da sobrevida, reduzindo a hospitalização e minimizando as despesas associadas com a DF. Apesar da incidência de AF ser ainda mais comum em pessoas da raça negra, estudos populacionais tem demonstrado a presença de HbS em pessoas descendentes de populações do Mediterrâneo, Caribe, América Central e do Sul, Arábia e Índia. No Brasil, a população revela-se com diferentes origens raciais e com diversificados graus de miscigenação; assim, para um programa ser eficiente, todos os recém-nascidos deveriam ser testados, independentemente do grupo étnico.⁴⁷

É importante destacar que, no Brasil e em grandes partes do mundo, o grupo étnico acometido, majoritariamente, a população negra, está na base da pirâmide social e apresenta os piores indicadores epidemiológicos, educacionais e econômicos. Estes fatores contribuem significativamente para o mau prognóstico de vida das pessoas com DF, com ênfase para a AF.³⁶ Levando-se em conta a extensão de nosso país, a miscigenação racial e a prevalência das Hbpatias, torna-se necessária a expansão dos centros de triagem para detectar estas alterações genéticas, a fim de permitir um melhor conhecimento sobre esse grupo de doenças hereditárias.⁴⁸

Vários estudos já comprovaram que o diagnóstico e tratamento precoces aumentam a sobrevida e melhoram a qualidade de vida das pessoas com DF, mas, para isso, estas devem ser acompanhadas em centros de referência especializados capazes de oferecer atendimento global, multidisciplinar e multiprofissional. Diante do exposto, fica claro para Cançado e Jesus¹⁵ que devemos garantir, ao indivíduo com DF, o amplo acesso à saúde através de uma política de atenção integral a essas pessoas desde a TN até medidas preventivas e tratamento das complicações agudas e crônicas.

A implantação de PTN para DF demonstra a possibilidade de diminuição da morbi-mortalidade da doença através de uma política pública de Atenção Primária à

Saúde, em que os princípios constitucionais básicos são conquistados pela população, gerando compromisso com os conceitos mais amplos de saúde conforme a Declaração de Alma-Ata.

REFERÊNCIAS

1. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med.* 1910; 6:517.
2. Ruiz MA. Anemia Falciforme. Objetivos e resultados no tratamento de uma doença de saúde pública no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007 set; 29(3):203-4.
3. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, *et al.* Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2000; 342(2):83-9.
4. Horovitz DDG, Llerena Junior JC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad Saúde Pública.* 2005 ago; 21(4):1055-64.
5. Carvalho MDB, Pelloso SM, Higarashi IH, Luz GS. Neonatal Screening Program coverage in Maringá (PR), 2001 to 2006. *Acta Paul Enferm.* 2008 mar; 21(1):89-3.
6. Pinheiro LS, Pinheiro RG, Tomé CA, Alcântara AEE, Macedo CA, Marques ARC, *et al.* Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006 fev; 28(2):122-5.
7. Ducatti RP, Teixeira AEA, Galão HA, Bonini-Domingos CR, Fett-Conte AC. Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2001 abr; 23(1):23-9.
8. Compri MB, Polimeno NC, Stella MB, Ramalho AS. Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. *Rev Saúde Pública.* 1996; 30(2):187-95.
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 Mater Infant.* 2006 jan./mar; 6(1):85-91.

