

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

RENATA ANDRÉIA VOLPE DE SOUZA

**ANÁLISE CRÍTICA DO PROGRAMA DE TRIAGEM
NEONATAL PARA DETECÇÃO DE HEMOGLOBINOPATIAS
EM DOURADOS - MS**

**BRASÍLIA
2006**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

RENATA ANDRÉIA VOLPE DE SOUZA

ANÁLISE CRÍTICA DO PROGRAMA DE TRIAGEM
NEONATAL PARA DETECÇÃO DE HEMOGLOBINOPATIAS
EM DOURADOS- MS

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado do Programa Minter multidisciplinar convênio Universidade de Brasília e Centro Universitário da Grande Dourados, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Riccardo Pratesi

BRASÍLIA
2006

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde

Renata Andréia Volpe de Souza

Análise crítica do programa de triagem neonatal para
detecção de hemoglobinopatias em Dourados – MS.

Esta dissertação foi aprovada
pela seguinte Comissão Examinadora

Riccardo Pratesi, Prof. Dr., orientador – UnB

Lenora Gandolfi, Profa. Dra., membro – UnB

Carlos Alberto Paraguassú Chaves, Prof. Dr., membro –
UnB

Brasília – DF, Brasil, 27/10/2006

DEDICATÓRIA

A CRISTO, pelos momentos espirituais em que conforta a minha alma e por me convencer através de seus ensinamentos, de que em meio a tantas injustiças, ainda vale a pena continuar;

Aos meus queridos pais, Júlio e Lúcia, por me proporcionar a vida, o amor e o carinho contínuos, e pelos princípios de caráter e educação;

Ao meu amado esposo, Adriano, por ter me surpreendido, ao ser exatamente o companheiro que sempre sonhei em ter ao meu lado, e por seu apoio imenso para a conclusão deste trabalho;

A meu querido irmão Adriano e todos os meus familiares e amigos de Sertãozinho, que embora estejam longe, nunca saem dos meus pensamentos e sei que estão torcendo por mim;

Em especial, a tia Olga, minha querida madrinha, pelo seu amor, carisma e força;

As familiares do meu esposo, que agora também pertencem a minha família, em especial ao Sr. Geraldo e Sra. Marinha, que depositam confiança no trabalho executado por mim e pelo meu esposo, dando forças sempre a distância faz com que a saudade aumente;

A Marina, minha estrelinha, que ao nascer mostrou-me que às vezes o que parece impossível, pode acontecer. Que brilha sempre, tornando meu dia mais feliz e inspirando-me a lutar e alcançar meus objetivos de vida.

VOÇÊS SÃO MUITO ESPECIAIS PARA MIM!

AGRADECIMENTOS

A meu querido orientador, Prof. Dr. Riccardo Pratesi, por acreditar na minha capacidade, pelos ensinamentos, pelo estímulo e carinho;

A Sra. Maria de Fátima Metelaro, secretária de saúde do município de Dourados, por autorizar a realização dessa pesquisa;

Ao Prof. Antonio de Almeida Lira, responsável pelo Instituto de pesquisa, ensino e diagnóstico da APAE (IPD) de Campo Grande, pela educação, carisma, explicações e por disponibilizar o acesso aos dados de prevalência das hemoglobinopatias;

Ao Sr. Renato Genaro, responsável pelo arquivo de dados do IPDE de Campo Grande, pela gentileza e prestatividade;

A minha vizinha e amiga, Edna, mestre em letras, pela contribuição em relação à correção gramatical e ortográfica do trabalho;

A Cássia, coordenadora do curso de enfermagem da UEMS (Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul), pelos ensinamentos das análises estatísticas;

Aos todos os meus colegas de mestrado, em especial: Elizandra, Grace, Miriam, Ângela, Perla, Rosemeire e Carlos, pelo companherismo e momentos compartilhados;

Aos meus companheiros de trabalho: Adriana, Regina Maura, Patrícia, Camila, Marlize, Ariel e Karina, pelo apoio dado à realização deste trabalho;

As minhas amigas eternas: Patrícia Lins, Márika, Daniele e Fabiana, pelo carinho e apoio nas horas difíceis.

Ser feliz não é ter uma vida perfeita.

Mas usar as lágrimas para irrigar a tolerância.

Usar as perdas para refinar a paciência.

Usar as falhas para esculpir a serenidade.

Usar a dor para lapidar o prazer.

Usar os obstáculos para abrir as janelas da inteligência.

Jamais desista de si mesmo.

Jamais desista das pessoas que você ama.

Autor desconhecido

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição de hemoglobinopatias (talassemias e anemia falciforme).....10

Figura 2: Distribuição das hemoglobinopatias no Brasil.....13

Figura 3: Distribuição das prevalências (%) das hemoglobinopatias triadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal no período de 2001 a 2005 no município de Dourados – MS.....51

Figura 4: Prevalência das patologias detectadas pelo Programa de Triagem Neonatal no período de 2001 a 2005 no município de Dourados – MS.....52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Prevalência de hemoglobinas anormais na população brasileira obtida no levantamento realizado em 101.654 amostras de sangue provenientes de 65 cidades em 16 estados do país.....	12
Tabela 2: Distribuição dos portadores de HbS (AS) na população brasileira, por região e unidade de Federação.....	13
Tabela 3: Cobertura do Programa Nacional de Triagem Neonatal no município de Dourados – MS em relação ao número de nascidos vivos, durante o período de janeiro de 2001 a dezembro de 2005.....	51
Tabela 4: Prevalência das hemoglobinopatias detectadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal no município de Dourados – MS, durante o período de janeiro de 2001 a dezembro de 2005.....	51
Tabela 5: Distribuição racial das crianças cujas famílias foram selecionadas para aplicação do questionário e de seus antecedentes.....	52
Tabela 6: Prevalência das famílias avisadas para coleta.....	53
Tabela7: Frequência de encaminhamento médico e procura pelo médico.....	53

Tabela 8: Relatos sobre a compreensão e a respeito do comunicado do resultado do teste de triagem neonatal.....	53
Tabela 09: Solicitação de exame para detecção de hemoglobinopatias dos pais ou de algum outro membro da família.....	53
Tabela 10: Indivíduos que foram solicitados para realizar o exame de detecção de hemoglobinopatias.....	54
Tabela 11: Frequência dos indivíduos que realizaram o exame para detecção de hemoglobinopatias entre os solicitados.....	54
Tabela 12: Resultados dos exames de detecção de hemoglobinopatias dos pais.....	54
Tabela 13: Análise da compreensão dos participantes em relação ao aconselhamento genético recebido.....	55
Tabela 14: Análise da compreensão dos participantes em relação ao risco de recorrência para parentes específicos (risco de outros filhos com a mesma alteração, risco de netos com a mesma alteração e risco de netos doentes).....	56
Tabela 15: Análise da compreensão dos participantes em relação ao risco de recorrência para parentes específicos.....	56

Tabela 16: Análise final da compreensão dos participantes em relação ao aconselhamento genético recebido.....57

Tabela 17: Análise do grau de escolaridade x compreensão ao aconselhamento genético.....57

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
AS	traço falciforme
Hb	hemoglobina
PTN	Programa de triagem neonatal
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
HbF	hemoglobina fetal
O ₂	oxigênio
HEMORIO	Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti
HU	hidroxiuréia
PAF	Programa Anemia Falciforme
TN	triagem neonatal
BIA	Ensaio de inibição bacteriana
RIA	Radioimunoensaio
ELISA	Ensaio imuno enzimático
QI	Quociente de Inteligência
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
NHI	Instituto Nacional de Saúde
FI	Focalização Isoelétrica
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
SRTN	Serviço público de Referência em Triagem Neonatal
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
SINASC	Sistema de informações sobre nascidos vivos
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

AG Aconselhamento Genético

IPDE Instituto de Pesquisa, ensino e diagnóstico da APAE

ANEXOS

Anexo 1: Formulário.....100

Anexo 2: Termo de consentimento livre e esclarecido.....103

Anexo 3: Artigo à ser submetido a revista de saúde pública.....106

RESUMO

Atualmente o processo de triagem neonatal para hemoglobinopatias é considerado um problema de saúde pública de âmbito mundial. Entre as patologias genéticas, as hemoglobinopatias merecem lugar de destaque. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam que 270 milhões de pessoas em todo mundo carregam genes que determinam a presença de hemoglobinas anormais em várias combinações, com conseqüências que variam de quase imperceptíveis às letais. Embora estejam claros os benefícios da implantação do programa de triagem neonatal para as hemoglobinopatias, com detecção precoce e acompanhamento das famílias de neonatos portadores de tais patologias, é comum encontrar estudos que apontam falhas nesses programas. O estudo teve como objetivo avaliar a eficiência do programa de triagem neonatal para hemoglobinopatias no município de Dourados, estado do Mato Grosso do Sul. Para tal, aplicou-se um questionário a 32 famílias que possuíam filhos com hemoglobinopatias, detectadas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2005. Também foram verificadas a prevalência das hemoglobinopatias e a cobertura do PTN (Programa de Triagem Neonatal) durante este período, através de dados colhidos junto ao SRTN (Serviço público de Referência em Triagem Neonatal). Das 242 ocorrências de hemoglobinopatias detectadas, a HbAS demonstrou prevalência de 1,37%, a HbAC de 0,37 e a HbAD de 0,007. O fenótipo mais prevalente – HbAS encontrou-se com prevalência superior (81,2%) em neonatos com antecedentes negros, confirmando os relatos encontrados na literatura. Um aspecto bastante positivo encontrado, foi a cobertura do programa (81,4%), a qual apresentou-se como a maior relatada até agora em publicações científicas. Também foram encontrados alguns problemas relacionados a triagem neonatal das hemoglobinopatias no município. São eles: não convocação de 37,5% de pais para coleta de sangue para a realização do exame confirmatório; a

ausência de encaminhamento médico em 9,37% dos participantes; a ausência de investigação do risco de recorrência de formas graves de hemoglobinopatias em outros filhos dos casais participantes; a falta de adesão ao teste de detecção de hemoglobinopatias verificada principalmente no pai das crianças (28%); a ausência de compreensão do AG (Aconselhamento Genético) por 44,8% dos responsáveis pelos recém – nascidos que participaram da pesquisa; bem como a presença de analfabetização em 78,6% dos participantes que não compreenderam o Aconselhamento Genético. Como relatado acima, as falhas apontadas por este referem-se principalmente ao acompanhamento dos portadores de hemoglobinopatias, detectados pelo PNTN no município onde se deu a pesquisa. Verificou-se que algumas delas estão relacionadas ao atendimento fornecido pelos integrantes do programa, o que poderá ser solucionado por estes após implementações de ações corretivas internas. Outras delas estão diretamente associadas ao nível educacional da população, o que envolve questões mais complexas para serem resolvidas.

Palavras-chave: Triagem neonatal, hemoglobinopatias, saúde pública.

ABSTRACT

Now the process of selection neonatal for hemoglobinopathies a problem of public health of world extent is considered. Among the genetic pathologies, the hemoglobinopathies deserve prominence place. Data of the World Organization of the Health (OMS) reveal that 270 million people in everybody carry genes that determine the presence of abnormal hemoglobins in several combinations, with consequences that vary of almost imperceptible to the lethal ones. Although they are clear the benefits of the implantation of the program of screening neonatal for the hemoglobinopathies, with precocious detection and attendance of the families of newborns bearers of such pathologies, it is common to find studies that point flaws in those programs. The study had as objective evaluates the efficiency of the program of selection neonatal for hemoglobinopathies in the municipal district of Dourados, state of Mato Grosso do Sul. For such, a questionnaire was applied 32 families that possessed children with hemoglobinopathies, detected in the period of January from 2000 to December of 2005. Also the frequency of the hemoglobinopathies and the covering of PTN were verified (Program of Screening Neonatal) during this period, through data picked SRTN close to (Public Service of Reference in Screening Neonatal). Of the 242 occurrences of detected hemoglobinopathies, HbAS demonstrated frequency of 1,37%, HbAC 0,37 and HbAD 0,007. The phenotype more frequency - HbAS was with bigger frequency (81,2%) in newborns with black antecedents, confirming the reports found in the literature. A quite positive aspect found, it was the covering of the program (81,4%), which came as the largest told up to now in scientific publications. They were also found some related problems the selection neonatal of the hemoglobinopathies in the municipal district. They are them: no summons of 37,5% of parents for collection of blood for the accomplishment of the exam confirmatory; the absence of medical

direction in 9,37% of the participants; the absence of investigation of the risk of happen again in serious ways of hemoglobinopathies in other children of the participant couples; the adhesion lack to the test of hemoglobinopathies detection verified mainly in the children's father (28%); the absence of understanding of AG (Genetic Counseling) for 44,8% of the responsible for the recently - been born that participated in the research; as well as the without school education presence in 78,6% of the participants that didn't understand Genetic Counseling. As told above, the pointed flaws for this they refer mainly to the attendance of the hemoglobinopathies bearers, detected by PNTN in the municipal district where felt the research. It was verified that some of them are related to the service supplied by the members of the program, what can be solved by these after implementations of internal corrective actions. Another of them are directly associated at the education level of the population, what involves more complex subjects for us to be resolved.

Word-key: Screening neonatal, hemoglobinopathies, public health.

INTRODUÇÃO

Principalmente devido a alguns fatores como o desenvolvimento socioeconômico da população, controle dos fatores ambientais e aos grandes avanços científicos na área de saúde, as patologias de origem infecciosas, que em outros tempos assolavam a população mundial, deixaram de ser consideradas um problema de saúde pública, dando lugar às doenças genéticas. Nesse contexto de transição epidemiológica, surgiram novos desafios para os profissionais que lidam com a saúde pública, cujo enfoque volta-se à prevenção e controle da morbidade das doenças genéticas, que, na maioria das vezes, são os únicos meios de tratamento disponível para seus portadores.

Entre as patologias genéticas mais prevalentes, as hemoglobinopatias¹ merecem lugar de destaque. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam que 270 milhões de pessoas em todo mundo carregam genes que determinam a presença de hemoglobinas anormais em várias combinações, com conseqüências que variam de quase imperceptíveis às letais (Orlando *et al.*, 2000 e Backes *et al.*, 2005). No Brasil, devido à miscigenação entre os povos colonizadores houve a dispersão desses genes anormais, principalmente os que originam as falcemias e as talassemias. Dentre as hemoglobinopatias, a doença falciforme (homozigose SS, dupla heterozigose SC, S beta talassemia e SD) é a patologia hereditária mais preocupante devido a sua alta prevalência e a gravidade de suas manifestações clínicas (Lobo *et al.*, 2003). Em sua pesquisa Adorno *et al.* (2005) revelaram característica de traço falciforme (AS) em 6,6% de negros no Estado de São Paulo, região Sudeste do Brasil e freqüências de 2,7% de traço falciforme e 0,09% de doença falciforme (0,07% HbSS e 0,02%

¹ As hemoglobinopatias compreendem um grupo de distúrbios hereditários que afetam os genes responsáveis pela síntese das globinas, acarretando alteração da estrutura e/ou da taxa de produção da molécula de hemoglobina presente nos glóbulos vermelhos, responsável pelo transporte de oxigênio para os tecidos (Leoneli *et al.*, 2000; Lobo *et al.*, 2003; Souza *et al.*, 2002).

HbSC) na população brasileira em geral. Também observaram grandes variações de acordo com o grau de mistura racial em diferentes regiões do país. No Sul do Brasil, por exemplo, foi verificado uma frequência de 1,2% de gene de HbS entre recém-nascidos. Por outro lado, no Nordeste, frequências de 5,1% de característica de traço falciforme (AS) e 0,2% de doença falciforme (SC) foi informado entre recém-nascidos no Estado de Pernambuco, sendo que no Estado da Bahia, dependendo do grupo de população estudado, a frequência do genótipo AS varia de 7,4% a 15,7%.

Frente as altas prevalências encontradas no Brasil, alguns programas de controle foram implementados pelos governos estaduais e federais. Entre eles, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) merece destaque. Implantado em 06 de julho de 2001 com a publicação da portaria GM/MS nº. 822, assinada pelo Ministro da Saúde José Serra, o programa visa o diagnóstico e a terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém-nascido, bem como prestar orientação necessária aos pais. Segundo essa portaria, o PNTN deverá detectar os casos suspeitos visando alcançar cobertura de 100%, confirmar diagnóstico, acompanhar e oferecer tratamento dos casos identificados nas respectivas doenças congênitas de acordo com uma das três fases de implantação do programa². Em 19 de setembro de 2001 com a publicação da portaria nº 388 o estado do Mato Grosso do Sul tornou-se habilitado à confirmação diagnóstica, ao acompanhamento e ao tratamento de fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes e outras hemoglobinopatias e fibrose cística. (Ministério da Saúde, 2001b).

² Em decorrência de uma série de fatores, tais como: diferentes níveis de organização das redes assistenciais existentes nos estados e no Distrito Federal, variação percentual de cobertura, quantidade de nascidos vivos, da atual triagem neonatal e da diversidade das características populacionais existentes no país, o PNTN acabou sendo implantado em fases). A fase I compreende as patologias hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria, a fase II possibilita a triagem das patologias da fase I, doenças falciformes e de outras hemoglobinopatias e a fase III, além das patologias da fase II, a fibrose cística (Ministério da Saúde, 2001a).

A identificação de hemoglobinas anormais em recém-nascidos pelo teste do pezinho ou teste de triagem neonatal é uma ferramenta que possibilita o diagnóstico precoce de todas as patologias triadas, merecendo atenção especial os portadores de anemia falciforme. Essa identificação contribui para evitar ou reduzir as complicações clínicas da doença, particularmente as infecções pneumocócicas que constituem umas das principais causas de mortalidade nesses pacientes, além de permitir a identificação de portadores e de casais de risco pelo estudo retrospectivo das famílias dos recém-nascidos, as quais poderão ser dados aconselhamento genético que possibilitará uma decisão consciente em futura gravidez (Araujo *et al.*, 2004). Sobre isto aludem Ramalho *et al.*(2002):

Essa medida restaurou um dos princípios fundamentais da Ética Médica, que é o da igualdade, garantindo acesso igual aos testes de triagem a todos recém-nascidos brasileiros, independentemente da origem geográfica, raça e classe socioeconômica. Além disso, tal portaria também corrigiu uma antiga distorção, ao adequar à triagem neonatal de distúrbios metabólicos às características étnicas da população brasileira. De fato, só a anemia falciforme, por exemplo, tem uma incidência entre recém-nascidos brasileiros cerca de dez a trinta vezes maior que a da fenilcetonúria, que, juntamente com o hipotireoidismo congênito, era tradicionalmente associada ao "teste do pezinho".

Existem poucos trabalhos publicados em relação aos Programas de Triagem Neonatal e embora estejam claros os benefícios da implantação do PNTN na detecção das hemoglobinopatias e acompanhamento das famílias de neonatos portadores de tais patologias, é comum encontrar estudos que apontam falhas nestes programas. No artigo publicado por Ramalho & Paiva e Silva (2003), discute-se alguns pontos de distorções que podem comprometer o êxito do PNTN no Brasil, a saber: falta de infra-estrutura e de profissionais qualificados, incompreensão do resultado do exame pelas famílias e lentidão no encaminhamento de pacientes afetados. Souza *et al.* (2002) apontam problemas em relação ao

custo-benefício do programa, devido à alta taxa de heterozigotos detectados com elevado custo de segmento com efeitos do aconselhamento genético ainda não bem estabelecidos.

Pesquisadores internacionais também relatam preocupações com o funcionamento do referido programa. Cunningham (2001) revela a necessidade de programas na Califórnia que incluam aconselhamentos individuais para famílias com recém-nascidos afetados pelo teste de triagem neonatal, além da necessidade de melhora na qualidade do aconselhamento e de mais pessoas para trabalharem nesses programas. Farrel *et al.* (2001) também observam a falta de qualidade nos programas avaliados em vários estados pertencentes ao Estados Unidos e a ampla variação a respeito das características de aconselhamento. Nesses aponta diferenças significativas entre os aconselhamentos de acordo com o profissional conselheiro, e melhores práticas por enfermeiros e médicos subespecialistas do que por médicos de cuidados primários, enfim os autores concluem que atualmente não há nenhuma prática melhor sendo evidenciada.

Frente a escassez de trabalhos científicos concernentes a Programas de Triagem Neonatal no Brasil, da alta morbidade em decorrência das hemoglobinopatias, bem como da importância do diagnóstico precoce das mesmas, o presente trabalho pretende avaliar a efetividade do Programa de Triagem Neonatal para hemoglobinopatias no município de Dourados. Nossa escolha deve-se, em parte, ao fato dessa cidade – segunda maior população do estado – participar desse programa desde sua implantação pelo governo, além do fato de não existir nenhum estudo regional sobre este tema no estado. Por se tratar de um programa considerado recente, intencionamos verificar se há falhas que possam comprometer o êxito do programa. Segundo o presidente da Comissão de Programas de Rastreamento Neonatal da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Ricardo M. R. Meirelles, análises críticas sobre o funcionamento de programas de triagem neonatal são bem vindas e necessárias. “Pior do que não ter programas de triagem neonatal é tê-los ineficazes, pois estes

geram uma falsa sensação de segurança, consomem recursos públicos e não contribuem para minimizar as graves conseqüências das doenças pretensamente rastreadas [...] Triagem neonatal deve ser uma realidade e não uma ficção” (Meirelles, 2000). Ademais, acreditamos que nosso estudo contribuirá com a comunidade científica, ao gerar dados epidemiológicos de incidência e distribuição étnicas das hemoglobinopatias no município, e como resposta, esperamos contribuir com os gestores de saúde, instigando reflexões e se necessário, mudanças de atitudes que venham beneficiar os colaboradores e usuários do Programa de Triagem Neonatal.

1. HEMOGLOBINOPATIAS

1.1. Hemoglobinas humanas

A hemoglobina é uma molécula protéica presente no interior dos glóbulos vermelhos, responsável pelo transporte de oxigênio dos pulmões aos tecidos e do dióxido de carbono dos tecidos aos pulmões. (Schnog *et al.*, 2004). É composta de dois pares de cadeias globínicas polipeptídicas ao redor de uma molécula heme, um anel de protoporfirina que contém um átomo de ferro com capacidade de ligar-se reversivelmente ao oxigênio (Weatherall & Provan, 2000). As cadeias globínicas podem ser do tipo alfa (alfa- α e zeta- ξ) ou do tipo não-alfa (beta- β , delta- δ , gama- γ , épsilon- ϵ) (Galizza Neto & Pitombeira, 2003).

A síntese das cadeias globínicas é regulada por agrupamentos (clusters) de genes nos cromossomos 11 para as cadeias β e 16 para as cadeias α . Durante o desenvolvimento humano, do período embrionário até a fase adulta, os genes das hemoglobinas são ativados e as cadeias globínicas se rearranjam em combinações diversas originando as diferentes hemoglobinas humanas (Weatherall & Provan, 2000). Após 15 dias de gestação, alguns genes da globina são ativados e as primeiras hemoglobinas embrionárias começam a ser produzidas, sendo carregadas por células sanguíneas primitivas indiferenciadas originadas nas ilhotas de Wolff do saco vitelino. Compreendem hemoglobina Gower-1 ($\xi_2 \epsilon_2$), formada a partir de um dímero da cadeia zeta (ξ) combinado ao dímero da cadeia épsilon (ϵ); hemoglobina Portland ($\xi_2 \gamma_2$), duas cadeias zeta, combinadas com duas cadeias gama (γ) e hemoglobina Gower-2 ($\alpha_2 \epsilon_2$), quando as cadeias alfa (α) combinam-se com a cadeia épsilon (Brittain, 2002; Galé *et al.*, 1979; Kamuzora & Lehmann, 1975).

Nas próximas seis semanas do desenvolvimento humano, o saco vitelino desaparece e o fígado e o baço iniciam a produção da hemácia discóide anucleada contendo em seu interior

hemoglobina fetal (HbF), decorrente da combinação das cadeias alfa e gama ($\alpha_2 \gamma_2$) e também traços das hemoglobinas A ($\alpha_2 \beta_2$) e A2 ($\alpha_2 \delta_2$). (Bloom & Bartelmez, 1940; Pataryas & Stamatoyannopoulos, 1972, Wintrobe, 1981 *apud* Brittain, 2002). Até o nascimento, a concentração de hemoglobina fetal predomina sobre as outras, mas decai logo após as primeiras 12 semanas de vida, representando posteriormente uma concentração menor que 2% da hemoglobina do adulto, que será composta por quantidades maiores da hemoglobina A (aproximadamente 97%) e da hemoglobina A2 (2,0%-3,5%) (Ludvigsen, 1998 *apud* Schnog *et al.*, 2004).

1.2. Desordens das hemoglobinas

As hemoglobinas humanas podem apresentar alterações na qualidade ou na quantidade de suas cadeias polipeptídicas, decorrente de mutações envolvendo os genes α ou β da globina, originando patologias denominadas hemoglobinopatias (Weatherall, 2000; Bezerra & Andrade, 1991). As formas hereditárias são as mais freqüentes e de mais relevância clínica, entretanto, também podem ocorrer de forma adquirida, sendo estas últimas representadas por alterações conseqüentes a ação de alguns agentes indutores. Nessa premissa destacam-se: a Hb A2, que se apresenta diminuída nas ferropenias; a Hb A2 aumentada na malária, no diabetes e na doença de Chagas; a Hb Fetal elevada em algumas doenças mielóides, em transplantes renais ou por uso de certas drogas. Dentre estas, as mais comuns são as metahemoglobinas elevadas por indução de drogas oxidantes (sulfa e derivados, nitritos, anilina etc.), gases e solventes oxidantes (Naoum, 1997).

As hemoglobinopatias hereditárias normalmente se manifestam clinicamente de forma variável, dependendo do tipo de hemoglobinopatia e da forma herdada (heterozigose ou

homozigose). Nos heterozigotos são considerados portadores assintomáticos e os homozigotos indivíduos doentes com anemia hemolítica de graus variáveis, sendo estes últimos susceptíveis a complicações graves com alta taxa de letalidade (Backes *et al.*, 2005; Weatherall & Provan, 2000; Orlando, 2000; Leoneli *et al.*, 2000). Além disso, pode ocorrer também a herança de mais de um tipo de defeito genético em um mesmo indivíduo, o que influencia diretamente nas condições clínicas dos pacientes (WHO, 1982). Essa interação de diversos tipos de variantes é facilitada principalmente pela alta prevalência de heterozigotos, que por serem assintomáticos e desconhecerem sua condição genética, acabam por facilitar a propagação e interação destas (Ramalho & Paiva e Silva, 2003).

Embora as hemoglobinopatias mais prevalentes no mundo sejam a hemoglobinopatia S, seguida da talassemia (Angastiniotis *et al.*, 1995), já foram descritas mais de 700 hemoglobinas variantes (Weatherall & Clegg, 2001). Em diferentes países da América Latina, encontrou-se 31 variantes da hemoglobina que afetam a cadeia alfa e 46 que se manifestam na cadeia beta, e ainda 14 que modificam as propriedades de outras cadeias da molécula de hemoglobina (Salzano, 2002).

1.3. Distribuição geográfica das hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias são consideradas as doenças genéticas mais frequentes do homem e mais difundidas no mundo, atingindo aproximadamente 7,0% da população mundial e acometendo, a cada ano, 300 mil a 400 mil recém-nascidos por formas mais severas da patologia. (Zago, 1986; Weatherall & Clegg, 2001). Como justificativa das altas prevalências encontradas existem duas teorias. A primeira trata-se de uma teoria, aceita ainda hoje, desenvolvida por Haldane em 1949. Ela propõe o desenvolvimento das hemoglobinopatias na

população autóctone por força do efeito seletivo da malária, a qual balancearia a perda dos genes para as principais hemoglobinopatias (talassemia e a anemia falciforme), por morte prematura dos homozigotos a partir do aumento do valor adaptativo de heterozigotos no ambiente com malária. Isso ocasiona elevadas freqüências de hemoglobinopatias em áreas subtropicais ou tropicais dentro do cinturão da malária - Mediterrâneo, no Oriente Médio, Sudoeste da Ásia e na África (Flint *et al.*, 1986). A segunda, diz respeito a introdução pela imigração de uma população previamente afetada, responsável por sua ocorrência nos países do Novo Mundo, incluindo o Brasil. Há também uma relação das hemoglobinopatias com a etnia da população, sendo mais freqüente a talassemia em descendentes italianos e as hemoglobinopatias S e C em descendentes dos negros africanos (Zago, 1986; Leoneli *et al.*, 2000; Naoum, 1984; Ramalho, 1986; Salzano & Tondo, 1983; Naoum *et al.*, 1987).

Na figura 1 temos a distribuição mundial das hemoglobinopatias. Nos Estados Unidos, 10% da população apresentam risco para alterações da hemoglobina S, no nordeste europeu de 2% a 9% da população possuem risco para hemoglobinopatias. Em alguns países do sudeste asiático os movimentos da população podem ter aumentado a quantidade de recém nascidos com talassemia. Globalmente, há mais portadores de talassemia do que de alterações da hemoglobina S, mas a alta freqüência do gene para hemoglobina S em algumas áreas leva o aumento da razão de nascimento de homozigotos. Assim, as desordens da hemoglobina S equivalem a aproximadamente 70% das hemoglobinopatias existentes em todo mundo (Angastiniotis *et al.*, 1995).

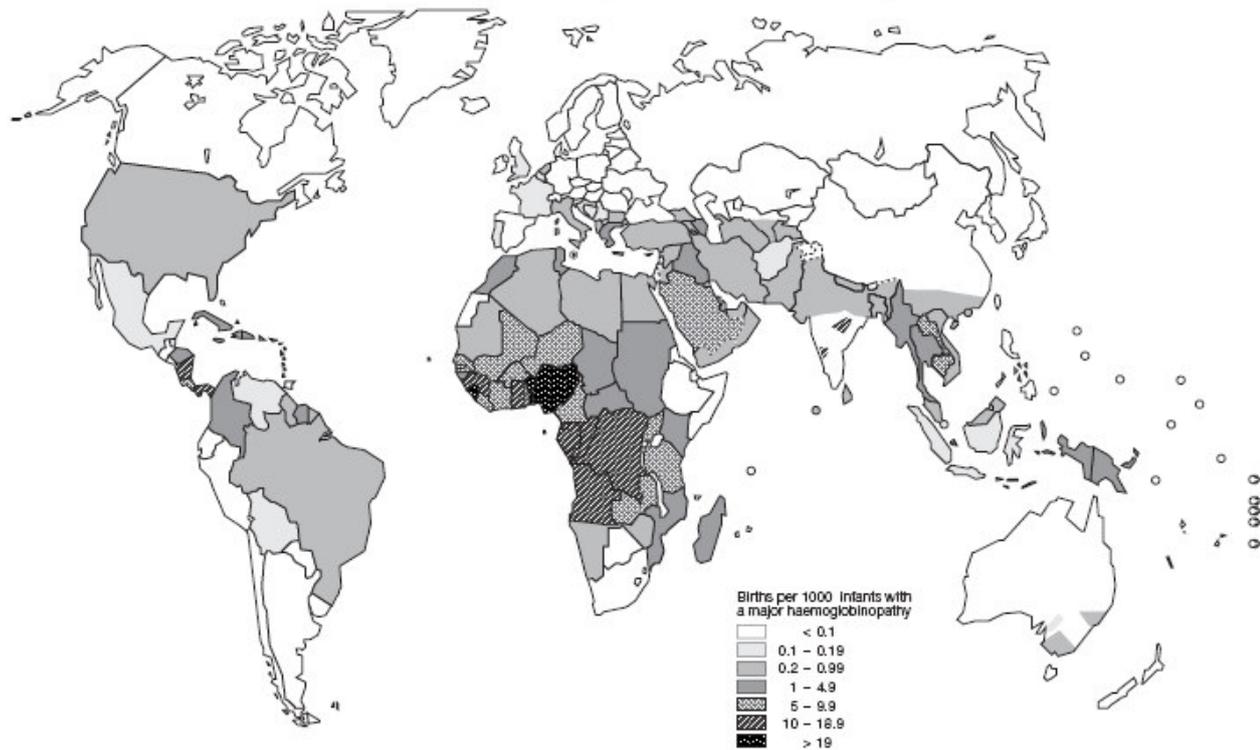


Figura 1: Distribuição de hemoglobinopatias (talassemias e anemia falciforme).

Fonte: Angastiniotis *et al.*, 1995.

1.4. Hemoglobinopatias mais prevalentes na população brasileira

No Brasil as hemoglobinopatias mais frequentes são a anemia falciforme, hemoglobinopatia C e a β Talassemia, sendo encontrado um total de aproximadamente 10 milhões de indivíduos com heterozigose para estas patologias (Salzano & Tondo, 1983; Zago *et al.*, 1983; WHO, 1983; Naoum, 2002) e cerca de 700 a 1.000 novos casos de homozigose para hemoglobina S por ano (Zago, 2001). Estão distribuídas na população de forma irregular, como resultado da grande mistura racial decorrente das imigrações do século XIX até meados do século XX, as quais determinaram a composição étnica das diferentes regiões (Zago, 1986). A trajetória dos negros africanos para o Brasil foi heterogênea e dependente do tráfico de escravos ocorrido ao longo de 300 anos. Estima-se que nesse período, cerca de 3,6 milhões

de negros africanos entraram no Brasil pelos portos da Bahia e Rio de Janeiro. Quanto a migração dos europeus e asiáticos para o Brasil, destacaram-se principalmente os portugueses, italianos e espanhóis, além de várias outras raças de origens européia e asiática, que, também portadores de alterações genéticas, contribuíram para a introdução de vários tipos de hemoglobinas variantes, talassemias, enzimopatias e doenças de membrana eritrocitária, entre outras (Naoum, 2000). Como resultado das imigrações, a miscigenação branco-negra ocorreu principalmente nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e na região litorânea do Nordeste. No Nordeste, extremo norte, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Goiás predominaram a mistura do branco com o índio, enquanto que no Sul do país houve predominância do branco (Alvarez Filho *et al.*, 1995; Naoum, 1984). Essa mistura de raças pode ser facilmente verificada na distribuição geográfica das hemoglobinopatias no Brasil, onde aproximadamente 6% a 10% dos negróides brasileiros são heterozigotos do gene da hemoglobina S, e 1% a 6% dos caucasóides do Sul e do Sudeste do Brasil são heterozigotos do gene da talassemia β (Ramalho & Paiva e Silva, 2003; Ramalho, 1986).

Em relação à prevalência na população indígena, Naoum (1997) chama a atenção relatando que análises em indígenas “puros” mostraram ausência de hemoglobinas anormais entre diversas tribos de regiões distintas, já em índios miscigenados com brancos ou negros foi constatada a presença de hemoglobinopatias, principalmente a HbS. Gerreiro *et al.* (1982) também relatam a ausência de alterações em indígenas da Amazônia ao analisar o gene da globina beta através de técnicas de biologia molecular. Quanto a hipótese malária, Ramalho (1986) e Salzano & Tondo (1983) mostram em seus trabalhos que a malária e as hemoglobinopatias não são coincidentes no Brasil, uma vez que a Região Amazônica, que concentra a quase totalidade de casos de malária do Brasil (99,6%); segundo o Ministério da Saúde (1999), é a que apresenta a menor frequência de hemoglobinopatias em nosso país.

Existem vários estudos publicados que revelam as prevalências das hemoglobinopatias no Brasil. Entre eles merecem destaque em razão do grande número de amostra: O estudo de Brandelise *et al.* (2004) que estimaram prevalências encontradas no Programa de Triagem Neonatal pioneiro no Brasil, realizado no estado de São Paulo, cobrindo 78 instituições em 36 municípios entre 1996 e 2000 e revelou prevalências de 2,0% do traço falciforme (AS), 0,6% do traço para hemoglobinopatia C, sendo também encontrados 29 bebês com homozigose para hemoglobinopatia S e 26 com hemoglobiopatias compostas S e C (SC) entre os 281.884 recém-nascidos triados. O segundo foi realizado por Paulo César Naoum e sua equipe no Centro de Referência de Hemoglobinas existente no município de São José do Rio Preto, interior de São Paulo. Neste, utilizou 101.654 amostras de sangue provenientes de 65 cidades em 16 estados do país e estimou-se que para uma população de aproximadamente 140 milhões de pessoas, cerca de 10 milhões são portadores de hemoglobinas anormais (Naoum, 1997). A tabela 1 e a figura 2 mostram o resultado deste último trabalho.

Tabela 1: Prevalência de hemoglobinas anormais na população brasileira obtida no levantamento realizado em 101.654 amostras de sangue provenientes de 65 cidades em 16 estados do país.

Tipos de hemoglobinas	Número	%
AA	94.539	93,00
AH *	3.551	3,50
AS	2.124	2,10
Tal.β heterozigota	711	0,70
Hb AC	508	0,50
Hb SS	10	0,01
Tal. Interativa **	15	0,01
Outras variantes ***	182	0,18

* AH indica talassemia alfa com um ou dois genes afetados.

** Talassemia interativa indica: Tal β^0 / Hb S; Tal β^+ / Hb S, Tal β^0 / Hb C, Tal β^+ / Hb C; Tal β / Tal α .

*** Outras Hb variantes indicam: Hb SC; Hb CC; Hb Aj Oxford; Hb Aj Rovigo; Hb Aj Baltimore; Hb AD Punjab; Hb Lepore; Hb AG Filadélfia; Hb AB₂; Hb AI; Hb NA; Hb AM Boston; Hb A Constant Sproing; e doença de Hb H.

Fonte: Naoum, 1997.

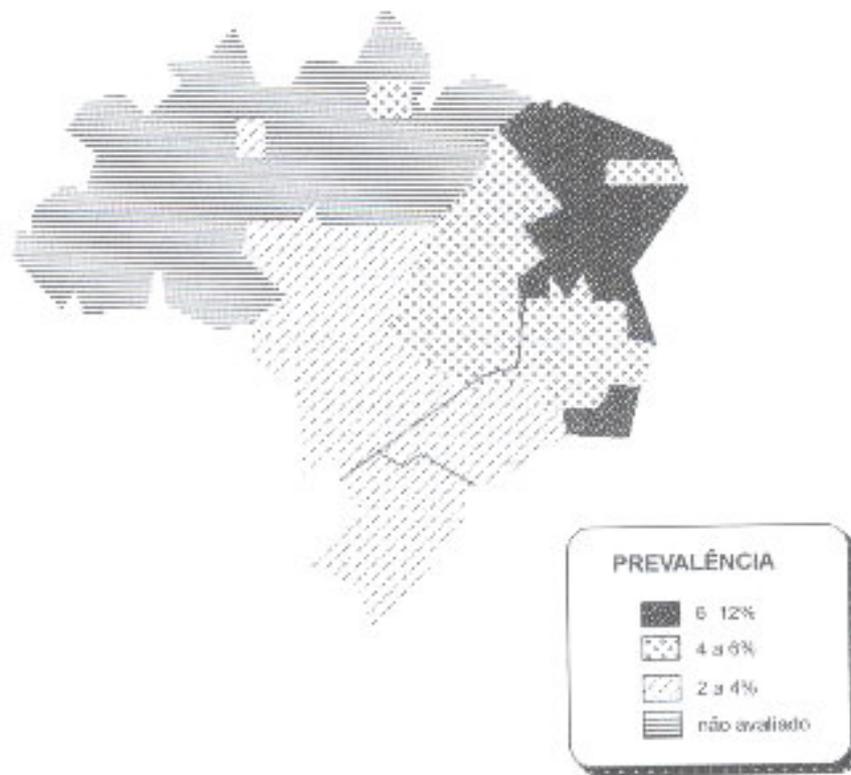


Figura 2: Distribuição das hemoglobinopatias no Brasil.

Fonte: Naoum, 1997.

Naoum e sua equipe também realizaram um levantamento da prevalência de portadores de traço falciforme (HbAS) por unidade de federação, revelando maiores frequências nas regiões Norte e Nordeste (tabela 2).

Tabela 2: Distribuição dos portadores de HbS (AS) na população brasileira, por região e unidade de Federação.

Região	Unidade de Federação	Nº. analisado	% de HbAS
Norte	Pará	1.157	4,49
Nordeste	Alagoas	601	4,83
	Bahia	1.422	5,55
	Ceará	499	2,8
	Maranhão	555	3,06
	Paraíba	640	2,19
	Pernambuco	451	1,33
	Piauí	1.655	4,83
	Rio Grande do Norte	466	3,43
	Centro Oeste	Distrito Federal	3.694
Goiás		747	3,61
Mato Grosso		131	3,05
Sudeste	Minas Gerais	1.936	3,97
	Rio de Janeiro	4.645	3,36
	São Paulo	47.035	1,64
Sul	Paraná	2.033	1,87
Total analisado		67.667	2,1

Fonte: Naoum, 1997.

1.4.1. Hemoglobinopatia S

A doença falciforme originou-se na África. Sua ocorrência em outros países se deve ao processo de imigração forçada dos escravos, ocorrido principalmente nas Américas. As frequências da hemoglobina S foi estimada em alguns países das Américas. Nos Estados Unidos, foi encontrada uma frequência 8% de heterozigotos para a hemoglobina S. Na América Central e no Caribe a prevalência de heterozigotos Hb AS varia de 9% a 11%, e chega a 30% na população negróide do Panamá. No Brasil foram estimadas frequências de 0% a 7,9% de indivíduos falcêmicos (Hb AS + Hb SS) (França & Nunes, 2000).

No Brasil, as regiões onde a anemia falciforme é mais frequente são nordeste e estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais, devido a maior proporção de descendentes negros que migraram de colônias portuguesas da África. Em 1817 a população total do Brasil era de 3,6 milhões, da qual 1,9 milhões eram os escravos africanos. Registros históricos relatam que 100 mil escravos entraram no Brasil no século XVI, 600 mil no século XXVII, 1,3 milhões no século XVIII e 1,6 milhões no século XIX. Foram para o município de Recife em Pernambuco 400 mil de indivíduos da Costa da Mina e Guiné Bissau, 1,2 milhões do Benin Costa de Ouro para Salvador – Bahia e 2,0 milhões do Congo e Angola para Rio (Verger, 1968; Curtin, 1969 *apud* Brandelise *et al.*, 2004). No início a instalação deu-se principalmente nos estados do Nordeste e Minas Gerais e posteriormente houve as correntes migratórias para as áreas urbanas de São Paulo e Rio de Janeiro (Brandelise *et al.*, 2004). Nessas regiões é observado um caso novo de doença falciforme para cada 1 000 nascimentos e a presença de um portador do traço em cada 27 nascimentos. Estima-se que, a cada ano, nascem cerca de 2 500 crianças com a doença falciforme no Brasil (Zago *et al.*, 1983). Em geral, a população brasileira apresenta prevalência de 2,7% para o traço falciforme e 0,09% doença falciforme (0,07 % HbSS e 0,02% HbSC). Sendo que no estado de São Paulo, região

sudeste do Brasil, a ocorrência do traço foi verificada em 6,6% dos negros (Ramalho *et al.*, 1976). Na região sul do Brasil, o gene da hemoglobina S se mostrou freqüente em 1,2% dos recém-nascidos (Daudt *et al.*, 2002) e na região nordeste, foram estimadas freqüências de 5,1% do traço falciforme e 0,2% da doença falciforme em recém-nascidos dos estados de Pernambuco (Bandeira *et al.*, 1999) e freqüências variando de 7,4 a 15,7% na Bahia (Azevedo *et al.*, 1980). Foi estimado que para cada 3,0 milhões de recém nascidos por ano no Brasil, cerca de 63 mil serão portadoras de Hb AS (Naoum, 1997).

A primeira publicação científica na literatura médica sobre a hemoglobinopatia S data do início no século XX, onde foi relatado um caso clínico de anemia falciforme, após a observação de hemácias alongadas e em forma de foice no esfregaço sangüíneo de um jovem negro, originário de Granada (Índias Ocidentais). Em 1917 observou-se o fenômeno de falcização “in vitro” por Emmel, e em 1922, Manson utilizou pela primeira vez a terminologia anemia falciforme para se referir a doença, cujo nome deriva da primeira letra da palavra inglesa *sickle* (foice). Em 1927, Hanh e Gillepsie descobriram que a falcização dos eritrócitos ocorria devido a exposição das hemácias a uma baixa tensão de O₂. Em 1947, Accioly, no Brasil, pela primeira vez havia sugerido que a falciformação ocorria como conseqüência de uma herança autossômica dominante, mas só em 1949, através dos trabalhos de Neel e Beet, é que se definiu a doença somente em estado de homozigose, sendo os heterozigotos portadores assintomáticos (Valvarez Munoz, 2004; Galiza Neto & Pitombeira, 2003). Em 1949 Linus Pauling observou que a hemoglobina S tinha uma mobilidade eletroforética anormal e descreveu a hemoglobinopatia S como a primeira doença molecular. Em 1956 Ingram identificou que a patologia era causada pela substituição do ácido glutâmico pela valina, na posição número 6 da cadeia β e em seguida, Harris reconheceu o mecanismo patológico dos polímeros rígidos intracelulares da hemoglobina S (Bunn, 1997; Cohen, 1998). Em 1978, com os estudos de Kan e Dozy, deu-se novo impulso ao estudo da HbS pela introdução de técnicas

de biologia molecular e um ano depois começaram os estudos cooperativos em grandes centros mundiais afim de estabelecer a história natural da doença e buscar formas de tratamento profilático e intervenções para as complicações causadas pela doença (Galiza Neto & Pitombeira, 2003; Cohen, 1998).