10. Ferraz MHC, Murao M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007 set; 29(3):218-22.
11. Watanabe AM, Pianovski MAD, Zanis Neto J, Lichtvan LCL, Chautard-Freire-Maia EA, Domingos MT, et al. Prevalência da hemoglobina S no Estado do Paraná, Brasil, obtida pela triagem neonatal. *Cad Saúde Pública.* 2008 maio; 24(5):993-1000.
12. Wilcken B, Wiley V. Newborn Screening. *Pathology.* 2008 fev; 40(2):104-15.
13. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007; 29(3):203-6.
14. 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 ago; 19(4):1195-9.
15. Murao M, Ferraz MHC. Traço falciforme: heterozigose para hemoglobina S. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007 set; 29(3):223-5.
16. Backes CE, Mallmann FG, Dassi T, Bazzo ML, Santos-Silva MC. Triagem neonatal como um problema de saúde pública. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005 mar; 27(1):43-7.
17. Silva WS, Lastra A, Oliveira SF, Klautau-Guimarães N, Grisolia CK. Avaliação da cobertura do programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias em populações do Recôncavo Baiano, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 22(12):2561-6.
18. Bandeira FMGC, Bezerra MAC, Santos MNN, Gomes YM, Araújo AS, Abath FGC, et al. Importância dos programas de triagem para o gene da hemoglobina S. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007 jun; 29(2):179-84.
19. Bandeira FMGC, Bezerra MAC, Santos MNN, Gomes YM, Araújo AS, Braga MC, et al. Triagem familiar para o gene HBB*S e detecção de novos casos de traço falciforme em Pernambuco. *Rev Saúde Pública.* 2008 abr; 42(2):234-41.
20. Silva KR, Yamaguchi MU. Os benefícios da inclusão das hemoglobinopatias na Triagem Neonatal. *Arq Ciênc Saúde Unipar.* 2007 jan/abr; 11(1):67-73.
21. Downing M, Pollitt R. Newborn bloodspot screening in the uk: past, present and future. *Ann Clin Biochem.* 2008; 45:11-7.
22. Pass K, Harris K, Lorey F, Choi R. Update: Newborn Screening for Sick Cell Disease - California, Illinois, and New York, 1998. *JAMA.* 284(11):1373-4.
23. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H, et al. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in east London. *Blood.* 2007; 92(7):905-12.
24. Sommer CK, Goldbeck AS, Wagner SC, Castro SM. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2006 ago; 12(8):1709-14.
25. Streetly A, Clarke M, Downing M, Farrar L, Foo Y, Hall K, et al. Implementation of the newborn screening programme for sickle cell disease in England: results for 2003-2005. *J Med Screen.* 2008; 15:9-13.
26. Howard J, Davies SC. Sickle cell disease in North Europe. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007; 67(1):27-38.
27. Kenner C, Lewis JA, Pressler JL, Little CM. Neonatal genetic testing is more than screening. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2008; 20:233-7.
28. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1999 apr; 340(13):1021-30.
29. Kavanagh P, Wang C, Therrell B, Sprinz P, Bauchner H. Communication of Positive Newborn Screening Results for Sickle Cell Disease and Sickle Cell Trait: variation across states. *Am J Med Genet.* 2008; 148(C):15-22.
30. Creary M, Williamson D, Kulkarni R. Sickle Cell Disease: current activities, public health implications, and future directions. *J Womens Health.* 2007; 16(5):575-82.
31. Montalembert M, Tshilolo L. Les progrès thérapeutiques dans la prise en charge de la drépanocytose sont-ils applicables en Afrique subsaharienne? *Med Trop (Mars).* 2007; 67(7): 612-6.
32. Aliyu ZY, Kato GJ, Taylor J, Babadoko A, Mamman AI, Gordeuk VR, et al. Sickle cell disease and pulmonary

- hypertension in Africa: a global perspective and review of epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Hematol*. 2008 oct; 83:63-70.
33. Natowicz M. Newborn Screening - Setting Evidence-Based Policy for Protection. *N Engl J Med*. 2005 set; 353(9):867-70.
34. Diniz D, Guedes C. Anemia Falciforme: um problema nosso, uma abordagem bioética sobre a nova genética. *Cad Saúde Pública*. 2003 nov./dez; 19(3):1761-70.
35. Meirelles RMR. Triagem neonatal: ficção ou realidade? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000 abr; 44(2):119-20.
36. Kikuchi BA. Assistência de enfermagem na doença falciforme nos serviços de atenção básica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007 set; 29(3):331-8.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
38. Naoum PC, Bonini-Domingos CR. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007 set; 29(3):226-8.
39. Melo LMS, Siqueira FAM, Conte ACF, Bonini-Domingos CR. Rastreamento de hemoglobinas variantes e talassemias com associação de métodos de diagnóstico. *Rev Brás Hematol Hemoter*. 2008 fev; 30(1):12-7.
40. Bandeira FMGC, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM. Diagnóstico da hemoglobina S: análise comparativa do teste de solubilidade com a eletroforese em pH alcalino e ácido no período neonatal. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2003 set; 3(3):265-70.
41. Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico - NUPAD. Triagem Neonatal. [Citado em 2008 nov. 28]. Disponível em: <http://www.nupad.medicina.ufmg.br> .
42. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rêgo M, Reis MG, et al. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005 fev; 21(1):292-8.
43. Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem Neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2003 fev/mar; 13(2):154-9.
44. Leão LL, Aguiar MJB. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84(4):80-90.
45. Braga JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007 set; 29(3):233-8.
46. Sonati MF, Costa FF. Genética das doenças hematólicas: as hemoglobinopatias hereditárias. *J Pediatr*. 2008; 84(4):40-51.
47. 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 jun; 18(3):833-41.
48. 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 fev; 20(1):123-8.

Submissão: dezembro de 2008

Aprovação: agosto de 2009