Após tantas descobertas, hoje já existe um conhecimento amplo sobre os mecanismos genético e fisiopatológico da anemia falciforme. A transmissão é hereditária e ocasionada pela produção de uma hemoglobina anormal intitulada hemoglobina S, no lugar da hemoglobina A (Shah, 2004). A formação da hemoglobina S deve-se a uma mutação no gene responsável pela cadeia beta (β) da globina, que leva a substituição de uma base nitrogenada timina por uma adenina do sexto códon do éxon 1 do DNA no cromossomo 11, determinando a produção do aminoácido valina no lugar do ácido glutâmico e a incorporação deste na posição 6 da seqüência que compõe a cadeia β da hemoglobina (Tomé-Alves *et al.*, 2000; Galiza Neto & Pitombeira, 2003). A herança de dois genes β mutantes ($\alpha_2^A \beta_2^S / \alpha_2^A \beta_2^S$), um do pai e outro da mãe, traduz-se no estado de homozigose (SS) e a herança de apenas um gene β mutante ($\alpha_2^A \beta_2^A / \alpha_2^A \beta_2^S$) no heterozigoto (AS). O genótipo SS leva a anemia falciforme e o AS ao traço falciforme ou portador assintomático. Outros genótipos também podem ser encontrados, resultantes da interação da herança genética da hemoglobina S em associação com outras formas de hemoglobinas anormais e como o genótipo SS apresentam concentração de hemoglobina S acima de 50% (Naoum, 2000). A ocorrência da herança da hemoglobinopatia S com outras alterações genéticas da hemoglobina pode interferir no curso clínico da doença. A presença de talassemia alfa associada, níveis variáveis de hemoglobina fetal, assim como a herança de diferentes haplótipos do gene da globina beta S, podem ser fatores determinantes da gravidade clínica da doença. Do casamento entre dois heterozigotos do traço falciforme ou do casamento de um indivíduo AS com heterozigotos de outras hemoglobinopatias frequentes na população, como a HbC e a talassemia beta, podem surgir filhos com anemia hemolítica

crônica e incurável como a anemia falciforme, a doença SC, S/ β talassemia (Silva & Ramalho, 1997). Já a interação da hemoglobina S (HbSS) com talassemia alfa promove uma melhora do quadro clínico do portador em comparação com a anemia falciforme, com diminuição da anemia hemolítica, inibição da polimerização intracelular da hemoglobina S e diminuição da intensidade de hemólise (Silva-Lima, 1997; Higgs *et al.*, 1982; Powars *et al.*, 1990).

Embora a hemoglobina S também tenha capacidade de carregar oxigênio como a hemoglobinas A, quando desoxigenada sofre diminuição de sua solubilidade, aumento da viscosidade e acaba se agregando com as outras hemoglobinas S formando longos polímeros (fibras), os quais modificam a morfologia da hemácia que adquire a forma de foice. Mas, ao ser reoxigenada volta à forma normal, no entanto, ciclos repetitivos de desoxigenação causam a perda da elasticidade da membrana que se torna permanentemente rígida (Pegelow, 2004; Distenfeld, 2005). A circulação das hemácias em foice acarreta principalmente eventos de vaso oclusão, isquemia tecidual e destruição aumentada das hemácias, que são traduzidos nos seguintes sinais clínicos: anemia hemolítica, crises dolorosas, susceptibilidade aumentada a infecções e microinfartos em diversos órgãos (Distenfeld, 2005). Geralmente o traço falciforme não tem sido considerado como um fator de risco para morbidade e mortalidade, sendo considerada uma condição clinicamente benigna, pois os portadores não são doentes e tampouco apresentam deformidade eritrocitária (Tomé- Alves, 2000). Entretanto, há relatos na literatura de morte súbita e complicações clínicas como infartação visceral e coagulação intravascular disseminada em portadores de Hb AS expostos às condições de baixa tensão de oxigênio, como anestésias prolongadas, esforços físicos extenuantes e trabalhos sob condições adversas (Charache, 1967; Hutz, 1983; Bertrand, 2005; Beutler, 1983 *apud* Viana-Baracioli *et al.*, 2001).

Normalmente a doença falciforme se manifesta na infância após os seis primeiros meses de vida em razão da estabilização na produção das cadeias de hemoglobina e declínio da hemoglobina fetal, que protege inicialmente os indivíduos contra doenças falciformes em virtude da sua alta capacidade de inibir o processo de falcização das hemácia. Assim, o diagnóstico pode ser considerado precoce se realizado até os três ou quatro meses de idade. (Distenfeld, 2005; Ramalho *et al.*, 2002). Geralmente é feito através da realização de exames de sangue como o hemograma, no caso de pacientes homozigotos, ou testes de falcização e solubilidade. Entretanto, estes não distinguem os diferentes genótipos, os quais geralmente são estabelecidos pela eletroforese de hemoglobina (Weatherall, 1997b; Schnog *et al.*, 2004).

O tratamento da doença falciforme exige atuação de uma equipe multidisciplinar, que, em conjunto, proporciona ao paciente assistência médica, social, genética e psicológica (Valverde Munos, 2004). Atualmente existem diversas formas terapêuticas, que têm como objetivo interromper o processo de polimerização, tratar as complicações e diminuir as crises dolorosas. Entre elas destacam-se a hidroxuréia, a transfusão sanguínea, a penicilina, os analgésicos como a morfina, os antitérmicos, os antiinflamatórios e os antitrombóticos (Hankins *et al.*, 2005; Valverde Munos, 2004; Distenfeld, 2005). O paciente com anemia falciforme tem propensão a adquirir infecções por microorganismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, devido ao hipoesplenismo (diminuição da função do baço) resultante da falcização das células vermelhas. Isso poderá levar a uma conseqüente autoesplenectomia (Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force, 1996). Em uma pesquisa feita no Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO) no período de agosto de 2000 a novembro de 2001, foi verificado que as infecções destacam-se como as intercorrências que mais exigiram intervenção, motivando 50% das internações ocorridas nos pacientes diagnosticados pelo programa de triagem neonatal (Lobo *et al.*, 2003). Para evitar as

complicações decorrentes dos processos infecciosos, a penicilina oral profilática pode ser utilizada diariamente, pois ela demonstra satisfatória eficiência na redução de ocorrência de infecção por pneumococos no tratamento dos indivíduos infectados (Gaston *et al.*, 1986). A hidroxiuréia (HU) é um agente quimioterápico utilizada para elevação da hemoglobina fetal. Os primeiros resultados dos efeitos positivos da HU, caracterizados pela elevação dos níveis de Hb Fetal em pacientes com anemia falciforme surgiu em 1984. Embora a HU também tenha efeitos tóxicos, estes são menores que outras drogas existentes. Estudos efetuados em 299 pacientes falcêmicos, americanos e canadenses, mostraram que os episódios de crises dolorosas diminuíram significativamente ao longo de um ano de rigorosa avaliação (Platt *et al.* 1994; El-Hazmi *et al.*, 1995). Mesmo com o uso da hidroxiuréia, as transfusões ainda continuam entre as formas mais freqüentemente utilizadas no tratamento das complicações agudas e crônicas da doença falciforme (Searjeant, 1986). Entretanto, o transplante de medula óssea é a única alternativa efetiva de cura, sendo indicado para crianças com anemia falciforme intolerantes a hidroxiuréia, elevando a sobrevida pós transplante de 93% dos indivíduos que tiveram como doador irmão haploidentico (Valverde Munoz, 2004).

Embora tenham surgido diversas formas terapêuticas para a anemia falciforme nos últimos anos, a mortalidade ainda é alta, principalmente nos primeiros anos de vida em razão das infecções e das crises de vaso-oclusão. Podem atingir 20% das crianças afetadas antes dos 5 anos de idade (Ballas & Mohandas, 1996; Vichinsky *et al.*, 1988) e, entre os recém nascidos com anemia falciforme que conseguem atingir a fase adulta (aproximadamente 15%), morrem por volta dos 20 anos. Manifestações clínicas como: desgastes dos órgãos, infartos pulmonares, hepáticos e cerebrais, insuficiência renal, úlceras nas pernas, retardo do crescimento e da maturação sexual e crises dolorosas interferem na qualidade de vida gerando incapacidades, internações hospitalares freqüentes para tratamento ou processos cirúrgicos e consideráveis perdas econômicas (Distenfeld, 2005; Ballas & Mohandas, 1996; Chien *et al.*,

1970; Eckman, 1999; Silva *et al.*, 1993). Como a anemia falciforme não tem cura, uma das estratégias adotadas para impedir o crescimento da doença é a prevenção. Esta pode ser realizada através do diagnóstico precoce dos indivíduos doentes e identificação dos portadores do traço falciforme. Esta estratégia de prevenção é contemplada atualmente através do programa de triagem neonatal (Ministério da Saúde, 2001c). Em centros médicos internacionais, a disponibilização de assistência médica, incluindo medidas preventivas de vacinação, uso da penicilina profilática e orientações dadas aos familiares sobre o reconhecimento precoce das complicações mais frequentes, têm mostrado redução significativa da mortalidade pela doença falciforme de menos de 5% nos primeiros 5 anos de vida, sendo que o aumento da sobrevida média que era de 20 anos na década de 1970, passa para 45 anos no homem e 55 anos na mulher na década de 1990 (Vichinsky *et al.*, 1988; Platt *et al.*, 1994).

1.4.2. Hemoglobinopatia C

A literatura médica mostra que a hemoglobina C foi descoberta em 1950 por Itano e Neel, sendo que pouco depois Spaet *et al.* relataram o segundo caso da desordem (Itano e Neel, 1950; Spaet *et al.*, 1953 *apud* Araújo, Batissoco, Bodemeier, 1999). O próximo caso foi descrito em 1953 por Ranney *et al.* Estes foram além dos demais, acrescentando observações sobre o aspecto morfológico dos glóbulos vermelhos que se apresentava, em grande parte, em forma de alvo. Em 1954 Diggs *et al.* descreveram os cristais intra-eritrocitários no sangue periférico dos portadores de hemoglobina C.

Como a HbS, a HbC é característica de povos de origem africana, sendo encontradas frequências entre 5 e 25% em muitas regiões da África. Estudos mostraram também frequências significativas em outras populações, com prevalências de 3% em povos africanos-

americanos e de 1 a 3% em porto riquenhos (Lukens, 1999 *apud* Adorno *et al.*, 2005). A população brasileira é considerada a segunda maior variante da hemoglobina, com frequência de 0,11% (Naoum, 1997). O genótipo de heterozigose é de 1% a 3% em afro descendentes (RAMALHO, 1986). Entretanto, encontram-se prevalências até maiores na Bahia (2,2% a 5,2%) o que demonstra a influência da migração africana nessa região (Azevedo *et al.*, 1980).

Embora apresente grande relevância para a população brasileira, existem poucos estudos sobre esse tipo de desordem na literatura. Sabe-se que é uma hemoglobina variante que desencadeia a formação de cristais no interior da hemácia decorrente da substituição do ácido glutâmico pela lisina na posição do sexto aminoácido da cadeia beta da globina (Ducatti *et al.*, 2001; Bunn, 1997; Naoum, 1997). Esta troca do aminoácido ácido glutâmico que tem carga negativa pela lisina que possui carga positiva, altera a mobilidade da hemoglobina, diferenciando-a dos outros tipos na corrida eletroforética (Naoum, 1997) e também provoca precipitação de cristais de hemoglobina C intra-eritrocitários com conseqüente diminuição na solubilidade da hemoglobina e maior rigidez celular que as hemácias normais (Charage *et al.*, 1967). Esses cristais são normalmente removidos pelo baço e não aparecem no esfregaço do sangue periférico. Contudo, podem aparecer em casos em que ocorreu esplenectomia (Fabry *et al.*, 1981) ou em pacientes homozigotos, nos quais, no decorrer da idade houve um desgaste do baço com insuficiência esplênica, permitindo, dessa forma, a passagem dos cristais para o sangue periférico (Araújo *et al.*, 1999). Assim, a presença de cristais permite o diagnóstico de Hb C mesmo sem a realização da eletroforese de Hb. Normalmente os indivíduos heterozigotos são assintomáticos, não são anêmicos e não apresentam evidência do aumento da destruição eritrocitária. No caso de indivíduos portadores de homozigose para hemoglobina C, observam-se anemia hemolítica crônica moderada, esplenomegalia e alguns sintomas clínicos (Naoum, 1997).

1.4.3. Talassemias

A palavra talassemia originou-se do termo grego *thalassa* (mar), pois estas patologias são relativamente comuns na área banhada pelo mar mediterrâneo. Consistem em enfermidades hereditárias decorrentes de mutações nos genes responsáveis pela síntese das cadeias alfa ou beta da globina. As condições que afetam as cadeias delta e gama não condicionam problemas clínicos e não foram muito estudadas (Salzano, 2002). A característica principal dessas desordens é a capacidade de interferir na síntese de uma ou mais cadeias polipeptídicas das hemoglobinas, com conseqüente ausência ou redução no número de cadeias a serem formadas. Quando os genes alfa são afetados, as talassemias são denominadas de alfa talassemias; e se forem os genes beta, de beta talassemias (Weatherall, 2000). Embora já se tem descrito na literatura as alterações fisiopatológicas e laboratoriais da talassemia desde meados do século XX, foi somente na década de 80, com o advento científico da biologia molecular, que se descobriu a explicação para a existência das diversas formas clínicas de talassemia. Os estudos genéticos com as globinas revelaram que sua forma clínica está condicionada ao número de genes afetados e a extensão da lesão genética (Naoum, 1997). Para os indivíduos que possuem as formas mais graves da talassemia, tornam-se imprescindíveis o diagnóstico precoce seguido do tratamento, que geralmente é feito com hipertransfusão sangüínea e quelação do ferro, o que resulta no aumento significativo da sobrevida dos doentes e diminuição das seqüelas e complicações clínicas (Ramalho, 1986).

As talassemias estão distribuídas nas áreas tropicais e subtropicais do mundo, particularmente na região do mediterrâneo, Oriente Médio, Índia e Sudeste Asiático (Weatherall, 1997a). Segundo a Organização Mundial de Saúde há estimativas que apontam que 7% da população total do mundo é composta por portadores das talassemias alfa e beta (Vogel & Motulsky, 1997 *apud* Salzano, 2002). Nas talassemias alfa a deficiência parcial ou

completa da síntese da globina α pode afetar a formação das hemoglobinas com conseqüente manifestações clínicas em todas as fases do desenvolvimento humano, enquanto que nas talassemias beta, as repercursões clínicas ocorrem preponderantemente na fase adulta, uma vez que a hemoglobina do adulto é composta por 96% a 98% de hemoglobina A1 ($\alpha_2\beta_2$) (WHO, 1982). Elas podem ser hereditárias ou adquiridas, entretanto, as formas hereditárias são as mais comuns, atingindo cerca de 4% da população brasileira; já as formas adquiridas são geralmente secundárias a um processo patológico primário (Tomé-Alves, 2000). Em populações em que são freqüentes as talassemias e também outras hemoglobinopatias, é comum encontrar indivíduos que herdaram mais de um defeito da hemoglobina, sendo os tipos mais importantes dessas misturas a talassemia com a anemia falciforme ou com a hemoglobinopatia E (Weatherall, 1997a).

1.4.3.1. Talassemias alfa

Indivíduos normais possuem quatro genes responsáveis pela produção de globinas alfa, dois em cada cromossomo 16. As talassemias alfa podem ocorrer devido a deficiência de um ou mais destes genes, o que determinará as diferentes formas clínicas do talassemico. Quando um ou dois genes alfa são afetados, a patologia não é considerada tão grave, sendo o primeiro descrito como portador silencioso ou indivíduo assintomático e o segundo, como talassêmico alfa heterozigoto, que apresenta uma anemia hipocrômica moderada. Quando três genes alfa são afetados a patologia já é mais grave e nomeada de doença de hemoglobina H, a qual é caracterizada por uma anemia severa e esplenomegalia. Existem ainda os indivíduos que herdam todos os quatro genes alfa afetados, sendo esta última forma incompatível com a vida em virtude da ocorrência de Hidropsia Fetal (Tomé- Alves, 2000; Weatherall, 1997a).

Além da forma herdada, que é a mais comum e atinge, pelo menos, 4% da população brasileira, pode também ocorrer à forma adquirida da talassemia, que são geralmente

secundárias a um processo patológico primário (Weatherall, 1997a). As manifestações clínicas da talassemia alfa podem ocorrer na Doença de HbH e a Síndrome da Hidrósia fetal. Nos indivíduos com Doença de HbH ocorre diminuição na síntese das globinas alfa, e as globinas beta que continuam sendo produzidas normalmente, sobram, formando tetrâmeros, resultando na Hb H (Naoum, 1997). Esses tetrâmeros se precipitam no interior dos precursores do glóbulo vermelho provocando defeitos na maturação e morte prematura dessas células, o que leva a um quadro de anemia e ainda pode ocasionar hiperplasia com expansão medular e deformidades ósseas, embora raramente isto aconteça (Weatherall, 2000; Naoum, 1997). Frequentemente seus portadores vivem normal, com anemia moderada e não necessitam de transfusões sanguíneas, no entanto podem acontecer manifestações clínicas causadas por infecções, por exposição a agentes oxidantes, ou na gestação, podendo acarretar hiperesplenismo e necessidade de esplenectomia ou transfusões (Naoum, 1997; Waye & Chui, 2001).

A síndrome de hidrósia fetal por Hb Bart's foi descrita em 1960 (Lie-Injo, 1962). É assim nomeada porque no útero as cadeias γ sobram, pois deveriam se ligar às alfa inexistentes para formar a hemoglobina fetal, formando tetrâmeros denominados Hb Bart's que são incapazes de levar oxigênio para os tecidos (Waye & Chui, 2001). O feto costuma sobreviver no útero até o terceiro trimestre da gestação, sofrendo de anemia severa, hipóxia, falha cardíaca e hidrósia fetal (Lie-Injo, 1962). A gestante que não tiver sob cuidados médicos pode ter complicações, sendo frequente a hipertensão e desenvolvimento de pré-eclampsia (Liang *et al.*, 1985). A síndrome de hidrósia fetal é considerada uma problema de saúde pública em algumas partes do mundo. Thumasathit *et al.* (1968) e Kot *et al.* (1991) relatam que essa é a principal causa de hidrósia fetal no sudeste da Ásia (60% a 80% dos casos) e também é encontrado um aumento dos casos na América do Norte e em outros lugares (Harteveld *et al.*, 1997). Apesar de freqüente entre negróides brasileiros, a talassemia

alfa geralmente ocorre no Brasil na forma assintomática, apresentando assim pequena relevância clínica (Sonati *et al.*, 1991).

1.4.3.2. Talassemias beta

A talassemia beta é uma enfermidade resultante da síntese diminuída (β^+) ou ausência (β^0) da síntese da cadeia β da globina. Essa diminuição provoca um desequilíbrio nas concentrações das cadeias globínicas com conseqüente excesso de cadeia alfa, principal responsável pela fisiopatologia dessa enfermidade (Bragos *et al.*, 2005). Essas cadeias que sobram se precipitam no interior dos precursores das células vermelhas, danificando a membrana e levando a destruição precoce dos mesmos na medula óssea ou na corrente sanguínea, acarretando um quadro de anemia severa. Devido a hipóxia tecidual a eritropoetina é produzida e leva a estimulação da produção medular, entretanto, essa é ineficiente e o que ocorre é a expansão medular acarretando deformidades ósseas, esplenomegalia e retardo no crescimento (Weatherall, 1997a). As células vermelhas que conseguem sair para a circulação são capturadas pelos macrófagos do baço, devido às alterações de membrana que possuem (rigidez e lesões), determinando a anemia e esplenomegalia (Naoum, 1997).

Já foram descritas mais de 180 diferentes mutações no genes beta da globina que levam a diferentes graus de desequilíbrio das hemoglobinas e condicionam uma grande variabilidade dos genótipos e fenótipos. Os homozigotos ou heterozigotos compostos (associados com outras alterações hemoglobínicas) têm anemia severa no segundo e terceiro mês de vida, e se não tratados com terapia de transfusão, terão a condição clínica denominada talassemia maior. Alguns indivíduos homozigotos possuem condições assintomáticas. São identificados somente em exames de rotina laboratorial sendo denominados “talassêmicos intermediários não dependentes de transfusão”. Os heterozigotos também possuem uma

grande variabilidade clínica, podendo se apresentar assintomáticos até em condições com anemias moderadas e anormalidades hematológicas (Weatherall, 2000).

Normalmente a talassemia se manifesta depois do primeiro ano de vida devido à estabilidade na produção das cadeias globínicas com diminuição da hemoglobina fetal, a qual protege o feto devido à ligação das globinas γ às globinas α que estão em excesso (Newland & Evans, 1997). Uma forma de se prevenir o óbito ainda na infância, e obter crescimento e desenvolvimento normal dos pacientes com talassemia maior, é um adequado programa de transfusão de sangue. Entretanto, pacientes com talassemia maior que fazem regularmente transfusões sanguíneas podem acumular grandes quantidades de ferro na infância e esta atingir concentrações consideradas tóxicas na adolescência acometendo órgãos como fígado, pâncreas e coração (Barry *et al.*, 1974). Brittenham *et al.* (1994) relataram o benefício de um quelante de ferro, o mesilato de deferoxamine, uma substância natural que pode ser usada para complementar a terapia transfusional e que se mostrou capaz de reduzir o ferro acumulado nos tecidos e ainda proteger os pacientes com talassemia maior de diabetes melitus, doença cardíaca e morte prematura.

1.5. Prevenção e controle das hemoglobinopatias

Em muitos países em desenvolvimento, a aparência das hemoglobinopatias é considerada o primeiro indicador da necessidade do desenvolvimento de pesquisas genéticas para o controle de doenças crônicas em crianças. Além disso, à medida que as doenças infecto-parasitárias e a desnutrição vão sendo controladas no século XX, as hemoglobinopatias hereditárias passaram a ser consideradas como um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, ocupando lugar de destaque nas estatísticas como causadoras de morbidade e de mortalidade, sobretudo na infância (Silva & Ramalho, 1997). A implementação de programas comunitários na América Latina foi recomendada pela

Organização Mundial da Saúde (WHO, 1983); pela Academia de Ciência do Terceiro Mundo (TWAS) e pela Organização Panamericana de Saúde (OPS) 1987 (Ramalho & Silva, 2000). O Comitê da Organização mundial de saúde para a prevenção e controle das hemoglobinopatias, enfatiza a necessidade da implantação de programas para prevenção e controle de hemoglobinopatias na América Latina, especialmente no Brasil (WHO, 1983; Penchszadeh, 1993).

Desta forma, foram estabelecidos programas de controle para hemoglobinopatias em todas as 6 regiões da OMS e eles mostraram sucesso no controle dessas patologias. Alguns resultados merecem destaques. Em Chipre foi observou-se a redução de 97% dos nascimentos de crianças com talassemia maior em relação ao esperado no período de 1974 a 1984. Na Sardenha, Itália, desde a implementação do programa de prevenção, em 1975, até 1991, os casos de talassemia maior praticamente extinguíram-se (Agostiniotis *et al.*, 1995). Para o sucesso dos programas de prevenção, estes deverão contar com o suporte dos órgãos oficiais de saúde, treinamento de pessoal capacitado para diagnóstico, aconselhamento genético e clínico dos pacientes, tecnologia adequada para o diagnóstico, com a utilização de vários testes laboratoriais seletivos e de confirmação, dados clínicos e estudo familiar (Cao *et al.*, 1991; Orlando *et al.*, 2000).

A detecção de indivíduos portadores das formas assintomáticas de hemoglobinopatias, ditos heterozigotos, é de suma importância para a saúde pública, pois podem através de casamentos entre portadores, originar indivíduos heterozigotos, homozigotos e heterozigotos compostos como, por exemplo, os portadores de hemoglobina SC (Hb SC) (Orlando *et al.*, 2000). Indivíduos homozigotos diagnosticados deverão ser devidamente encaminhados para orientação médica e tratamento precoce, minimizando assim as manifestações clínicas (Silvestroni *et al.*, 1978; Barnhart *et al.*, 1976 *apud* Orlando *et al.*, 2000). Quanto aos heterozigotos, deverá ser efetuado um trabalho de conscientização, o qual forneça

informações para que possam decidir responsabilmente sobre o futuro de seus descendentes, a isso chama-se “aconselhamento genético”. Segundo a Sociedade Americana de Genética Humana, Aconselhamento Genético (AG) é um processo de comunicação que lida com problemas humanos associados com a ocorrência, ou risco de recorrência de uma doença genética em uma família, envolvendo a participação de uma ou mais pessoas treinadas para ajudar o indivíduo ou sua família a: 1) compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, provável curso da doença e as condutas disponíveis; 2) apreciar o modo como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência para parentes específicos; 3) entender as alternativas para lidar com o risco de recorrência; 4) escolher o curso de ação que pareça apropriado em virtude do seu risco, objetivos familiares, padrões éticos e religiosos, atuando de acordo com essa decisão; 5) ajustar-se, da melhor maneira possível, à situação imposta pela ocorrência do distúrbio na família, bem como à perspectiva de recorrência do mesmo (Epstein, 1975).

Os programas de controle para hemoglobinopatias que surgiram ao longo do tempo foram: o Programa de Triagem pré-natal, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), e o Programa Anemia Falciforme (PAF). No Brasil existem apenas os dois últimos, uma vez que o primeiro inclui em seus objetivos diagnóstico pré-natal do feto, fornecendo possibilidades de intervenções abortivas para casais de risco, o que não é aceito pela legislação brasileira. Algumas pesquisas relatam resultados apontados por esse mesmo tipo de programa em países da América Latina, mostrando que as vantagens e desvantagem de programas pré-natais com objetivos eugênicos para hemoglobinopatias são discutíveis, pois além do trabalho de suporte para o diagnóstico fetal, acompanhamento pré e pós aborto, há impedimentos legais e religiosos diferenciados para cada grupo estudado ou país (Viana-Baracioli *et al.*, 2001). Em Cuba esse tipo de programa de prevenção é realizado em mulheres grávidas com 16 ou mais semanas de gestação e se o teste na gestante apontar condição de

portadora de um gene que condiciona hemoglobinopatias, é oferecida a realização do teste para o parceiro; e o diagnóstico pré-natal, por análise de DNA, para os casais em risco de terem uma criança homozigota. Os resultados apontam que 90%, daqueles nos quais se diagnosticam uma criança afetada, decidem pela interrupção da gestação. Entretanto, não há, como já se previa, uma marcante diminuição no nascimento de crianças afetadas, uma vez que os casais sob risco são detectados muito tardiamente, quando o estado da gestação encontra-se adiantado demais para a prática da interrupção (WHO, 1983). Contudo, outros estudos mostram vantagens na triagem pré-natal alegando que a compreensão de uma patologia de origem hereditária, quando monitoradas no período pré-natal, resultam em gravidez normal, com melhor sobrevivência dos recém-nascidos (Viana-Baracioli *et al.*, 2001).

No Brasil, a anemia falciforme foi apontada como questão central para a saúde pública, em virtude das configurações demográfica e racial do país, características epidemiológicas da patologia, ônus elevado para o paciente e para o país e considerando que é uma patologia que embora tratável, não tem cura. Uma das estratégias adotadas para impedir o crescimento da doença é a prevenção (Backes *et al.*, 2005). Uma análise dos óbitos registrados pelo Sistema de Informações de Mortalidade, a respeito da anemia falciforme no Brasil, no período de 1979 a 1995, mostrou que 25% dos seus portadores não atingiam os quatro anos de idade e quase 80% deles não completavam 30 anos (Alves, 1996). Em meio a essa situação surgiu o PAF em agosto de 1996, como resultado do trabalho de um grupo de especialistas designados pelo Ministério da Saúde (1996), em resposta às reivindicações do movimento negro, de profissionais de saúde e pesquisadores. Ele tem como objetivo geral promover e implementar ações que permitam reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida das pessoas com doença falciforme e disseminar as informações relativas à doença (Ministério da Saúde, 2001c). Uma das iniciativas do PAF é a educação para a genética, por meio da produção e difusão de material educativo, como é o caso do folheto

informativo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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 (Zago, 2001).

O PNTN será abordado, de modo mais detalhado nos próximos tópicos por se tratar do instrumento principal de investigação desta pesquisa.

2. TRIAGEM NEONATAL PARA HEMOGLOBINOPATIAS

2.1. Apresentação e histórico da Triagem Neonatal

A palavra triagem tem origem no vocabulário francês, no qual triage significa seleção, separação de um grupo, ou mesmo, escolha entre inúmeros elementos. Na área da saúde pública refere-se a ação primária dos programas de triagem, a qual visa a detecção de um grupo de indivíduos com probabilidade elevada de apresentarem determinadas patologias por meio de testes aplicados numa população (Ministério da Saúde, 2005). Quanto à Triagem Neonatal (TN), Khoury (1997), define como uma estratégia de prevenção do óbito e/ou de incapacidade, ou melhora da qualidade de vida de doenças genéticas no período neonatal que age sobre o fenótipo e não sobre o genótipo, o que faz com que ela não tenha as conotações eugênicas associadas, por exemplo, ao diagnóstico pré-natal, e seja bem aceita pela população em geral.

O programa de triagem neonatal (TN) é empregado para o diagnóstico precoce no período neonatal, ou seja, entre 0 a 28 dias de vida de doenças genéticas, geralmente erros inatos do metabolismo (Schwartz *et al.*, 2000). Nele, são realizados testes (qualitativos, semiquantitativos ou quantitativos) em amostras de sangue colhidas por pessoal treinado em

maternidades, hospitais, laboratórios e postos de saúde. É feito através uma punção no calcanhar dos neonatos e a amostra de sangue é absorvida em papel filtro. Deve ser realizada preferencialmente entre o 3º e o 7º dias de vida do recém-nascido, em um tempo não inferior a 48 horas após a primeira alimentação protéica (amamentação) e nunca superior a 30 dias. (Nascimento *et al.*, 2003; SBTN, 2006a). O profissional da saúde que irá atender o recém-nascido deve preocupar-se com o preenchimento correto da ficha de coleta, anotando todos os dados solicitados para a localização da criança caso haja reconvocação para repetir a coleta a fim de confirmar o resultado. A mãe deve ser orientada e preparada psicologicamente, pois é recomendado que ela segure a criança no colo para que possa ser coletada a amostra. Antes da punção, o pezinho deve ser aquecido a fim de aumentar o fluxo sanguíneo no local, ser feito anti-sepsia com algodão molhado com álcool a 70% e a punção com o auxílio de uma lanceta com um movimento firme (Marton da Silva & Lacerda, 2003). A primeira gota de sangue deve ser desprezada, sendo colhidas as seguintes por sangramento espontâneo, para não haver a mistura de sangue com a linfa, o que poderá diluir a amostra e conseqüentemente resultar em valores mais baixos (Pierre, 2001). O sangue deve preencher todo o círculo do cartão, em seguida, o mesmo deve ser observado contra à luz para que se tenha certeza de que o sangue coletado tenha passado para o outro lado, confirmando a quantidade exata de material a ser analisado. Ao final da coleta, um algodão seco deve ser colocado no local para estancar o sangramento. Aos pais deve ser entregue o cartão informativo que ressalta a importância do exame. O resultado deve ser pego dentro de no máximo 15 dias para apresentá-lo ao médico (Marton da Silva & Lacerda, 2003). As informações para os pais sobre esse a ser devem explicar seu motivo e importância, as limitações, como será feita a comunicação do resultado e o acompanhamento disponível para uma criança afetada, além de serem oferecidas, em idioma apropriado por pessoas que entendam à complexidade das hemoglobinopatias (Henthorn *et al.*, 2004). Quando algum resultado indica alteração, é posteriormente

confirmado através de testes mais específicos (em sua maioria quantitativos), preferencialmente realizados em amostras de soro, sangue total ou urina (2ª amostra) e só então encaminhados para tratamento específico e/ou investigações adicionais em serviços de referência (Schwartz *et al.*, 2000).

A história da triagem neonatal teve início na década de 60 graças ao desenvolvimento de um ensaio de inibição microbiana pelo microbiologista e pediatra Dr. Robert Guthrie, na cidade de Jamestown - New York. Tratava-se de um ensaio rápido e econômico que mensurava os níveis de fenilalanina em amostras de sangue colhidas por capilaridade em papel filtro, através da inibição do crescimento da bactéria *Bacillus subtilis* (Guthrie & Suzi, 1963). Massachusetts foi o primeiro estado a estabelecer uma lei obrigando a realização do “Teste do Pezinho” nos Estados Unidos (Silva, 2002). Em 1960, foi coordenado um estudo piloto em 29 estados americanos com 400.000 recém-nascidos, com 39 casos positivos da doença (incidência de 1: 10.000 RN). O sucesso do estudo fez com que muitos outros estados instituíssem imediatamente o programa de triagem (Guthrie & Whitney, 1964).

Com o tempo, a metodologia de Guthrie foi sendo substituída por outras metodologias mais precisas e simples, e várias outras patologias foram incluídas nos programas de Triagem Neonatal (American Academy Of Pediatrics, 1996; Ministério da Saúde, 2005). A expansão da triagem neonatal iniciou-se na década de 1970 e continuou até 1990. A próxima patologia a ser incluída foi o hipotireoidismo congênito, após demonstração da eficácia de um estudo piloto com recém – nascidos, com tecnologia avançada, baixo custo e alta sensibilidade. A triagem do hipotireoidismo congênito envolveu a expansão da tecnologia laboratorial, substituindo o Ensaio de inibição bacteriana (BIA) de Ghutrie pelas técnicas de Radioimunoensaio (RIAs) e Ensaio imuno enzimático ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) (Dussault, Coulombe, Laberge, 1974).

A importância da detecção precoce dessas patologias justifica-se pela característica clínica normal apresentada inicialmente pelos recém-nascidos portadores dessas enfermidades genéticas, as quais se desenvolvem aproximadamente depois do quarto ou quinto mês (MARTON, 2003). Assim o diagnóstico e o tratamento precoces são fundamentais para o desenvolvimento intelectual normal, bem como para o crescimento desses (Fisher, 2000). No caso do hipotireoidismo, Ramo, Rocha e Costa (2003) alertam sobre a importância da instituição da terapia nas primeiras semanas de vida, mesmo que haja melhora do aspecto físico e crescimento quase normal. Sem ela a deficiência mental é irreversível. Eles aludem ao estudo de Klein *et al.* (1972), realizado em Pittsburgh, o qual demonstrou que o tratamento iniciado antes dos 3 meses resulta em QI (Quociente de inteligência) médio de 89, entre 3 e 6 meses cai para 70; e após os 6 meses, apenas 54.

Em vários países os Programas de Triagem Neonatal iniciaram-se na década de 60. No Brasil, o Programa de Triagem Neonatal para fenilcetonúria chegou apenas em 1976, quando o Dr. Benjamim José Schmidt, médico pediatra e seus colegas criaram um laboratório na APAE (associação dedicada ao atendimento a crianças portadoras de deficiência mental) de São Paulo, para atender os portadores de patologias congênitas, sendo a fenilcetonúria primeira patologia a ser triada. Esta atividade foi pioneira na América Latina e já a partir de 1980 incorporou-se a detecção precoce do Hipotireoidismo Congênito na triagem neonatal (Silva, 2002; Ministério da Saúde, 2005).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal, para que um defeito metabólico seja incorporado na triagem, eles devem obedecer aos critérios abaixo:

- não apresentar características clínicas precoces;
- ser um defeito de fácil detecção;

- permitir a realização de um teste de identificação com especificidade e sensibilidade altas (confiável);
- ser um programa economicamente viável;
- ter um programa logístico para acompanhamento dos casos detectados até o diagnóstico final;
- estar associado a uma doença cujos sintomas clínicos possam ser reduzidos ou eliminados através de tratamento;
- ter estabelecido um programa de acompanhamento clínico com disponibilização dos quesitos mínimos necessários ao sucesso do tratamento (SBTN, 2006b).

Hoje, apesar de já estarem disponíveis testes para a detecção precoce de várias outras doenças, o Programa Nacional de Triagem Neonatal no Brasil recomenda apenas as pesquisas do hipotireoidismo congênito, da fenilcetonúria, da anemia falciforme e outras hemoglobinopatias e da fibrose cística em alguns estados (Ministério da Saúde, 2001a). Entretanto, a triagem neonatal pode ser feita também em laboratórios privados, cujos programas podem diagnosticar aproximadamente 30 doenças metabólicas (Souza *et al.*, 2002).

2.2. Triagem Neonatal para hemoglobinopatias

A triagem neonatal para hemoglobinopatias teve início em vários estados na década de 1970. No entanto, somente em 1987, em uma conferência desenvolvida pelo Instituto Nacional de Saúde (NHI) recomendou-se que a triagem neonatal para hemoglobinopatias deveria ser iniciada universalmente. Essa conclusão deu-se após o resultado do estudo clínico randomizado duplo-cego realizado por Gaston *et al.* (1986). Esse mostrou a redução da

mortalidade de crianças com anemia falciforme em crianças tratadas com penicilina profilática. Como a anemia falciforme era a forma mais conhecida de hemoglobinopatias devido a alta morbimortalidade que provocava principalmente na infância, decorrente de sepse bacteriana, crise de seqüestração esplênica e síndrome torácica aguda, esse estudo foi crucial para despertar nos especialistas da área o pensamento de detecção precoce seguida de intervenção, os quais juntos poderiam diminuir esses índices (Shaffer *et al.*, 1996). Vários autores (Lobo *et al.*, 2003; Henthorn *et al.*, 2004; Yao-Hua *et al.*, 1994) ressaltam os benefícios da triagem neonatal para hemoglobinopatias em relação à anemia falciforme. Como demonstrado no estudo de Smith & Kidney, 1993 a detecção precoce favorece o tratamento nos primeiros meses de vida. Neste, o esquema de vacinação contra pneumococo e *Haemophilus influenza*, acompanhado de penicilino terapia profilática, mostrou-se eficiente ao diminuir o número de mortes no período crítico (entre os seis meses e os três anos de idade). Silva *et al.* (1993) alertam para o fato de que ao comparar a idade dos pacientes com o tempo de estabelecimento do seu diagnóstico, nota-se que o este último era feito na maioria nas fases da adolescência ou adulta, e a mortalidade ocorria geralmente antes dos 10 anos. Além disso, outros estudos demonstraram que o benefício da triagem neonatal para anemia falciforme também se estende a indivíduos assintomáticos, melhorando a morbimortalidade relacionada às complicações dessa patologia (Silla, 1999; Shafer *et al.*, 1996).

Os objetivos principais dos programas de triagem neonatal são identificar indivíduos dentro de uma população que possuem patologias graves - as quais poderão ter sua história natural modificada com conseqüente melhora da qualidade de vida dos doentes, após o emprego de medidas de intervenção precoce - e também a identificação dos portadores heterozigotos, que, embora assintomáticos, poderão transmitir seus genes anormais aos descendentes. Para estes últimos é feita uma orientação genética sobre os riscos reprodutivos,

criando a oportunidade de tomadas de decisões conscientes (Lappe *et al.*, 1972; Ramalho *et al.*, 2002; Zago, 2002).

A triagem neonatal para hemoglobinopatias é praticada amplamente nos Estados Unidos e crescentemente na Europa (Serjeant *et al.*, 1986). No Brasil, a triagem neonatal para hemoglobinopatias iniciou-se no estado de São Paulo em 1992, e até 2000 o programa cobriu 78 instituições em 36 municípios triando 281.884 recém-nascidos. O diagnóstico precoce das hemoglobinopatias é simples e de baixo custo. É realizado após o exame laboratorial da amostra colhida por punção no calcanhar do recém-nascido – “teste do pezinho”. Inicialmente a triagem era realizada com sangue colhido do cordão umbilical, mas esta técnica de colheita foi sendo substituída por punção capilar em papel de filtro com a justificativa de se evitar contaminação da amostra com o sangue materno, o que poderia confundir o diagnóstico (Brandelise *et al.*, 2004). Entretanto, há autores que criticam e que se posicionam outros a favor desse tipo de coleta. Os críticos justificam-se apontando a possível contaminação com o sangue da mãe, o que confundiria a interpretação dos resultados. Além da justificativa de vantagens como estabilidade e fácil transporte no que diz respeito ao papel de filtro, e também, o fato de que no sangue do cordão é impossível detectar a fenilcetonúria que exige prévia ingestão láctea (Ducatti *et al.*, 2001; Henthorn, Almeida, Davies, 2004). Os autores que apontam a vantagem na coleta do cordão umbilical, embasam-se no fato de impedir a não realização do teste por falta de interesse dos pais após a alta hospitalar (Marton da Silva, 2003; Daudt *et al.*, 2002; Bandeira *et al.*, 1999). Em estudo realizado no hospital das clínicas de Porto Alegre observou-se que apenas 55% dos recém-nascidos daquele hospital no período da análise, de 18 de março a 30 de outubro de 1999, fizeram coleta para triagem neonatal (Daudt *et al.*, 2002). Entretanto, estudo efetuado no estado de São Paulo comparou as metodologias de coleta de sangue, verificou-se que as amostras colhidas do cordão umbilical

possibilitaram a detecção de hemoglobinas variantes e talassemias, enquanto que, as colhidas em papel de filtro permitiram detectar apenas as hemoglobinas variantes (Siqueira, 2004).

As técnicas utilizadas para a detecção das hemoglobinopatias são a Focalização Isoelétrica (FI) ou Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC). Esta última baseia-se na análise química da amostra em que os elementos presentes são decompostos, em faixas coradas, em diferentes níveis da coluna (Costeira, 2001). As duas técnicas citadas possuem alta especificidade e sensibilidade. Têm demonstrado similaridade quanto ao custo financeiro por teste nos programas de triagem, em que 25.000 ou mais neonatos foram testados. Contudo ainda há limitações na detecção de algumas hemoglobinopatias por estas técnicas devido ao tempo de produção de várias cadeias da hemoglobina (Henthorn, Almeida, Davies, 2004). A vantagem da HPLC é a de ser totalmente automatizada, de fácil interpretação não requisitando muita experiência (Cronin *et al.*, 1998). A confirmação é realizada, geralmente, utilizando técnica de eletroforese de hemoglobina em amostra de sangue total (Souza *et al.*, 2002). Também mostra satisfatória eficiência na análise por técnicas de biologia molecular para a confirmação das amostras com resultados confusos, sendo que esta metodologia deverá ser utilizada quando os resultados forem discordantes entre as metodologias iniciais (Siqueira, 2004). Esse tipo de análise demonstra vantagem de possibilitar o diagnóstico mais rápido quando comparado à eletroforese (Yao-Hua *et al.*, 1994).

2.3. Legislação para a Triagem Neonatal de hemoglobinopatias no Brasil

Em 06 de julho de 2001 editou-se no Brasil a portaria GM/MS no 822, assinada pelo ministro José Serra, a qual instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Ela visa a organização de uma rede de triagem neonatal em todo país, com aumento do número de exames cobertos pelo Sistema Único de Saúde. A meta principal dessa portaria é a prevenção

e a redução da morbimortalidade provocada pelas patologias triadas, as quais sem os devidos cuidados, podem gerar seqüelas irreversíveis. Assim, os objetivos principais dessa são, a saber, ampliação da gama de patologias triadas (Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Anemia Falciforme e outras Hemoglobinopatias e Fibrose Cística), busca da cobertura de 100% dos nascidos vivos e a definição de uma abordagem mais ampla da questão. O que determina que o processo de Triagem Neonatal deva envolver várias etapas como: a realização do exame laboratorial, a busca ativa dos casos suspeitos, a confirmação diagnóstica, o tratamento e o acompanhamento multidisciplinar especializado dos pacientes. (Ministério da Saúde, 2001a; Souza *et al.*, 2002).

A portaria GM/MS n.º 822 dita a implantação do PNTN no Brasil em fases, devido a diferentes níveis de organização das redes assistenciais existentes nos estados e no Distrito federal, da variação percentual de cobertura, dos nascidos vivos, da atual triagem neonatal e da diversidade das características populacionais existentes no país (Ministério da Saúde, 2001a). Assim, o PNTN deverá detectar os casos suspeitos, confirmar diagnóstico, acompanhar e oferecer tratamento dos casos identificados nas respectivas doenças congênitas, isso tudo de acordo com uma das três fases de implantação do programa. A fase I compreende as patologias hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria, a fase II é composta pelas patologias da fase I, doenças falciformes e outras hemoglobinopatias e da fase III, além das patologias da fase II, a fibrose cística (Ministério da Saúde, 2001a). O pagamento da TN pelo Governo Federal ficará vinculado à organização de redes de coleta, diagnóstico e tratamento. Os estados com cobertura inferior a 50% estarão vinculados à fase I do programa, podendo triar hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria; os que possuem cobertura maior que 50% estarão na fase II, realizando também a triagem para hemoglobinopatias; já os que possuem cobertura maior de 70% estarão na fase III. Além das patologias mencionadas acima também poderão triar a fibrose cística (Souza *et al.*, 2002).

O estado do Mato Grosso do Sul habilitou-se inicialmente à fase I do programa e hoje já está habilitado à fase II após a publicação da portaria nº. 856 de 12 de novembro de 2002 no Diário Oficial. Esta permite aos assegurados o pleno direito à triagem, a confirmação diagnóstica, ao acompanhamento dos casos positivos e ao tratamento da fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística, doença falciforme e outras hemoglobinopatias (Ministério da Saúde, 2005). O Serviço público de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) credenciado ao PNTN em Mato grosso do Sul, é a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais – APAE de Campo Grande e os exames laboratoriais são realizados pelo IPD (Laboratório de pesquisa e diagnóstico) da APAE (Ministério da Saúde, 2001).

2.4. Triagem Neonatal para hemoglobinopatias como um problema de saúde pública

Embora seja notório afirmar que a Triagem Neonatal para hemoglobinopatias represente um grande avanço na área da saúde, promovendo inúmeros benefícios advindos da detecção precoce destas patologias, pesquisas nacionais e internacionais vêm apontando falhas nos programas de triagem neonatal. Essas podem comprometer o êxito desses programas, logo, pesquisadores sugerem soluções que poderiam ser implantadas para extinguí-las.

Atualmente o aconselhamento genético é considerado um procedimento por meio do qual indivíduos com riscos de terem filhos com doenças genéticas, ou pais de crianças com doenças genéticas, são devidamente informadas sobre as características hereditárias e etiológicas da patologia; os cuidados a serem tomados em relação à doença; o risco de recorrência em futuros nascimentos dado a característica hereditária que esta se apresenta e as opções existentes relacionadas às escolhas reprodutivas diante da possibilidade de ter uma criança com doença genética (Ramalho, Magna & Paiva e Silva, 2002; Ministério da Saúde,

2005). Para que o processo de aconselhamento genético promova escolhas autônomas é indispensável a formação dos profissionais que atuam junto às famílias, exigindo deles conhecimentos de genética, direitos humanos e psicologia (Sahhar *et al.*, 2005). Em países como Estados Unidos e Austrália o aconselhamento genético é uma profissão independente das demais da área de saúde e exige formação específica. Esta foi criada após inúmeras disputas entre profissionais de medicina, sobretudo da Genética e pertencentes a outras áreas da saúde. Nos Estados Unidos, por exemplo, para que uma pessoa se torne um “aconselhador genético” – título referente ao profissional que pratica o aconselhamento genético - deverá passar por um processo de formação que geralmente corresponde a graduação na área de ciências biológicas ou sociais seguida de mestrado em ciências voltado para o aconselhamento genético pelo período de dois anos, sendo depois submetida a testes para ser habilitada à prática do aconselhamento genético. Na Austrália, os profissionais são capacitados por cursos de graduação em ciências biomédicas ou sociais, seguidos de mestrado ou ainda podem fazer somente a graduação em aconselhamento genético (Souza, 2006). Embora exista todo este pré-requisito para ser um profissional conselheiro nestes países, Cunningham (2001) Farrel *et al.* (2001), relatam problemas com a qualidade do aconselhamento nos Estados Unidos. Eles mostram a necessidade de aconselhamentos individuais e a ampla variação a respeito das características de aconselhamento, apontando diferenças significativas entre os aconselhamentos de acordo com o profissional conselheiro, evidenciando melhores práticas por enfermeiros e médicos subespecialistas do que por médicos de cuidados primários. Markel, 1992 também alude a problemas no Aconselhamento Genético em relação ao conhecimento médico sobre a hemoglobinopatia S. Em estudo realizado em 1992, entre 160 médicos norte-americanos, constatou-se que 14% deles acreditavam que o traço falciforme é uma doença contagiosa, 20% pensavam que é muito difícil diferenciar o traço da anemia falciforme, e 50% não sabiam que a anemia falciforme

pode ser confundida com outras síndromes falciformes, como a hemoglobinopatia SC e a S/ β -talassemia.

No Brasil não existe uma profissão específica voltada à prática do aconselhamento genético e muito menos um profissional exclusivo para este tipo de atendimento. Esta atividade é atribuída aos profissionais de Medicina, sendo considerados os mais habilitados os que possuem título de especialistas em Genética Clínica (Brunoni, 2002; Ramalho *et al.*, 2002)³. Assim, nos Programas de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias a consulta médica ocupa lugar de destaque, sendo o aconselhamento considerado o ato fundamental e dessa consulta resultará o diagnóstico, a determinação do prognóstico clínico e reprodutivo em pacientes ou famílias com doenças de etiologia genética ou susceptibilidade geneticamente determinada. Esse fato por si só impõe grande responsabilidade ao médico.

“O profissional que fornece o aconselhamento genético deve estar capacitado a esclarecer todas as dúvidas dos seus clientes, tanto àquelas referentes aos riscos de ocorrência ou de recorrência do problema, quanto àquelas que dizem respeito ao diagnóstico, tratamento disponível e a sua eficiência, possíveis complicações clínicas, possibilidade de diagnóstico pré-natal, grau de sofrimento físico, mental e social imposto pela doença, custo do tratamento e locais que o oferecem, etc.” (Ramalho & Paiva e Silva, 2003).

Nos Programas de Triagem Neonatal são detectadas taxas altas de heterozigotos, isso provoca elevados custos de seguimento com efeitos do aconselhamento genético ainda não bem estabelecidos (Bruist & Tuerck, 1992). A realidade mostra que o número de geneticistas treinados para a prática do aconselhamento é ainda bastante restrito, sendo a informação genética repassada por outros profissionais de saúde, também sem treino específico para ele

³ A portaria MS 822/01 regulamenta que “Após a confirmação diagnóstica, conforme descrito nos protocolos e diretrizes terapêuticas para tratamento das doenças, todos os pacientes triados no PNTN deverão ser prontamente atendidos por uma equipe multidisciplinar do Serviço de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas [...] Deverá ser composto por uma equipe multidisciplinar mínima que contenha: 01 (um) médico pediatra; 01 (um) médico endocrinologista ou endocrinologista pediátrico; 01 (um) nutricionista; 01 (um) psicólogo; 01 (um) assistente social [...] Um dos profissionais da equipe, preferencialmente um profissional médico, deverá ter recebido uma capacitação técnica em Aconselhamento Genético específico para Triagem Neonatal em um serviço reconhecido de Genética Médica”.

(Ramalho & Paiva e Silva, 2003; Davis, 2001). Além do pequeno número de geneticistas clínicos, as unidades de aconselhamento genético no serviço de saúde existentes no Brasil é muito reduzido (Brunoni, 2002; Ministério da Saúde, 2005). Até o final de 2004, existiam no Brasil, 156 geneticistas concentrados em regiões específicas como Sudeste e Sul (Horovitz *et al.*, 2005). A demanda é maior do que a oferta disponível e para que o Sistema Único de Saúde (SUS) conseguisse atender a todos os beneficiários, seriam necessários pelo menos 1000 geneticistas (Brunoni, 2002). Brunoni ressalta: “O que temos é de boa qualidade, mas insuficiente. O número desses serviços pode ser aumentado mediante a adoção de algumas medidas facilmente implementadas”.

“[...] todo programa que se proponha a triá-las em escala nacional deve contar com a infra-estrutura necessária não apenas para confirmar o diagnóstico laboratorial dos recém-nascidos triados, como também para fornecer o tratamento completo para um grande número de pacientes e o aconselhamento genético especializado para um grande número de famílias. Infelizmente, essa infra-estrutura ainda não existe de forma homogênea em todo o território nacional e dificilmente será alcançada em curto prazo. Nesse sentido, a informação e o treinamento dos profissionais que já atuam nos postos de saúde e hospitais públicos parecem ser a estratégia mais adequada no momento” (Ramalho & Paiva e Silva, 2003).

Em paralelo ao número reduzido de profissionais surgem outros problemas em torno do Aconselhamento Genético, os quais também podem comprometer o sucesso dos Programas de Triagem Neonatal brasileiros. Em um levantamento realizado por Ramalho e colaboradores em 1993, entre 59 geneticistas e 55 hematologistas brasileiros, revelou que 29% e 9% deles, respectivamente, conheciam a anemia falciforme somente a partir de dados da literatura. Entretanto 5% dos geneticistas e 59% dos hematologistas entrevistados eram favoráveis ao diagnóstico pré-natal e ao abortamento "terapêutico" como forma de prevenção da anemia falciforme mesmo sem total conhecimento do assunto (Ramalho *et al.*, 2002). “[...] é importante verificar se o aconselhamento genético em muitos serviços, não ficará, na

prática, sob a responsabilidade de profissionais sem habilitação. Esse fato poderá comprometer, já em curto prazo, o sucesso do programa” (Ramalho & Paiva e Silva, 2003).

Outro fator importante apontado no que tange ao Aconselhamento genético é a falta de compreensão dos pais sobre a informação recebida. Ramalho *et al.* (2002) relatam um problema que acometeu a população norte americana no fim da década de 60 nos programas de prevenção da anemia falciforme. Houve uma confusão entre traço falciforme e anemia falciforme, gerada principalmente pelo despreparo dos legisladores, dos orientadores genéticos e, sobretudo, da imprensa acarretando sérias conseqüências aos portadores do traço falciforme: exclusão dos heterozigotos AS pelas companhias de seguro, fator de exclusão para contratação de trabalhadores em algumas empresas, exclusão de ingresso na Academia da Força Aérea dos Estados Unidos – ocorrida até o ano de 1981. Nesse sentido, em 1997 os mesmos autores realizaram uma avaliação no município de Campinas, SP verificando que, até mesmo entre indivíduos com o traço falciforme orientados por uma equipe multidisciplinar de aconselhamento genético, composta por médicos geneticistas e hematologistas, psicólogo e assistentes sociais, os riscos da orientação genética, ainda que pequenos, não eram inexistentes. Nessa avaliação foram também evidenciadas algumas distorções envolvendo o portador do Traço falciforme: discriminação estigmatização, rotulação e perda da auto-estima, o que reforça a necessidade de se ter mais atenção dos profissionais conselheiros sobre esses aspectos nos Programas de Triagem Neonatal brasileiros. “Embora nossa população apresente carência em muitas áreas da saúde pública, cursos de formação de pessoal e metodologias de fácil reprodutibilidade auxiliariam a diminuir o desconhecimento e a falta de diagnóstico adequado destas alterações genéticas” (Leoneli *et al.*, 2000). Nessa premissa, também existem outros relatos que apontam a incompreensão sobre o que é realmente o “teste do pezinho” e as patologias triadas por este, resultam em grandes transtornos aos familiares de crianças que recebem a notícia da alteração do exame. Outro aspecto é a desinformação das mães e até de

médicos sobre o exame e a sua importância. “Existem pessoas que acreditam ser o Teste do pezinho o “carimbo” do pé do bebê, a impressão plantar” (Marton da Silva & Lacerda, 2003). Ramalho & Paiva e Silva (2003) relatam a aflição dos pais de recém-nascidos AS, quando recebem a carta do Serviço de Triagem Neonatal comunicando que a criança é portadora do "traço falciforme". A falta de compreensão faz com que eles de início entendam que a criança é portadora de deficiência mental ou de outra alteração clínica importante e somente ficam tranquilos após receber esclarecimentos a respeito do significado benigno do traço falciforme em uma consulta médica.

“A ansiedade gerada por um resultado alterado (na maioria das vezes falsamente alterado) é uma complicação que deve ser levada em consideração quando da implantação e/ou análise de um programa de TN (Ashton-Prolla *et al.*, 2001). Este tipo de dano psicológico poderia ser diminuído pela informação: todos os pais deveriam ser informados, antes da coleta da TN, sobre as doenças que estão sendo pesquisadas, sobre a chance de ocorrência de falsos-negativos e falsos-positivos, e sobre a eventual necessidade de coleta de amostra de sangue do recém-nascido (Souza *et al.*, 2002).

Quanto ao diagnóstico das hemoglobinopatias, vários autores relatam problemas na detecção da Talassemia (Laird *et al.*, 1996; Ramalho *et al.*, 2002; Prudêncio, 2000; Backes, 2005; Adjaye *et al.*, 1989; Leoneli, 2000). Segundo eles, as técnicas frequentemente utilizadas nos Programas de Triagem Neonatal -Eletroforese de hemoglobina, Focalização Isoelétrica e HPLC - não identificam portadores da Talassemia beta, a qual só pode ser detectada por procedimentos de Biologia Molecular. Isso se torna um grande problema, principalmente devido ao alto grau de mistura racial da nossa população, com elevadas frequências de talassêmicos homozigotos com considerada gravidade clínica nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. Backes (2005) sugere que novas metodologias devam ser introduzidas no PNTN a fim de contemplar o diagnóstico de talassemias no País e, em especial, no Sul e Sudeste. Ramalho *et al.* (2002) apontam uma outra solução: investigação rotineira do traço de

talassemia beta (heterozigose AT) nas gestantes em seguimento pré-natal. A razão disso deve-se ao fato de que para o nascimento de uma criança homozigota, sua mãe tem que ser pelo menos heterozigota, e se assim for, poderão ser feitos testes com o pai e ainda técnicas mais sensíveis como à biologia molecular após o nascimento da criança. Em relação ao diagnóstico, também vale a pena inferir que embora seja interessante a solicitação de exames para detecção de hemoglobinopatias aos pais dos recém-nascidos detectados pelos Programas de Triagem neonatal do ponto de vista preventivo, assuntos de paternidade podem emergir e ser um problema a ser contornado pelos funcionários desses programas. Neale *et al.* (2002) sugerem que a taxa da não paternidade poderá ser alta, em torno de 10%. Esta deve-se em parte por mutações espontâneas, embora isto raramente aconteça, como demonstram Almeida, Henthorn & Davies (2001) após testar 250. 000 bebês em programas na região nordeste de Londres, encontrando somente 2 mutações espontânea.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a eficiência do programa de triagem neonatal para hemoglobinopatias no município de Dourados.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar a prevalência das hemoglobinopatias detectadas pelo teste de triagem neonatal nos últimos cinco anos em Dourados, e relacioná-la com a origem racial;
- Avaliar a cobertura do programa no município de Dourados;
- Averigüar como os casos positivos de hemoglobinopatias detectados pelo PNTN estão sendo acompanhados;
- Analisar a compreensão das famílias perante as informações recebidas dos profissionais do PNTN;
- Da mesma forma, avaliar a compreensão das famílias em relação ao aconselhamento genético;

4. MATERIAS E MÉTODOS

4.1. Tipo de estudo

O projeto de pesquisa consistiu em um estudo descritivo do tipo prospectivo - análise crítica do PNTN para hemoglobinopatias e retrospectivo - determinação da prevalência e distribuição étnica das hemoglobinopatias detectadas pelo PNTN.

4.2. Encaminhamento

Inicialmente encaminhou-se o projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário da Grande Dourados para avaliação e só após o aceite do comitê deu-se início a pesquisa.

4.3. Local da pesquisa

A pesquisa foi realizada no município de Dourados, localizado na região Sul do estado do Mato Grosso do Sul, cuja população de 176.693 habitantes. Para a análise quantitativa retrospectiva, os dados foram obtidos na instituição responsável pela realização das análises laboratoriais das amostras de sangue colhidas pelo PNTN: Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnósticos da APAE (IPED) de Campo Grande.

No que concerne à análise quantitativa prospectiva, a pesquisa foi realizada nas residências dos pais ou responsáveis pelos recém-nascidos cujo teste de triagem neonatal detectou positividade para hemoglobinopatias no período de 2001 a 2005. Isso se fez logo após a localização dos nomes, endereços e telefones junto aos postos públicos de coleta do Teste de triagem neonatal do município de Dourados.

4.4. Caracterização da amostra

Para o estudo quantitativo retrospectivo, a amostra foi composta por dados secundários (resultados dos exames de triagem neonatal para hemoglobinopatias) de todos os recém-nascidos que realizaram o teste do pezinho no município de Dourados, pela rede pública no período de 2001 a 2006.

No que tange ao estudo prospectivo, a amostra foi selecionada por sorteio e composta por 32 pais ou responsáveis pelos recém-nascidos cujo teste de triagem neonatal detectou positividade para hemoglobinopatias no mesmo período. O número da amostra foi previamente calculado através do programa Epi Info versão 3.3.2, utilizando uma população total de 242 recém nascidos com testes positivos para hemoglobinopatias no período em questão, com margem de erro de 2% e nível de significância de 99%.

4.5. Critérios de inclusão e exclusão

Foram inclusos todos os pais ou responsáveis dentro dos selecionados, que concordaram em participar da pesquisa respondendo o questionário e excluídos os que não concordaram, os não encontrados e a população indígena.

4.6. Procedimentos para coleta de dados

Estudo retrospectivo: foram visitados os postos da rede pública que realizam coleta para os testes de triagem neonatal em Dourados e após autorização dos responsáveis, os dados copiados dos livros de registro tipo ATA que armazenam resultados dos testes de triagem neonatal. Verificou-se o tipo de hemoglobinopatia foi verificado junto ao Instituto de Pesquisa, Ensino e diagnósticos da APAE (IPED) de Campo Grande, o qual realiza a determinação das mesmas através da técnica de HPLC em amostras colhidas por punção do

calcanhar em papel de filtro e a origem racial do recém-nascido foi observada durante a aplicação do questionário elaborado para o estudo prospectivo.

Estudo prospectivo: para a análise crítica do PNTN, os endereços e/ou telefones das famílias com exames positivos para hemoglobinopatias foram copiados dos livros de registros tipo ATA existentes nos postos de coleta da rede pública. A seguir, as famílias foram contactadas por telefone ou pessoalmente (para as que não possuíam telefone) e instruídas sobre o cunho da pesquisa e convidadas a participar da mesma através de agendamento para a visita domiciliar. Na residência, forneceu-se amplo esclarecimento verbal aos pais ou responsáveis pelo recém-nascido explicando os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa, seguido da obtenção da assinatura do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” e aplicação do questionário (modelos em anexo). Como não foi encontrado nenhum questionário em artigos anteriores que pudessem servir de modelo para esta pesquisa, elaborou-se um questionário novo, entretanto antes da aplicação do mesmo houve validação através de um pré-teste, sendo 05 (cinco) famílias selecionadas aleatoriamente dentro daquelas que concordaram em participar da pesquisa. Fez-se isso a fim de reformular as questões que não ficaram bem claras ou ainda acrescentar novas questões.

4.7. Análise dos dados

Após cumprirmos essas etapas, todos os dados foram tabulados e expressos por meio de ferramentas estatísticas através do programa Excel 7.0 (Microsoft) e para cálculo da cobertura do programa utilizou-se a fórmula: $\text{cobertura} = \frac{\text{número de rastreados} \times 100}{\text{número de nascidos vivos}}$ (Pereira, 2003), sendo o número de recém-nascidos informado pelo Sistema de informações sobre nascidos vivos (SINASC) disponível em: http://www.saude.ms.gov.br/index.php?templat=list&voltar=home&id_comp=547. As análises estatísticas dos dados basearam-se em cálculos de prevalência das variáveis

quantitativas e em algumas realizou-se a comparação de prevalências pelo teste do qui-quadrado (χ^2), considerando-se 5% como nível de significância.

4.8. Análise crítica de risco e benefício

O projeto desenvolvido não trouxe nenhum risco aos sujeitos da pesquisa, uma vez que eles somente responderam a um questionário, o qual não possui perguntas que possam constranger ou ferir a integridade dos participantes. Além disso, os resultados de seus testes somente foram copiados para verificação da incidência das hemoglobinopatias, sendo que nenhum nome foi e nem jamais será divulgado, conforme assinalado no “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, assegurando assim o compromisso do pesquisador quanto ao sigilo dos dados confidenciais envolvidos na pesquisa, bem como absoluta privacidade do pesquisador.

Os benefícios propostos são designados à comunidade científica pelo acréscimo de conhecimentos novos sobre o assunto e também à comunidade em geral, uma vez que este pretende contribuir para a reflexão e análise sobre a importância e eficácia de um programa regulamentado, normatizado por lei e de direito de toda a população.

4.9. Explicitação de acordo com a propriedade das informações geradas e declaração dos resultados da pesquisa

Não existe nenhum acordo prévio restritivo com qualquer entidade ou pessoa quanto a divulgação pública das informações geradas. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos independentemente de resultarem favoráveis ou não.

5. RESULTADOS

5.1. Análise quantitativa de prevalência das hemoglobinopatias na população investigada

Tabela 3: Cobertura do Programa Nacional de Triagem Neonatal no município de Dourados – MS em relação ao número de nascidos vivos, durante o período de janeiro de 2001 a dezembro de 2005.

ANO	POPULAÇÃO TRIADA	NASCIDOS VIVOS	COBERTURA (%)
2001	2.466	3.614	68,2
2002	2.622	3.282	79,9
2003	2.793	3.560	78,5
2004	3.025	3.700	81,8
2005	2.929	3.573	82,0
TOTAL	13.835	17.729	81,4

Tabela 4: Prevalência das hemoglobinopatias detectadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal no município de Dourados – MS, durante o período de janeiro de 2001 a dezembro de 2005.

ANO	POPULAÇÃO TRIADA	Hb AS		Hb AC		Hb AD	
		n	%	n	%	n	%
2001	2.466	27	1,09	6	0,24	1	0,04
2002	2.622	28	1,06	10	0,38	0	0
2003	2.793	41	1,47	7	0,25	0	0
2004	3.025	49	1,62	16	0,52	0	0
2005	2.929	45	1,53	12	0,4	0	0
TOTAL	13.835	190	1,37	51	0,37	1	0,007

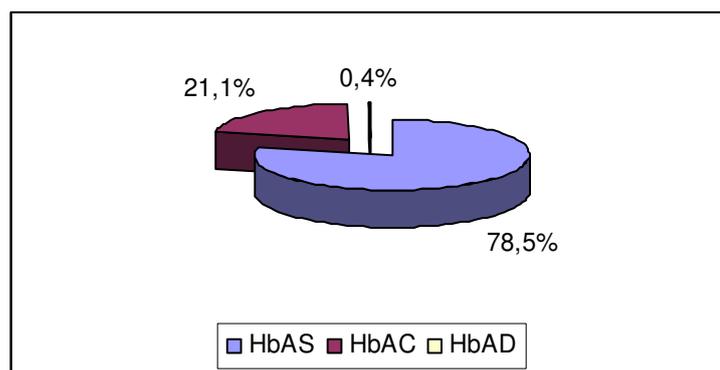


Figura 3: Distribuição das prevalências (%) das hemoglobinopatias triadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal no período de 2001 a 2005 no município de Dourados – MS.

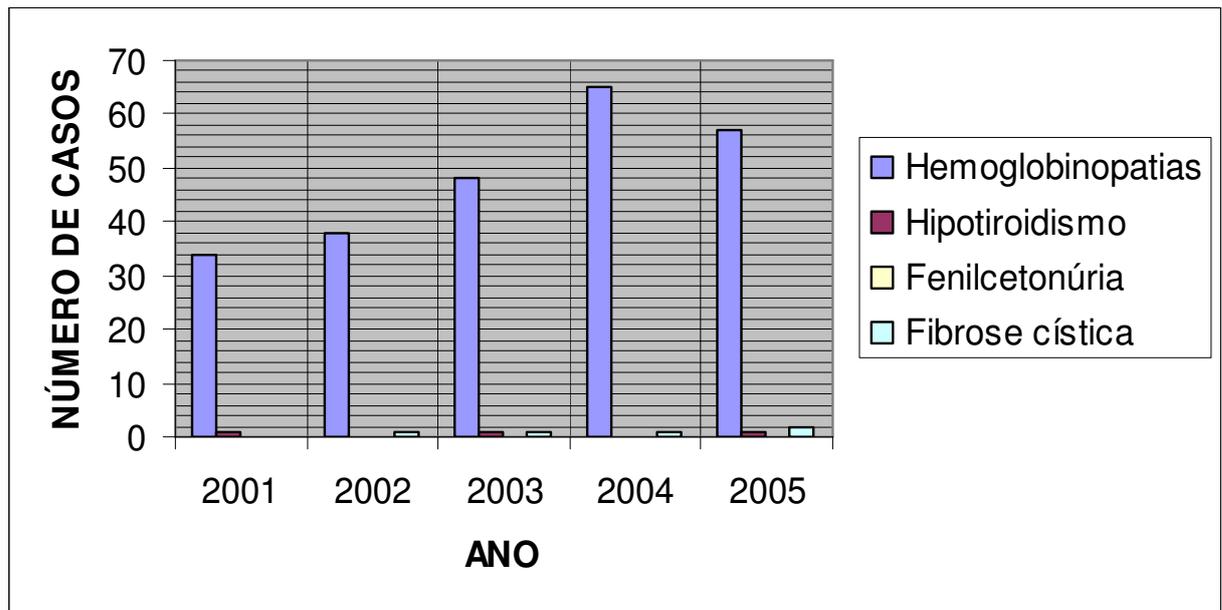


Figura 4: Prevalência das patologias detectadas pelo Programa de Triagem Neonatal no período de 2001 a 2005 no município de Dourados – MS.

5.2. Análise do questionário

Todas as 32 crianças cujas famílias foram selecionadas para a aplicação dos questionários pertenciam ao genótipo AS (traço falciforme). Na tabela 5 está expressa a classificação raça/cor destas crianças de acordo com o modelo do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). A avaliação desta variável foi realizada de forma subjetiva, considerando cor da pele e características faciais e do cabelo (Daudt, 2002; Araujo *et al.*, 2004).

Tabela 5: Distribuição racial das crianças cujas famílias foram selecionadas para aplicação do questionário e de seus antecedentes.

RAÇA NEONATOS			RAÇA ANTECEDENTES		
	n	%		n	%
NEGRO	7	21,9	NEGRO	26	81,2
BRANCO	18	56,3	BRANCO	6	18,8
AMARELO	0	0	OUTROS	0	0
PARDO	7	21,9			
INDÍGENA	0	0			
TOTAL	32			32	

Tabela 6: Prevalência das famílias avisadas para recoleta.

	AVISADOS PARA RECOLETA		RECOLETA	
	n	%	n	%
Sim	20	62,5	20	62,5
Não	12	37,5	12	37,5
TOTAL	32	100,0	32	100,0

Tabela 7: Freqüência de encaminhamento médico e procura pelo médico.

ENCAMINHAMENTO MÉDICO		n	%
SIM		29	90,6
	Procurou o médico	27	84,4
	Não procurou o médico	02	6,2
NÃO		03	9,4
	Procurou o médico	02	6,3
	Não procurou o médico	01	3,1

Tabela 8: Relatos sobre a compreensão e a respeito do comunicado do resultado do teste de triagem neonatal.

RELATOS SOBRE O COMUNICADO	n	%
Não se assustaram. Entenderam que tinha uma alteração no teste, que não era grave e que tinham de fazer recoleta.	16	50,0
Ficaram assustados e acharam que a criança tinha uma doença grave (Síndrome de Down, Leucemia, etc.) e que poderia vir a óbito.	15	46,9
Entendeu que estava tudo normal	1	3,1
TOTAL	32	100,0

Tabela 9: Solicitação de exame para detecção de hemoglobinopatias dos pais ou de algum outro membro da família.

SOLICITADO EXAME PAIS/ FAMÍLIA	n	%
Sim	29	93,5%
Não	2	6,5%
TOTAL	31	100,0%

Tabela 10: Indivíduos que foram solicitados para realizar o exame de detecção de hemoglobinopatias.

EXAMES SOLICITADOS	n	%
Mãe	4	13,8%
Pai e mãe	25	86,2%
TOTAL	29	100,0%

Tabela 11: Frequência dos indivíduos que realizaram o exame para detecção de hemoglobinopatias entre os solicitados.

EXAME SOLICITADO	EXAME SOLICITADO		FEZ EXAME	
	n	%	n	%
Mãe	29	90,6	27	93,1
Pai	25	78,1	18	72,0
TOTAL	54		45	

$p=0,031$; $\chi^2=4,63$

Tabela 12: Resultados dos exames de detecção de hemoglobinopatias dos pais.

	RESULTADOS DOS EXAMES			
	HbAS		Negativo	
	n	%	n	%
Mãe	14	51,8	13	48,1
Pai	9	50,0	9	50,0
TOTAL	23		22	

$p=0,855$; $\chi^2=0,03$

O resultado da compreensão sobre o aconselhamento genético oferecido pelo Programa de Triagem Neonatal às famílias com crianças portadoras de traço falciforme (genótipo AS) foi avaliado através da resposta da questão número 10 do questionário, que é uma pergunta aberta e também pelas questões 11, 12 e 13 que são questões fechadas, as quais foram aplicadas somente aos 29 participantes que receberam informações médicas. A questão aberta é: O que você entendeu quando o médico lhe explicou sobre a alteração do exame? Durante o período que o participante respondia, verificou-se que ele falava sobre todos os itens de uma das definições correntemente aceitas de Aconselhamento Genético (AG) adotada pela Sociedade Americana de Genética Humana (Epstein, 1975). Segundo esta, aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com problemas humanos associados com a ocorrência, ou risco de ocorrência, de uma doença genética em uma família,

envolvendo a participação de uma ou mais pessoas treinadas para ajudar o indivíduo ou sua família a:

- 1) compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, provável curso da doença e as condutas disponíveis;
- 2) apreciar o modo como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência para parentes específicos;
- 3) entender as alternativas para lidar com o risco de recorrência;
- 4) escolher o curso de ação que pareça apropriado em virtude do seu risco, objetivos familiares, padrões éticos e religiosos, atuando de acordo com essa decisão;
- 5) ajustar-se, da melhor maneira possível, à situação imposta pela ocorrência do distúrbio na família, bem como à perspectiva de recorrência do mesmo.

Quando a resposta do mesmo não se referia a algum destes itens, faziam-se novas perguntas como: O que causou esta alteração? Existe alguma diferença entre o modo de vida que seu filho (a) levará quando comparado a outras crianças que não tem esta alteração, se sim, qual? A criança deverá tomar alguma conduta diferente das outras crianças no decorrer da vida? As respostas foram classificadas em compreensão satisfatória e compreensão insatisfatória (tabela 13), após verificar se estas se enquadravam ou não nos requisitos contidos na definição de Aconselhamento Genético (AG) adotada pela Sociedade Americana de Genética Humana (Epstein, 1975).

Tabela 13: Análise da compreensão dos participantes em relação ao aconselhamento genético recebido.

COMPREENSÃO SOBRE O ACONSELHAMENTO GENÉTICO		
	n	%
Satisfatória	16	55,2
Insatisfatória	13	44,8
TOTAL	29	100,0

As questões fechadas também analisaram a compreensão do participante em relação ao aconselhamento genético, além disso, tiveram o intuito específico de investigar o risco de recorrência para parentes específicos (item 2 do conceito de aconselhamento mencionado acima). São elas: Questão 11 - De acordo com a explicação médica você acha que há risco do casal de ter outros filhos com o mesmo resultado para este exame? Questão 12 - De acordo com a explicação médica você acha que há risco do bebê, quando adulto ter filhos com a mesma alteração? Questão 13 - De acordo com a explicação médica você acha que o bebê, quando adulto, poderá ter filhos doentes se ele se casar com uma pessoa com a mesma alteração? As respostas foram quantificadas por medida de análise da frequência de resultados afirmativos, negativos e não soube responder (tabela 14) e classificadas como compreensão satisfatória quando acertaram a resposta e insatisfatória para respostas erradas ou ausência de respostas para as três questões (tabela 15). É interessante colocar que uma mãe respondeu “não” para a questão 12, justificando que seus outros 2 filhos não apresentam a alteração.

Tabela 14: Análise da compreensão dos participantes em relação ao risco de recorrência para parentes específicos (risco de outros filhos com a mesma alteração, risco de netos com a mesma alteração e risco de netos doentes).

	OUTROS FILHOS		NETOS MESMA ALTERAÇÃO		NETOS DOENTES	
	n	%	n	%	n	%
Sim	22	75,9%	19	65,6 %	24	82,8%
Não	02	6,9%	05	17,2%	0	0,0%
Não sabe	05	17,2%	05	17,2%	05	17,2%
TOTAL	29	100,0%	29	100,0%	31	100,0%

Tabela 15: Análise da compreensão dos participantes em relação ao risco de recorrência para parentes específicos.

COMPREENSÃO SOBRE RISCO DE RECORRÊNCIA		
	n	%
Satisfatória	17	58,6
Insatisfatória	12	41,4
TOTAL	29	100,0

Ainda a respeito da compreensão ao aconselhamento genético recebido, fez-se uma análise final da frequência de participantes que obtiveram compreensão satisfatória e insatisfatória em ambas as questões abertas e fechadas (tabela 16) e também um cruzamento das variáveis grau de escolaridade e compreensão do aconselhamento genético (tabela 17).

Tabela 16: Análise final da compreensão dos participantes em relação ao aconselhamento genético recebido.

ANÁLISE FINAL ACONSELHAMENTO GENÉTICO		
	n	%
Satisfatória	14	48,3
Insatisfatória	15	51,7
TOTAL	29	100,0

Tabela 17: Análise do grau de escolaridade x compreensão ao aconselhamento genético.

ESCOLARIDADE	C. SATISFATÓRIA		C. INSATISFATÓRIA	
	n	%	n	%
Analfabeto	0	0,0	13	86,7
E. fundamental	11	78,6	2	13,3
E. médio	3	21,4	0	0,0
E. superior	0	0,0	0	0,0
Pós- graduação	0	0,0	0	0,0
TOTAL	14	100,0	15	100,0

$p = 0,000159$; $\chi^2 = 18,63$

As questões 14, 15 e 16 não foram analisadas, uma vez que eram direcionadas para famílias com bebês homocigotos e a casais com genótipo de heterocigose.

6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

As altas prevalências de hemoglobinopatias por si só já justificariam a elaboração de uma portaria que as incluíssem nos programas de triagem neonatal, contudo, outros fatos importantes devem ser levados em consideração para tal atitude. Somados as características de transmissão genética, de impossibilidade de cura, com resultados benéficos demonstrados pela detecção e tratamento precoce, torna-se indiscutível a importância da triagem neonatal destas patologias. Neste estudo evidenciou-se, logo de início, a alta prevalência das hemoglobinopatias quando comparada às outras patologias triadas pelo PNTN. Dos 13.835 testes de triagem neonatal feitos no município de Dourados, durante o período de 2001 a 2005, verificou-se 242 (1,75%) casos de hemoglobinopatias (tabela 4). As outras patologias triadas revelaram prevalências de 5 ocorrências (hipotireoidismo), 5 ocorrências (fibrose cística) e nenhuma ocorrência para fenilcetonúria (figura 4). Este resultado condiz com o alerta de Ramalho *et al.* (2002) a respeito da Triagem Neonatal para hemoglobinopatias:

“[...] tal portaria também corrigiu uma antiga distorção, ao adequar à triagem neonatal de distúrbios metabólicos às características étnicas da população brasileira. De fato, só a anemia falciforme, por exemplo, tem uma incidência entre recém-nascidos brasileiros cerca de dez a trinta vezes maior que a da fenilcetonúria, que, juntamente com o hipotireoidismo congênito, era tradicionalmente associada ao "teste do pezinho".

Como a presença das hemoglobinopatias na população está diretamente relacionada com as origens raciais - prevalências maiores das hemoglobinopatias S e C são observadas em descendentes de negros africanos e de talassemia em descendentes de italianos (Zago, 1986; Leoneli *et al.*, 2000; Naoum, 1984; Ramalho, 1986; Salzano & Tondo, 1983; Naoum *et al.*, 1987) e a população brasileira é caracterizada por uma mistura de raças, para a análise da

prevalência na população estudada, em primeiro instante resgatamos um pouco do povoamento do Brasil e em especial do município de Dourados, objeto do nosso estudo.

A colonização das diversas regiões brasileiras está diretamente ligada ao fator “migração”, que nos séculos XIX e XX contribuiu para colonização das mesmas gerando uma população altamente miscigenada. A miscigenação branco negra ocorreu principalmente nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e na região litorânea do Nordeste. No Nordeste, extremo Norte, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Goiás predominou a mistura do branco com o índio, enquanto que no Sul do país houve predominância do branco (Alvarez Filho *et al.*, 1995; Naoum, 1984). Segundo informações recentes do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o município de Dourados, localizado na região Sul do estado do Mato Grosso do Sul, possui uma população de 176.693 habitantes e é considerada a segunda maior cidade do estado, perdendo somente para a capital Campo Grande. O povoamento do município deu-se com a trajetória de várias correntes migratórias oriundas de outros estados, destacando-se a migração gaúcha a partir do final do século XIX.

“A partir do ano de 1893 nova e significativa corrente migratória dirigiu-se para o estado do Mato Grosso do sul. Foram os rio-grandenses fugitivos, em sua maior parte, das conseqüências da Revolução Federalista, corrida no rio Grande do sul entre os anos de 1893 e 1895. Em vários municípios eram organizadas comitivas... Fixavam-se assim próximo a Ponta Porã ou Dourados ou seguiam adiante, até Miranda, Aquidauana, Campo Grande, encontrando em território mato-grossense, clima e paisagens semelhantes às do Rio Grande [...]” (Gressler & Swensson, 1988).

A composição do município é elucidada por levantamentos dos censos demográficos. Em 1980 este revelava que a população era constituída por 65.170 pessoas originárias do próprio estado e 40.213 vindas de outros estados da federação, sendo os estados mais representativos, em termos populacionais São Paulo, com 16.558; Paraná, com 4.332; Rio Grande do Sul, com 4.064; Minas Gerais, com 3.416; Pernambuco, com 2.570; Ceará, com

2.2364; Bahia, com 2.160; Alagoas, com 1.447, e dos demais estados o número é inferior a 1.000 pessoas. Entre os estrangeiros que migraram para Dourados, destacam-se os países: Japão, com 361; Portugal, com 83, Paraguai, com 77, etc. (Gressler & Swensson, 1988).

Das 242 ocorrências de hemoglobinopatias detectadas, a HbAS demonstrou prevalência ao longo dos cinco anos de 1,37%, a HbAC de 0,37 e a HbAD de 0,007 (tabela 4). Em relação ao total, observou-se um predomínio significativo da HbAS (78,5%), seguida da HbAC (21,1%) e da HbAD (0,4%) HbS 70% (figura 3). Este fato condiz com o relato de Angastinonis et al., 1995: [...] as desordens da hemoglobina S equivalem a aproximadamente 70% das hemoglobinopatias existentes em todo mundo. Em razão de não existirem estudos de prevalência de hemoglobinopatias em outras cidades do estado do Mato Grosso do Sul, a comparação da prevalência encontrada foi feita somente com outras localidades do Brasil. O genótipo mais prevalente encontrado – HbAS, apresentou prevalência menor do que os relatados na maioria de outros estudos recentes. Brandelise *et al.* (2004) em estudo realizado no estado de São Paulo no período de 1992 a 2000, encontraram prevalência de 2,0% de HbAS; Lobo *et al.* (2003) encontraram prevalência de 3,96% de HbAS no Rio de Janeiro no período de 2000 a 2001; Araújo *et al.* (2004) no Rio Grande do Norte em 2001 encontraram 1,5% de HbAS; Ducatti *et al.* (2001) 3,72 de HbAS em São José do Rio Preto (interior de São Paulo) entre os anos de 1997 e 1998; Pultrini *et al.* (2004): 2,35% de HbAS na região Oeste de São Paulo. Somente demonstrou prevalências menores do que o trabalho Sommer *et al.* (2006): 1,14% no Rio Grande do Sul. Quanto ao segundo maior genótipo prevalente encontrado – o HbAC, a prevalência deste estudo demonstrou ser inferior a quase todos estudos relatados acima, com exceção de Sommer *et al.* (2006) que foi de 0,19% e de Araújo *et al.* (2004): 0,31%. Já em relação a HbAD, esta se mostrou inferior a todos eles. Assim, conclui-se que as diferenças encontradas em relação a prevalência de hemoglobinopatias nas

diferentes regiões apontadas acima, refletem a diversidade de origens raciais e os variados graus de miscigenação presentes no Brasil.

É interessante ressaltar a ausência de homozigose bem como de talassemia durante o período da análise. Este último não é surpreendente, sendo encontrado também em outros trabalhos (Laird *et al.*, 1996; Ramalho *et al.*, 2002; Prudêncio *et al.*, 2000; Backes *et al.*, 2005; Adjaye *et al.*, 1989; Leoneli, 2000). Como pode-se verificar anteriormente, a população de Dourados foi colonizada por diversas raças e sofreu durante este processo intensa influência das migrações gauchas, e como o estado do Rio Grande do Sul foi colonizado principalmente por italianos, esperava-se que houvesse casos de talassemia no município. Uma provável explicação para o resultado encontrado, pode ser a mesma elucidada pelos autores anteriormente citados - o fato que as técnicas utilizadas nos Programas de Triagem Neonatal (Eletroforese de hemoglobina, Focalização Isoelétrica e HPLC) não identificam portadores da Talassemia beta, os quais só podem ser detectados por procedimentos de Biologia Molecular. Em razão disso, sugerimos novas pesquisas na população com emprego de outras técnicas laboratoriais para esclarecer o ocorrido. Já a ausência de indivíduos com genótipo de homozigose, pode ser considerado um ponto positivo do programa, uma vez que sua meta é diminuir a morbimortalidade provocada por estas patologias.

Embasando-se nos relatos de Pantaleão *et al.* (1993) & Salzano *et al.* (1968) que alertam sobre a utilização com cautela da classificação por cor da pele e outras características como única mensuração de raça, justificando-se pela miscigenação significativa e progressiva da população brasileira, verificamos neste estudo além da raça, também a origem racial dos mesmos. Através do questionário aplicado as 32 famílias cujas crianças possuíam genótipo AS, constatou-se que a maioria destes 18 (56,3%) eram brancos, entretanto 26 (81,2%) possuíam antecedentes negros (tabela 5). Este resultado confirma os relatos presentes na

literatura sobre a influência da raça negra na dispersão da hemoglobinopatia S (França & Nunes, 2000, Naoum, 1984, Zago, 1986; Leoneli *et al.*, 2000).

“A implantação de uma política estadual de saúde leva tempo para ser colocada em prática” (Ramalho *et al.*, 2004). No estado do Mato Grosso do Sul, a implantação da triagem neonatal para hemoglobinopatias através da publicação da portaria nº. 856 de 12 de novembro de 2002, é algo considerado relativamente novo para avaliação. Contudo, a expressão de resultados preliminares poderá revelar aspectos positivos, bem como detectar falhas que possam comprometer o êxito do programa. Uma das intenções deste programa é alcançar a cobertura de 100%. No presente estudo verificou-se que embora o programa ainda não tenha atingido esta meta, a cobertura vem aumentando ao longo dos anos, com pequena diminuição no ano de 2002 (tabela 3). Trabalhos semelhantes têm demonstrado coberturas de 71,52% dos nascidos vivos na Bahia no ano de 2003 (Almeida *et al.*, 2006), 81% para Santa Catarina no período de 1994 a 1998 (Nascimento *et al.*, 2003), 72% em 2003 no Sergipe (Ramalho *et al.*, 2004) e 32,2% para Campina Grande de março de 2000 a fevereiro de 2001 (Ramos *et al.*, 2003). Procurou-se realizar uma busca literária para tentar encontrar uma possível solução para o alcance de 100% de cobertura e constatou-se que alguns autores apontam que a coleta antes da alta hospitalar diminuiria a chance de não realização do teste. Por outro lado, há autores que criticam e outros que são a favor deste tipo de coleta. Os críticos se justificam apontando a possível contaminação com o sangue da mãe, o que confundiria a interpretação dos resultados (Brandelise *et al.*, 2004), além da justificativa de vantagens como estabilidade e fácil transporte no que diz respeito ao papel de filtro e também o fato de que no sangue do cordão é impossível detectar a fenilcetonúria que exige prévia ingestão láctea (Ducatti *et al.*, 2001; Almeida *et al.*, 2001). Os autores que apontam a vantagem na coleta do cordão umbilical, embasam-se no fato de impedir a não realização do teste por falta de interesse dos pais após a alta hospitalar (Marton da Silva & Lacerda, 2003; Daudt *et al.*, 2002; Bandeira *et*

al., 1999). Em estudo realizado no hospital das clínicas de Porto Alegre foi observado-se que apenas 55% dos recém-nascidos daquele hospital no período da análise - 18 de março a 30 de outubro de 1999 fizeram coleta para triagem neonatal (Daudt *et al.*, 2002). No entanto, estudo efetuado no estado de São Paulo comparou as metodologias de coleta de sangue, observando que as amostras colhidas do sangue do cordão umbilical possibilitaram a detecção de hemoglobinas variantes e talassemias, enquanto que as colhidas em papel de filtro permitiram detectar apenas as hemoglobinas variantes (Siqueira, 2004). Frente a estes resultados, acredita-se que a coleta do sangue umbilical não poderia colaborar para aumentar a cobertura da triagem neonatal, uma vez que impossibilita a detecção da fenilcetonúria. Ademais, apoiando-se no relato de Oliveiri *et al.* (1999): “Mesmo em países tecnologicamente avançados como a Itália, foram precisos 17 anos para atingir uma cobertura de 100% no PTN” e também no fato de que estes resultados podem estar subestimados, uma vez que neste trabalho analisou-se somente os postos da rede pública. Assim, julgamos ser altamente benéfico o resultado da cobertura do PNTN no município de Dourados, que como relatamos anteriormente, vem aumentando ao longo do tempo; e quando comparados as coberturas encontradas em outros estudos demonstrou superioridade.

Segundo o presidente da Comissão de Programas de Rastreamento Neonatal da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Ricardo M. R. Meirelles, análises críticas sobre o funcionamento de programas de triagem neonatal são bem vindas e necessárias. Em seu artigo “Triagem neonatal: Ficção ou Realidade?” Meirelles (2000), revela os benefícios das críticas em relação a Programas de Triagem neonatal feitas por alguns pesquisadores e que repercutiram mais tarde em mudanças benéficas a favor destes programas e alerta: “Pior do que não ter programas de triagem neonatal é tê-los ineficazes, pois estes geram uma falsa sensação de segurança, consomem recursos públicos e não contribuem para minimizar as graves conseqüências das doenças pretensamente rastreadas

[...] Triagem neonatal deve ser uma realidade e não uma ficção”. Portanto, além de determinar as prevalências das hemoglobiopatias e a cobertura do programa de triagem neonatal no município de Dourados, outros objetivos foram almeçados por esta pesquisa: averiguar como os casos positivos de hemoglobinopatias detectados pelo PNTN estavam sendo acompanhados; analisar a compreensão das famílias perante as informações recebidas dos profissionais do PNTN, e da mesma forma, avaliar a compreensão das famílias em relação ao aconselhamento genético. A portaria nº. 822/01 do Ministério da Saúde regulamenta que:

“Todo recém-nascido suspeito de ser portador de uma das patologias triadas deverá ser reconocado para a realização dos exames complementares confirmatórios... Todo recém-nascido vivo identificado/confirmado como portador de uma das patologias triadas tem direito ao acompanhamento, orientação e tratamento adequado, conforme descrito no Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal e nos respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas a serem elaborados e publicados pela Secretaria de Assistência à Saúde”.

Entre os 32 casais que participaram da pesquisa, verificou-se que 12 (37,5%) não foram reconocados e também não realizaram o exame confirmatório (tabela 6). Este resultado é preocupante, pois segundo Souza, Schwartz e Giugliani (2002) “Como qualquer método de rastreio, a TN acaba também por colocar sob suspeita crianças que, na realidade, são "normais" (falsos-positivos)”, além do mais os pontos fundamentais de um programa preventivo de hemoglobinopatias compreendem a divulgação da informação à população, o reconhecimento de heterozigotos, diagnóstico neonatal, e aconselhamento genético (Orlando *et al.*, 2000), os quais são precedidos pelo aviso sobre a alteração do teste e a convocação para a realização do exame confirmatório. Embora esta grande porcentagem não tenha realizado o teste confirmatório, 29 (90,6%) disseram ter sido encaminhados para procurar o médico pelos funcionários que entregaram o resultado do exame (tabela 7). Destes somente 02 (6,9%) disseram não ter comparecido á consulta por desinteresse. Dos 03 não encaminhados, 01 não

foi e os outros dois foram, alegando o primeiro ter lido o resultado e ficado assustado, marcando posteriormente a consulta com o pediatra o qual indicou a procura ao hematologista. Na pesquisa de Rowley (1989) também mostra que quando há orientação sobre a procura pelo médico, a grande maioria é conscientizada e aderi ao ato. Nesta, todos os pacientes que consultaram e que foram orientados após receber os resultados, retornaram para a realização dos exames confirmatórios, não havendo nenhuma recusa. “Novamente, a educação e orientação parece ser fundamental para o sucesso da triagem neonatal” (Rowley, 1989). Estes resultados já de início revelam inadequações no acompanhamento dos indivíduos detectados como portadores de hemoglobinopatias pelo PNTN no município de Dourados, sugerindo maior atenção dos profissionais envolvidos no programa em relação a convocação para confirmação do exame e a orientação sobre a importância da consulta médica.

“A consulta médica constitui um ato imprescindível para o aconselhamento Genético, pois dela resulta o diagnóstico e, a partir deste, a determinação do prognóstico clínico e reprodutivo em pacientes, indivíduos ou famílias com doenças de etiologia genética ou susceptibilidade geneticamente determinada. A responsabilidade é do médico, que deve estar familiarizado com o método para atingir tal objetivo, qual seja o da propedêutica genético-clínica” (Brunoni, 2002).

Um dos benefícios da triagem neonatal é o fato de que após a identificação da hemoglobinopatia no recém nascido, é desencadeada uma cascata de exames nos demais membros da família, possibilitando a detecção da doença e a investigação e o aconselhamento de outros membros da família (Sommer *et al.*, 2006). Ademais, a detecção de possíveis portadores do traço falciforme com posterior orientação quanto ao risco genético, é de extrema importância, pois embora sejam saudáveis podem ser geradores de crianças com a anemia falciforme (Modell, 1990; Fost, 1992). Lobo *et al.* (2003) alertam para o fato de que deve ser considerado o acompanhamento complementar simultâneo feito por programas de aconselhamento genético, além da garantia de acompanhamento médico aos pacientes com

doença falciforme para que a triagem neonatal obtenha sucesso. No caso da anemia falciforme, o aconselhamento genético dos pais de crianças, mesmo que não altere as suas decisões reprodutivas, poderá alertá-los para a importância do diagnóstico neonatal de outros filhos que venham a ter (Silva *et al.*, 1993). Este estudo revelou que no Programa de Triagem Neonatal para hemoglobinopatias do município de Dourados, ocorreram 25 (86,2) solicitações de exame para detecção de hemoglobinopatias de casais com filho (a) portador de traço falciforme e 04 (13,8%) solicitações de exames só da mãe (tabela 10). Das 29 mães que haviam sido solicitadas para realizar o teste, 27 (93,1%) o fizeram e entre o total de 25 pais, 18 (72,0%) fizeram o exame. Um casal relatou não ter feito o teste por desinteresse (tabela 11). Quanto aos resultados dos exames realizados, 14 (51,8%) das mães apresentaram presença do genótipo AS (traço falciforme) e 13 (48,1%) tiveram exame negativo para detecção de hemoglobinopatias. Entre os pais, 09 (50,0%) apresentaram resultado positivo para o traço falciforme e 09 (50,0%) resultado negativo para o exame (tabela 12). Entre todos os exames feitos verificou-se que em um casal, foi detectada a presença do traço falciforme em somente um dos pais, sendo que o parceiro revelou negatividade para o teste. Entre os resultados dos exames que foram solicitados só da mãe, somente um apresentou ausência de alteração no teste e o esposo desta não fez o exame, o restante apresentou genótipo de traço falciforme. Estes resultados mostram que durante o acompanhamento do recém-nascido não está havendo realização de exames para avaliar o perfil genotípico de todos os casais que são pais de crianças com traço falciforme e em parte isto deve-se a não solicitação do exame pelo médico, sendo o restante é decorrente do livre arbítrio dos mesmos. Embora a solicitação de exames para detecção de hemoglobinopatias dos pais dos neonatos seja de suma importância do ponto de vista preventivo, assuntos de paternidade podem emergir e ser um problema a ser contornado pelos funcionários desses programas, podendo ser um dos motivos da não solicitação dos mesmos. Neale *et al.* (2002) sugerem que a taxa da não paternidade poderá ser

alta, em torno de 10%. Esta deve-se em parte por mutações espontâneas, embora isto raramente aconteça, como demonstram Almeida, Henthorn & Davies (2001) após testar 250.000 bebês em programas na região nordeste de Londres, encontrando somente 2 mutações espontânea. Entretanto sugere-se que mesmo assim a cascata de exames na família deverá ser solicitada, com explicações prévias por parte dos conselheiros sobre a possibilidade de casos positivos ocorrerem na ausência de positividade dos pais.

Além disso, ao analisar os resultados demonstrados na tabela 11, verificou-se que a adesão das mães a realização dos exames laboratoriais é significativamente maior que a dos pais ($p = 0,031$; $\chi^2 = 4,63$), demonstrando parecer que estas são mais “tocadas” quanto à importância da realização do exame. Estes resultados revelam haver maior necessidade por parte dos profissionais envolvidos com o acompanhamento destas famílias, a fim de solicitar exames de todos os casais cujos filhos são portadores de hemoglobinopatias e criar uma forma de atuação que também atingisse os pais, que na maioria das vezes se encontram mais empenhados no trabalho para sustento da família, deixando para a mãe este tipo de responsabilidade. “Uma mulher portadora de traço falciforme, conscientizada de sua identidade genética, seria aquela que conheceria a identidade genética de seu companheiro e, e somente baseada nesta informação, concretizaria seus projetos reprodutivos” (Diniz & Guedes, 2004).

É pertinente comentar a observação de que segundo relatos de um dos pais, o resultado do exame do casal revelou negatividade para ambos e ao verificar se fizeram a coleta para confirmação do exame da criança, constatou-se que não fizeram porque este não foi solicitado. As possíveis explicações para isso são: pode ter acontecido alguma falha na detecção de algum dos testes feitos com esta família; pode ter acontecido alguma falha no exame da criança⁴; pode ter havido a ocorrência de mutação espontânea como relatado por

⁴ falsos positivos são relatados por Souza *et al.* (2002).

Almeida *et al* (2001) ou ainda a não paternidade, como sugerem Neale *et al.* (2002) para os quais a taxa de não paternidade pode ser tão alta quanto 10%. Mesmo sabendo que a investigação do ocorrido poderia levar a última hipótese mencionada, gerando conflitos familiares, acredita-se que o profissional que acompanhou esta família deveria tê-la feito, pois é direito do casal compreender a conotação hereditária da alteração. Além disso percebemos a incerteza e desconfiança que este dado criou nos pais ao relatarem este fato, o que pode levar a um certo descrédito neste tipo de programa.

“O profissional que fornece o aconselhamento genético deve estar capacitado a esclarecer todas as dúvidas dos seus clientes, tanto aquelas referentes aos riscos de ocorrência ou de recorrência do problema, quanto aquelas que dizem respeito ao diagnóstico, tratamento disponível e a sua eficiência, possíveis complicações clínicas, possibilidade de diagnóstico pré-natal, grau de sofrimento físico, mental e social imposto pela doença, custo do tratamento e locais que o oferecem, etc.” (Ramalho & Paiva e Silva., 2003).

A educação da população também reflete em outros aspectos da Triagem Neonatal, destacando-se a compreensão das informações recebidas. Na tabela 8 foram expressos os relatos dos pais em relação ao entendimento que tiveram quanto a comunicação inicial da alteração do teste (traço falciforme). Aproximadamente metade deles descreveu em seus relatos comentários sobre suas primeiras impressões a respeito da alteração que o filho (a) portava, dizendo terem ficado assustados e achando que a criança tinha uma doença grave (Síndrome de Down, Leucemia, etc) e que poderia vir a óbito. Exatamente esse mesmo tipo de comportamento também foi observado por Ramalho & Paiva e Silva (2003):

“Realmente, em nossa prática diária temos testemunhado a aflição dos pais de recém-nascidos AS, quando recebem a carta do Serviço de Triagem Neonatal comunicando que a criança é portadora do "traço falciforme". De imediato, eles podem entender que a criança é portadora de deficiência mental ou de outra alteração clínica importante e persistirão em sua intranqüilidade, até que possam receber, em uma consulta médica, esclarecimentos a respeito do significado benéfico do traço falciforme”.

Como afirmam Ashton-Prolla *et al.* (2001): “A ansiedade gerada por um resultado alterado (na maioria das vezes falsamente alterado) é uma complicação que deve ser levada em consideração quando da implantação e/ou análise de um programa de TN”. Assim, acredita-se que esse transtorno seja realmente difícil de ser contornado, uma vez que, ao se colocar no lugar destes pais, mesmo para quem possui conhecimento sobre as patologias triadas pelo teste, não há como não ficar aprensivo até a chegada do resultado confirmatório. Em razão disso, é importante inferir a necessidade de ação multidisciplinar em todo Programa de Triagem Neonatal, a fim de diminuir o tempo de “angústia” dos indivíduos, e disponibilizar a estes um profissional preparado para lidar com esse tipo de situação, como é o caso do psicólogo, embora nesta pesquisa não tenhamos avaliado esta variável. Entretanto, como alerta Souza *et al.*, 2002, este tipo de dano psicológico poderia ser diminuído pela informação: [...] todos os pais deveriam ser informados, antes da coleta da TN, sobre as doenças que estão sendo pesquisadas, sobre a chance de ocorrência de falsos-negativos e falsos-positivos, e sobre a eventual necessidade de coleta de amostra de sangue do recém-nascido”.

É interessante comentar a ocorrência de um casal entre os selecionados para aplicação do questionário que desconhece a alteração que o filho possui. Embora este não seja doente e sim portador do traço falciforme, devemos levar em consideração a importância do conhecimento deste fato para o futuro risco reprodutivo que esta criança poderá ter se ela vir a se relacionar com outro portador que também desconhece o fato. Contudo, como o pai se

apresentava aparentemente alcoolizado, pode-se intuir que o mesmo recebeu as informações e não a entendeu corretamente. No entanto, como relatou-se anteriormente existem também casos em que os indivíduos não realizaram o teste ou não procuram o clínico por desinteresse. Mesmo sabendo que o fator educação pode estar diretamente relacionado a este fato, sugere-se que haja um maior controle sobre esses casos que não estão sendo acompanhados devidamente pelo Programa após a detecção da alteração; até mesmo com esclarecimentos nas residências, a fim de conseguir alcançar o que está proposto pela portaria que rege este programa. “A educação e orientação parece ser fundamental para o sucesso da triagem neonatal” (Rowley, 1989).

Visto que todos os participantes que responderam ao questionário eram pais de crianças portadoras de traço falciforme, e a compreensão do aconselhamento genético é o ponto principal do acompanhamento destes. Neste estudo verificou-se que mais da metade, 15 (51,7%) não compreenderam totalmente os esclarecimentos dados pelo clínico (tabela 16). Ao relacionar com o grau de escolaridade, observou-se que entre os que obtiveram compreensão insatisfatória, a grande maioria (86,7%) era composta por analfabetos e o restante (13,3%) possuíam apenas ensino fundamental. Entre os que compreenderam as informações recebidas, 78,6% cursaram ensino fundamental e o restante (21,4%) ensino médio, não existindo nenhum analfabeto entre estes (tabela 17). Estes resultados revelam que a compreensão foi significativamente menor nos indivíduos com pouco grau de escolaridade ($p = 0,000159$; $\chi^2 = 18,63$). Embora uma grande parte da responsabilidade sobre a eficiência do Programa de Triagem Neonatal recaia sobre os profissionais envolvidos com este trabalho, fica claro que não somente a orientação dos familiares, mas também a educação da população é ainda um grande problema brasileiro que reflete no resultado de programa como este, dificultando o alcance de seus objetivos. Assim, para solucionar este problema seriam necessárias intervenções mais abrangentes no campo educacional. “A viabilidade e a eficiência desses

programas dependem basicamente da receptividade da população que, por sua vez, está diretamente relacionada com fatores econômicos, psicológicos e socioculturais extremamente complexos” (Compri *et al.*, 1996). “Nenhum programa de triagem alcança seu objetivo sem a qualidade no aconselhamento e nos cuidados clínicos subseqüentes, entretanto, estes dependem da capacitação, educação e condições financeiras existentes na maioria dos sistemas públicos” (Henthorn *et al.*, 2004).

7. CONCLUSÕES

No presente estudo foi possível verificar que a prevalência de hemoglobinopatias no município de Dourados, é menor do que a encontrada na maioria dos outros estudos recentes de prevalências, realizados nas diversas regiões brasileiras. Entretanto, recomenda-se outros estudos no estado do Mato Grosso do Sul, a fim de possibilitar a comparação entre os diferentes municípios do estado e também para verificar a prevalência de talassemia, a qual demonstrou prevalência zero, diferente do esperado para um município com grande influência de imigrantes gaúchos em sua colonização. Sugere-se também a realização de exames de detecção de hemoglobinopatias nas gestantes e cônjugue, com posterior exame por técnica de biologia molecular no neonato em caso de positividade de ambos os pais ou ainda por técnicas de rotina após o terceiro mês, em caso de positividade de somente um dos pais.

O fenótipo para hemoglobinopatia mais prevalente encontrado – a HbAS, demonstrou estar presente de forma mais acentuada (81,2%) em descendentes de negros, confirmando os relatos encontrados na literatura.

Quanto a avaliação da eficiência do PNTN para hemoglobinopatias, demonstrou-se que existe um ponto positivo muito importante conquistado nos cinco anos de funcionamento do programa em Dourados - a cobertura, que evidencia um aumento nos últimos anos e é a maior relatada até agora em publicações científicas. Também encontrou-se alguns pontos negativos que merecem maiores investigações e atenção dos responsáveis pelo programa, e se possível, instigar mudanças de atitudes que venham contribuir com o benefício da população dependente dos serviços de saúde fornecidos pela rede pública. São eles: a não convocação de 37,5% de pais para coleta de sangue para a realização do exame confirmatório; a ausência de encaminhamento médico em 9,37% dos participantes; a ausência de investigação da ocorrência de risco de incidência de formas graves de hemoglobinopatias em outros filhos dos casais participantes, por meio da solicitação médica de exames laboratoriais em 6,5% dos

casais; a falta de adesão ao teste de detecção de hemoglobinopatias verificada principalmente no pai das crianças (28%); a ausência de compreensão do Aconselhamento Genético por 44,8% dos responsáveis pelos recém – nascidos que participaram da pesquisa; bem como a presença de analfabetização em 78,6% dos participantes que não compreenderam o Aconselhamento Genético.

Como relatado acima, as falhas apontadas por este referem-se principalmente ao acompanhamento dos portadores de hemoglobinopatias, detectados pelo PNTN no município onde se deu a pesquisa. Verificou-se que algumas delas estão relacionadas ao atendimento fornecido pelos integrantes do programa, o que poderá ser solucionado por estes após implementações de ações corretivas internas. Outras delas estão diretamente associadas ao nível educacional da população, o que envolve questões mais complexas para serem resolvidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adjaye N, Bain BJ, Steer P. Prediction and diagnosis of sickling disorders in neonat. Arch Dis Child 1989; 64:39-43.

Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rêgo M, Reis MG *et al.* Hemoglobinopatias em recém-nascidos de Salvador, Bahia, Nordeste do Brasil. Cadernos de Saúde Pública 2005 Jan-Fev; 21 (1): 292-8.

Agostiniotis M, Modell B, Englezos P, Boulyjenkov V. Prevention and control of hemoglobinopathies. Bulletin of the world health organization 1995; 73:375-86.

Almeida AM, Henthorn JS & Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in an English Health Region. British Journal of Haematology 2001;112: 32-5.

Almeida AM, Godinho TM, Teles MS, Rehem AP, Jalil HM, Fukuda TG *et al.* Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. Rev Bras Saude Mater Infant. 2006 Mar; 6 (1): 85-91.

Alvarez Filho F, Naoum PC, Moreira HW, Cruz R, Manzato AJ, Domingos CRB. Distribución geográfica, etária y racial de las hemoglobinas S en Brasil. *Sangre* 1995; 40: 97-102.

Alves AL Estudo da mortalidade por anemia falciforme. Informe Epidemiológico do SUS 1996; 5: 45-53.

American Academy of Pediatrics. Newborn Screening fact sheets. *Pediatrics* 1996; 98: 467-72.

Araujo CPE, Serafim EDS, Castro Júnior WAP, Medeiros, TMD. Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2004 Jan-Fev; 20 (1): 123-8.

Araújo JT, Batissoco AC, Bodemeier L. "In vivo" and "in vitro" demonstration of hemoglobin C crystals in non-splenectomized patients. *Rev Inst Med trop S Paulo* 1999 July; 41 (4): 235-38.

Ashton-Prolla P, Schwartz IVD, Burin M, Giugliani R. Estratégias de prevenção dos erros inatos do metabolismo, pp. 211-214. In Carakachunski G. *Doenças genéticas em pediatria*. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro; 2001.

Azevêdo ES, Alves AFP, Silva MCBO, Souza MGF, Lima AMVMD, Azevêdo WC. Distribution of abnormal hemoglobins and glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in 1200 school children of Bahia, Brazil. *Am J Phys Anthropol* 1980; 53: 509-12.

Ballas SK, Mohandas N. Pathophysiology of vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10 (6): 1221-39.

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.

Backes CE, Mallmann TD, Bazzo ML, Santos-Silva MC. Triagem neonatal como um problema de saúde pública. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 2005 Jan-Mar; 27 (1): 43-7.

Barnhart MI, Henry RL, Lusher SM. *Sickle cell. U.S.A: Scope*, 1976.

Barry M, Flynn DM, Letsky EA, Risdon RA. Long-term chelation therapy in thalassaemia major: effect on liver iron concentration, liver histology, and clinical progress. *BMJ* 1974; 2: 16-20.

Bezerra TM, Andrade SR. Investigação sobre a prevalência de hemoglobinas anormais entre doadores de sangue. *Rev Bras Anal Clin* 1991; 23:117-8.

Bertrand E. Is the sickle cell trait a risk factor? *Médecine tropicale: revue du Corps de santé colonial* 2005 Sep; 65 (4): 378-9.

Beutler E. The sickle cell diseases and related disorders. In: *Hematology* 3thed. New York: Mc Graw Hill, 1983, p.583-609.

Bloom W & Bartelmez GW. Hematopoiesis in young human embryos. *Am J Anat* 1940; 67: 21-49.

Bragos IM, Noguera NI, Raviola, MP & Milani, AC. Molecular genetics of the heterozygous beta-thalassemia: Interrelation with hematological parameters. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2005 Jan-Apr; 21 (1).

Brandelise 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.

Brittain T. Molecular aspects of embryonic hemoglobin function. *Molecular aspects of medicine* 2002; 23: 293-342.

Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, *et al.* Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331: 567-73.

Brunoni, D. Aconselhamento Genético. *Ciência e Saúde Coletiva* 2002; 7(1): 101-107.

Bunn HF. Mechanisms of Disease: Pathogenesis and Treatment of Sickle Cell Disease- Review Article. *The New England Journal of Medicine* 1997 sept; 337 (11): 762-769.

Bruist NM, Tuerck JM. The practitioner's role in newborn screening. *Pediatrics Clinics of North Am* 1992; 39 (2): 199-211.

Cao A, Rosatelli C, Pirastu M, Galanello R. Thalassemias in Sardinia: molecular pathology phenotype-genotype correlation and prevention. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13 (2): 179-88.

Charache S, Conley LC, Waugh DF, Ugoretz RJ and Spurrell J. Richard. Pathogenesis of Hemolytic Anemia in Homozygous Hemoglobin C Disease. *The Journal of Clinical Investigation* 1967; 46 (11):1795.

Chien S, Usami S, Bertles JF. Abnormal rheology of oxygenated blood in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 1970; 49: 623-34.

Cohen AR. Sickle Cell Disease - New Treatments, New Questions. *The New England Journal of Medicine* 1998 July; 339 (1): 42-4 .

Compri MB, Polimeno NC, Stella MB & Ramalho AS. Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. *Rev Saúde Pública* 1996 Abr; 30 (2): 187- 95.

Consensus Development Panel - NIH. Newborn screening for SCD and other hemoglobinopathies. *JAMA* 1987; 258: 1205-9.

Costeira O. Termos e expressões da prática médica. Rio de Janeiro: FQM; 2001.

Cronin EK, Normand C, Henthorn JS, Hickman M, Davies SC. Costing model for neonatal screening and diagnosis of haemoglobinopathies. *Archives of Disease in Childhood: Fetal Neonatal Edition* 1998; 79: 161-7.

Cunningham G. Is public health ready for genetics? Un answered question. *Archives pediatrics & adolescent medicine* 2001 Oct; 155 (10): 1175.

Curtin PD. The atlantic slave trade. University of Wisconsin Press 1969, Madison, WI, USA.

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: 833-41.

Davis D. The ethics and ethos of genetic counseling. In: Davis D, editor. Genetic dilemmas: reproductive technology, parental choices, and children's futures. New York: Routledge 2001: 9-34.

Diggs LW, Kraus AP, Morrisson DB & Rudnicki RPT. Intraerythrocytic crystals in a white patient with hemoglobin C in the absence of other types of hemoglobin Blood 1954; 9: 1172-84.

Diniz D, Guedes C. A informação genética na mídia impressa: A anemia falciforme em questão. Instituto de Bioética, direitos humanos e gênero- Série Anis 2004 Jun; 35: 1318-1324.

Distenfeld A. Sickle cell anemia. Medicine instant access to the minds of medicine [serial on line] 2005 may. Available from: [URL:http://www.emedicine.com/med/topic2126.htm](http://www.emedicine.com/med/topic2126.htm).

Ducatti RP, TAEA, Galão HA, Bonini-Domingos CR, Fett-Conte AC. Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos no hospital de base de São José do Rio Preto. *Revista brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2001 Aug; 23 (1): 23-29.

Dussault JH, Coulombe P, Laberge C. Preliminary report on mass screening program for neonatal hypothyroidism. *Journal of pediatrics* 1974; 86: 620-4.

El-Hazmi MA, Al-Momen A, Kadoswamy S *et al.* On the use of hydroxyurea erythropoietin combination therapy for sickle cell disease. *Acta Haematologica* 1995; 94: 128-34.

Eckman JR. Sickle cell anemia and the management of the adult patient with frequent pain. *Am Soc Hematol Educ Program* 1999:51-7. Disponível em <http://www.hematology.org/education/hematology99.cfm>. Acessado em 31 de março de 2006.

Epstein CJ. Genetic counseling: statement of the American Society of Human Genetics ad hoc Committee on Genetic Counseling. *American Journal of Human Genetics* 1975; 27(2): 241-242.

Fabry ME, Kaul DK, Raventos C, Baez SR and Nagel RL. Some Aspects of the Pathophysiology of Homozygous Hb CC Erythrocytes. *J Clin Invest* 1981 May; 67 (5): 1284-91.

Farrel MH, Certain LK, Farrel PM. Genetic counseling and risk communication services of newborns screening programs [abstract]. Archives Pediatrics & Adolescent Medicine 2001 Fev; 155 (2).

Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2000; 136: 273-4.

Flint J, Hill AVS, Bowden DK, Oppenheimer SJ, Sill PR *et al.* High frequencies of α -thalassaemia are the result of natural selection by malaria. Nature 1986; 321: 744-50.

Fost N. Ethical implications of screening asymptomatic individuals. FASEB J 1992; 6: 2813-17.

França E, Nunes JC. Triagem do gene HBB*S em gestantes do Estado da Paraíba. Revista Brasileira de Ciências Médicas 2000; 4: 25-34.

Gale RE, Clegg JB, Huehns ER. Human embryonic haemoglobins Gower I and 2. Nature 1979; 280:162-4.

Galiza Neto GC & Pitombeira MDS. Molecular aspects for sickle cell anemia. J Bras Patol Med. Lab 2003; 39 (1): 51-56.

Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G *et al.* Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia [abstract]. *N Engl J Med* 1986; 314:1593-9.

Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS, Diamond S, Holbrook CT, Gill FM, Ritchey K and Falletta JM. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia - a randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 31: 1593–9.

Gressler LA & Swensson LJ. Aspectos históricos do povoamento e da colonização do estado do Mato Grosso do Sul. São Paulo: Câmara do livro; 1988.

Guthrie R, Suzi A. A Simple method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatr* 1963; 32: 338-43.

Guthrie R, Whitney S. Phenylketonuria detection in the newborn infant as a routine hospital procedure: a trial of a phenylalanine screening method in 400,000 infants. Children's Bureau Publication 419. Washington (DC): U.S. Department of Health, Education and Welfare; 1964.

Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Paul SJ and Wang WC. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood* 2005 Oct; 106 (7): 2269-75.

Harteveld KL, Losekoot M, Heister A, Van Der Wielen M, Giordano PC, Bernini LF. Thalassemia in the Netherlands: A heterogeneous spectrum of both deletions and point mutations. *Hum Genet* 1997; 100: 465.

Henthorn JS, Almeida AM, Davies SC. Neonatal screening for sickle cell disorders. *British Journal of Haematology* 2004; 124: 259-63.

Higgs DR, Aldridge BE, Lamb J, Clegg JB, Weatherall DJ, Mayes RJ, Grandison Y, Lowrie Y, Mason KP, Serjeant BE, Serjeant GR. The interaction of alpha-thalassemia and homozygous sickle cell disease. *New Engl J Med* 1982; 306: 1441-46.

Horovitz DDG, Llerena Jr. JCI, Mattos RA. Birth defects and health strategies in Brazil: an overview. *Cadernos de Saúde Pública* 2005 Aug; 21 (4): 1055-64.

Hutz MH, Salzano FM, Adams J. Hb F levels, longevity of homozygotes and clinical course of sickle cell anemia in Brazil. *Am J Med Genet.* 1983; 14: 669-76.

Kamuzora H, Lehmann H. Human embryonic haemoglobin including a comparison by homology of the human α and β chains. *Nature* 1975; 256: 511-3.

Ko TM, Hsieh FJ, Hsu PM, Lee TY: Molecular characterization of severe α -thalassemias causing hydrops fetalis in Taiwan. *American Journal of Medical Genetics* 1991; 39:317.

Khoury MJ. Relation between medical genetics and public health: changing the paradigm of disease prevention and the definition of a genetic disease. *American Journal of Medical Genetics* 1997; 71: 289-91.

Laird L, Dezateux C, Anionwu E. Fortnightly Review: Neonatal screening for sickle cell disorders: what about the carrier infants? *BMJ* 1996 Aug; 313: 407-11.

Lappe M, Gustafson J, Roblin R Ethical and social issues in screening for genetic disease. *New England Journal of Medicine* 1972; 286: 1129-32.

Leoneli GG, Imperial RE, Marchi-Salvador DP, Naoum PC, Bonini-Domingos CR. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2000 set-dez; 22 (3): 396-403.

Liang ST, Wong VCW, So WWK, Ma HK, Chan V, Todd D: Homozygous α -thalassaemia: Clinical presentation, diagnosis and management. A review of 46 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 680.

Lie-Injo LE: Alpha-chain thalassemia and hydrops fetalis in Malaya: Report of five cases. *Blood* 1962; 20: 581.

Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Revista Panamericana de Salud Publica* 2003 Feb-Mar; 13 (2).

Ludvigsen FB. Hemoglobin synthesis and function. In: Anne Stienne-Martin E, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA. *Clinical Hematology: Principles, Procedures, Correlations*. Philadelphia, New York: Lippincott 1998; 73-86.

Lukens JN. The abnormal hemoglobins: general principles. In: Lee CW, Foster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 1329-45.

Markel H. The stigma of disease: implications of genetic screening. American Journal of Hematology 1992; 93: 209-15.

Marton da Silva MBG. Programa de educação continuada a distância na triagem neonatal. [Monografia de Especialização]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2002.68p.

Marton da Silva MB, Lacerda MR. “Teste do Pezinho”: Por que Coletar na Alta Hospitalar?. Revista eletrônica de Enfermagem. v. 5, n. 2, p. 50-54, 2003.

Meirelles RMR. Triagem neonatal: ficção ou realidade? Arq Bras Endocrinol Metab 2000 Abr; 44 (2): 119-20.

Ministério da Saúde (MS). Programa de Anemia Falciforme. Secretaria de Assistência à Saúde. Brasília, 1996.

_____. Avaliação epidemiológica da malária no Brasil. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, 1999.

_____. Portaria GM/MS n. 822/ GM em 6 de junho de 2001. Instituição do Programa Nacional de triagem neonatal, no âmbito do Sistema Único de Saúde, para Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Fibrose Cística e Hemoglobinopatias- Brasília, MS/ jun. 2001a.

_____. Portaria GM/MS n. 388/ GM em 19 de setembro de 2001. Habilitar o estado do Mato Grosso do Sul na Fase I de implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal, que prevê a triagem neonatal da fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes e outras hemoglobinopatias e fibrose cística - Brasília, MS/ set. 2001b.

_____. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-dscendente. Secretaria de Políticas de Saúd, Ministério da Saúde. Brasília, 2001c.

_____. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa Nacional de Triagem neonatal. Secretaria de atenção à Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2005.

Modell B. Etica del diagnóstico prenatal y asesoramiento genético. Foro Mund Salud 1990; 11: 179-86.

Naoum PC. Anemias imigrantes: a origem das anemias hereditárias no Brasil. *Ciência Hoje* 1984; 3 (14): 59-64.

_____. Hemoglobinopatias e talassemias. São Paulo: Sarvier, 1997.

_____. Erythrocytes and environmental interferences on sickle cell anaemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2000 Jan-Apr; 22 (1): 5-22.

_____. Prevalência e controle da hemoglobina S. *Rev. Bras. Hematol. Hemot* 2002; 24 (4): 244-50.

Nascimento ML, Pires MMS, Nassar SM, Ruhland L. Evaluation of the neonatal screening program for congenital hypothyroidism of the Health Secretariat of State of Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003 Feb; 47 (1): 75-81.

Neale MC, Neale BM & Sullivan PF. Nonpaternity in linkage studies of extremely discordant sib pairs. *American Journal of Human Genetics* 2002 Feb; 70: 526–29.

Newland AC, Evans TGJR. ABC of clinical haematology: Haematological disorders at the extremes of life. *BMJ* 1997 April; 314: 1262.

Oliveiri A, Fazzini C, Grandolfo ME, Medda E, Stazi MA, D Archivio M, *et al.* La rivalutazione della diagnosi nell'ipotiroidismo congenito. *Ann Ist Super Sanita* 1999; 35: 273-82.

Orlando GM, Naoum PC, Siqueira FAM, Bonini-Domingos CR. Laboratory diagnosis of Hemoglobinopathies in different population groups. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2000 May-Aug; 22 (2): 111-121.

Pantaleão SM, Medeiros JG, Numesmaia HG & Vieira J. Triagem de hemoglobinopatias estruturais em recém-nascidos de João Pessoa - PB. *Revista Brasileira de Patologia Clínica* 1993; 29: 8-13.

Pataryas HA, Stamatoyannopoulos G. Haemoglobin in human fetuses: evidence for adult haemoglobin production after the 11th gestation week. *Blood* 1972; 39: 688-696.

Pegelow C. Sickle cell anemia. *Medicine instant access to the minds of medicine* [serial on line] 2004 jun. Available from: [URL:http://www.emedicine.com/ped/Lopie2096.htm](http://www.emedicine.com/ped/Lopie2096.htm).

Penchszadeh V. Genetics services for hemoglobinopathies in Latin - America. *Joint W.H.O. In: Meeting on Prevention and Control of Hemoglobinopathies. Nicosia, Cyprius, 1993.*

Pereira MG. Epidemiologia teoria e prática. 3th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.

Pierre CGJ. Teste do pezinho – Conversão de resultados de dosagens em papel de filtro com sangue total para dosagem em plasma. Revista NewsLab 2001 45th ed.

Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH *et al.* Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med 1994; 330 (23): 1639-44.

Powars DR, Chan LS, Schroeder A. The variable expression of sickle cell disease is genetically determined. Semin Hematol 1990; 27: 360-76.

Prudêncio BCAB, Covas DT, Bonini-Domingos CR. Comparação de metodologia utilizada para a detecção de hemoglobina S (Hb S) em doadores de sangue. Rev Bras Hematol Hemoter 2000; 22 (2): 99-109.

Pultrini T, Panice KP, Rossi RF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias em municípios da região Oeste do Estado de São Paulo. Arq Ciênc Saúde 2004 jan-mar; 11 (1): 20-4.

Ramalho AS, Magna LA, Paiva e Silva RB. A Portaria MS nº. 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. Rev Bras Hematol Hemoter 2002 out-dez; 24 (4): 244-50.

Ramalho AS, Magna LA and Paiva-e-Silva RB. Government Directive MS # 822/01: unique aspects of hemoglobinopathies for public health in Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2003 Jul-Aug; 19 (4): 1195- 9.

Ramalho RJR, Ramalho ARO, Oliveira CRP, Aguiar-Oliveira MH. Evolution of the screening program for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in Sergipe State from 1995 to 2003. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004 Dec; 48 (6): 890-6.

Ramalho AS, Jorge RN, Oliveira JA, Pedreira DA. Hemoglobina S em recém-nascidos brasileiros. *J Pediatr* 1976; 41: 9-10.

Ramalho AS & Silva RBP. Community Genetics: a new discipline and its application in Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2000 Jan- Mar; 16 (1): 261-3.

Ramalho A.S. As hemoglobinopatias hereditárias. Um problema de saúde pública no Brasil. Ribeirão Preto: Editora da Sociedade Brasileira de Genética/CNPq; 1986.

Ramalho AS, Paiva e Silva B. A portaria no. 822/01e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cadernos de saúde pública* 2003 Jul-Ago; 19 (4): 1195-99.

Ramos AJS, Rocha AM, Costa ADM, Benicio AVL, Ramos ALC, Silva CRA *et al.*
Evaluation of neonatal screening for congenital diseases in Campina Grande, PB, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003 June; 47 (3): 280-4.

Ranney HM, Larson PL & Mccornack Jr GH. Some clinical biochemical and genetic observations on hemoglobin C. *Clin Invest* 1953; 32: 1277.

Rowley PT. Parental receptivity to neonatal sickle cell trait identification. *Pediatrics* 1989; 83 (2): 891-93.

Shah A. Hemoglobinopathies and other congenital hemolytic anemia. *Indian Journal of Medical Science* 2004 Nov; 58 (11): 490-3.

Salzano FM. Saúde pública no Primeiro e Terceiro Mundos: desafios e perspectivas. *Ciência e Saúde Coletiva* 2002; 7 (1): 7-16.

Salzano FM, Tondo CV. Hemoglobin types in Brazilian populations. *Hemoglobin* 1983; 6 (85): 97.

Salzano FM, Rocha FJ, Tondo CV. Hemoglobin types and gene flow in Porto Alegre, Brazil. *Acta Genetica and Statistica Medica* 1968; 18: 449-57.

Sahhar M, Young M, Sheffield L, Aitken M. Educating genetic counselors in Australia: developing an international perspective. *Journal of genetic counseling* 2005; 14 (4): 283-94.

Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FAJ, Cate HT, Rojer RA, Brandjes, APM. Sickle cell disease; a general overview. *The journal Netherlands of medicine* 2004 Nov; 62 (10).

Schwartz IVD, Neto EC, Giugliani R. Considerações sobre o momento da colheita da triagem neonatal. *Jornal de Pediatria* 2000; 76 (6): 474-5.

Serjeant GR, Serjeant BE, Forbes M, Hayes RJ; Higgs DR & Lehmann H. Haemoglobin gene frequencies in the Jamaican population: a study of 100.000 newborns. *British Journal of Haematology* 1986; 64: 253-62.

Shaffer TJ, 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. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1996; 18: 36-41.

Silla LMR. Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil. *Journal of Pediatrics* 1999; 75 (3): 145.

Silva-Lima JC. Interação de anemia falciforme e alfa talassemia. Aspectos moleculares, clínicos, hematológicos e bioquímicos - um estudo na população brasileira. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1997.

Silva RBP e Ramalho AS. Riscos e benefícios da triagem genética: o traço falciforme como modelo de estudo em uma população brasileira. *Cad Saúde Pública* 1997 abr-jun; 13 (2): 285-94.

Silva RBP, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. *Rev Saúde Pública* 1993 Fev; 27 (1): 54-8.

Silvestroni E, Bianco I, Graziani B, Carboni C, D'arca SU. First screening of thalassaemia carriers in intermediate schools in Latium. *J Med Genet* 1978; 15: 202-7.

Siqueira AMF. Contribuição para o estudo das alterações moleculares e interferentes na expressão fenotípica das hemoglobinopatias a partir de um programa de diagnóstico neonatal. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2004; 36 (3): 227-8.

Smith AJ, Kidney RT. Sickle cell disease: Screening and management in newborn and infants. *American Family Physician* 1993 July; 48 (1): 95-102.

Sociedade brasileira de triagem neonatal. Triagem neonatal- passo a passo 2006a. Disponível em: [URL:http://www.sbtn.org.br](http://www.sbtn.org.br).

Sociedade brasileira de triagem neonatal. Triagem neonatal- passo a passo 2006b. Disponível em: [URL:http://www.sbtn.org.br](http://www.sbtn.org.br).

Sommer CK, Goldbeck AS, Wagner SC, Castro SM.. Neonatal screening for hemoglobinopathies: a one-year experience in the public health system in Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2006 Sep; 22 (8): 1709-14.

Sonati MF, Farah SB, Ramalho AS, Costa FF. High prevalence of alpha-thalassemia in a Black population of Brazil. *Hemoglobin* 1991; 15: 309-11.

Souza CFM, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciência e Saúde Coletiva* 2002; 7 (1).

Souza CG. O campo da anemia falciforme e a informação genética: Um estudo sobre o Aconselhamento Genético. [Dissertação de mestrado]. Brasília: Universidade de Brasília; 2006. 58-60 p.

Tome-Alves R, Marchi-Salvador DP, Orlando GM *et al*. Hemoglobins AS/alpha thalassemia: diagnostic importance. *Rev Bras Hematol Hemoter*; 2000 Sept-Dec; 22 (3): 388-94.

Thumasathit B, Nondasuta A, Silpisornkosol S, Lousuebsakul B, Unchalipongse P, Mangkornkanok M. Hydrops fetalis associated with Bart's hemoglobin in northern Thailand. *J Pediatr* 1968; 73: 132.

Valverde Munoz K. Drepanocitosis: Terapia Actual. *Rev Méd Hosp Nac Niños* 2004; 39 (1): 73-8.

Verger P. Flux et reflux la traide des nègres entre Golfe de Benin et Bahia de Todos os Santos du dix-septième au dix-neuvième siècle. *Ecole Pratique des Hautes Etudes* 1968, Soborne, Paris.

Viana-Baracioli LMS, Bonini-Domingos CR, Pagliusi RA *et al.* Prevenção de hemoglobinopatias a partir do estudo em gestantes. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2001 jan-abr 2001;23 (1): 31-9.

Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics* 1988; 81 (6): 749-55.

Vogel F & Motulsky AG. *Human genetics. Problems and approaches.* Springer-Verlag 1997, Berlin.

Waye JS, Chui DHK. The α -globin gene cluster: genetics and disorders. Clin Invest Med 2001;24 (2): 103-9.

Weatherall DJ. Fortnightly review - the thalassaemias. BMJ 1997a; 314: 1675-8.

_____. ABC of clinical haematology: The hereditary anaemias. BMJ 1997b; 314: 492.

_____. Science, medicine, and the future: Single gene disorders or complex traits: lessons from the thalassaemias and other monogenic diseases. BMJ 2000; 321: 1117-20.

Weatherall DJ, Provan AB. Red cells I: Inherited anaemias. The Lancet 2000 Apr; 355: 1169-75.

Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bulletin of the World Health Organization 2001; 79 (8): 704-12.

Wintrobe MM. Clinical Hematology. Philadelphia, USA: Lea and Febiger; 1981.

WHO (World Health Organization), 1983. Community control of hereditary anaemias. Bulletin of the World Health Organization, 61:63-80.

WHO Working Group. Hereditary anaemias: genetic basis, clinical features, diagnosis, and treatment. Bull WHO 1982; 60: 643-60.

Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. BMJ 1996;312:430-4.

Yao-Hua Z, Maccabe LL, Wilborn M, Therrell BL Jr, Maccabe ERB. Application of molecular genetic in public health: Improved follow up in a neonatal hemoglobinopathyscreening program. Biochemical medicine and metabolic biology 1994: 5227-35.

Zago MA. Hemoglobinopatias: prevalência e variabilidade. Rev Paul Méd 1986; 104 (6)300-4.

_____. Anemia falciforme e doenças falciformes. In: Manual de Doenças Mais Importantes, por Razões Étnicas, na População Afro-descendente (Secretaria de Políticas Públicas, org.), pp. 13-35, Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

_____. 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; 2002; 9-11.

Zago MA, Costa FF, Bottura C, Ione IG. Hereditary hemoglobin disorders in a Brazilian population. *Human Hered* 1983; 33 (2): 125-9.

ANEXO 1**FORMULÁRIO**

RN: _____

D.NASCIMENTO: _____ ETNIA: _____

NOME RESPONSÁVEL _____

IDENTIFICAÇÃO: () Pai () Mãe () Outros _____

GRAU DE ESCOLARIDADE: _____

ENDEREÇO: Rua: _____ No. _____ Bairro: _____

TIPO DE HEMOGLOBINOPATIA:

() HbAS () HbSS () HbS β tal () HbSD () Outras _____

DECENDÊNCIA: () Negra () Italiana () Outros

1- O que você entendeu quando comunicaram sobre a alteração do exame?

2- A família foi avisada para trazer o bebê para uma nova coleta de sangue para confirmar o resultado?

() SIM () NÃO

3- Em caso afirmativo, a criança foi levada para fazer a recoleta?

() SIM () NÃO

4- Foi solicitado exame dos pais ou de algum membro da família?

() SIM () NÃO

Em caso afirmativo, de quem?

 Em caso afirmativo, o que deu no(s) resultado(s)?

5- Quando entregaram o resultado da confirmação, foi avisado para procurar um médico?

() SIM () NÃO

6- Como se deu a procura pelo médico?

- A pessoa que entregou o resultado já marcou a consulta.
 Pediram para você procurar um médico indicando o nome dele e o local que ele atende.
- 7- No caso de você ter marcado a consulta depois da entrega do resultado, esta foi depois de quanto tempo?
 Marcou no mesmo dia
 Marcou a consulta depois de 1 a 5 dias
 Marcou a consulta depois de 6 a 15 dias
 Marcou a consulta depois de 16 a 29 dias
 Marcou a consulta depois de um mês ou mais
 Não procurou nenhum médico
- 8- No caso da 1ª. Consulta ter sido marcada depois de 1 mês da entrega do resultado, foi porque:
 Não havia data disponível antes desta
 Havia data disponível antes, mas escolhi a data
- 9- O que você entendeu quando o médico lhe explicou sobre a alteração do exame?

PARA OS PAIS QUE POSSUEM FILHOS HETEROZIGOTOS:

- 10- De acordo com a explicação médica você acha que há risco do casal de ter outros filhos com o mesmo resultado para este exame?
 SIM NÃO
- 11- De acordo com a explicação médica você acha que há risco do bebê, quando adulto ter filhos com a mesma alteração?
 SIM NÃO
- 12- De acordo com a explicação médica você acha que o bebê, quando adulto, poderá ter filhos doentes se ele se casar com uma pessoa com a mesma alteração?
 SIM NÃO
- 13- A família já sofreu algum preconceito devido a alteração no exame do pezinho?
 SIM NÃO
Em caso afirmativo, de quem?
 Familiares Outros

SOMENTE PARA OS BEBÊS HOMOZIGOTOS

- 14- O bebê está fazendo tratamento?
 SIM NÃO
Em caso positivo, qual?

15- Quanto a entrega da medicação gratuita para o tratamento:

- Está sempre disponível, nunca faltou.
- Algumas vezes não estava disponível.
- Nunca esteve disponível.

PARA OS CASOS EM QUE AMBOS OS PAIS SÃO HETEROZIGOTOS

16- Depois das explicações médicas, o casal decidiu:

- Não ter mais filhos
- Ter mais filhos

ANEXO II**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, _____, RG _____, DECLARO para fins de participação em pesquisa, na condição de (sujeito da pesquisa), que fui devidamente esclarecido do Projeto de Pesquisa intitulado **Análise crítica do Programa de Triagem Neonatal para detecção de hemoglobinopatias em Dourados- MS**, desenvolvido pela pesquisadora Renata Andréia Volpe de Souza, professora do curso de Biomedicina da UNIGRAN (Centro Universitário da Grande Dourados), sendo suficientemente informado a respeito da pesquisa em estudo e que li, ou que foram lidas para mim, as premissas e condições deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Declaro ainda que ficou suficientemente claro para mim o objetivo do estudo, que é avaliar a efetividade do programa de triagem neonatal no município de Dourados, tendo como justificativa a pretensão de contribuir com os gestores de saúde, instigando reflexões e se necessário mudanças de atitudes, que venham beneficiar os colaboradores e usuários do Programa de Triagem Neonatal. Compreendi totalmente como será a minha participação no estudo, onde apenas responderei a um questionário que traz questões sobre a triagem neonatal, não me oferecendo nenhum desconforto ou riscos físicos e/ou psíquicos e morais. Também estou ciente que não terei nenhuma despesas e/ou compensações pela participação e que me foram concedidas as garantias de: retirar a qualquer momento meu consentimento de participação na pesquisa, sem qualquer prejuízo; de privacidade, pois os dados obtidos nas entrevistas serão analisados, não sendo divulgados em nenhuma hipótese ou circunstância o meu nome ou de algum membro de minha família; bem como a garantia de poder receber esclarecimentos permanentes sobre

o andamento da pesquisa, cuja forma de contato é pelo telefone residencial da pesquisadora F: 3426-4499, celular 9973-2220 ou ainda da Universidade em que trabalha F: 3411-4193 (período da manhã).

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa.

Dourados, MS: ____/____/____

Assinatura do responsável

QUALIFICAÇÃO DO DECLARANTE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Objeto da Pesquisa (Nome):.....
 RG:.....Data de nascimento:..... / / Sexo: M () F ()
 Endereço: n° Apto:
 Bairro:.....Cidade:.....Cep:.....Tel:.....

Assinatura do Declarante

Representante legal:.....
 Natureza da Representação:
 RG:..... Data de nascimento:...../...../..... Sexo: M () F ()
 Endereço:.....n°.....Apto:.....
 Bairro:..... Cidade:.....Cep:.....Tel:.....

Assinatura do Declarante

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR

DECLARO, para fins de realização de pesquisa, ter elaborado este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), cumprindo todas as exigências contidas nas alíneas acima elencadas e que obtive, de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante acima qualificado para a realização desta pesquisa.

_____, ____ de _____ de 2006.

Renata Andréia Volpe de Souza

ANEXO III

ARTIGO À SER SUBMETIDO A REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA

⁵ANÁLISE CRÍTICA DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL PARA
HEMOGLOBINOPATIAS EM DOURADOS- MS

CRITICAL ANALYSIS OF SCREENING NEONATAL'S PROGRAM FOR
HEMOGLOBINOPATHIES IN DOURADOS - MS

Renata A. Volpe de Souza^I; Riccardo Pratesi^{II}

^I Biomédica. Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília.

^{II} Prof. Dr., Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Pediatria, Universidade de Brasília, Campus Universitário Darci Ribeiro, Brasília – DF.

Correspondência: Riccardo Pratesi. Rua: SQN 212, bloco F, ap. 605. Brasília, DF-70864-060. e-mail: riccardop@abordo.com.br

⁵ CRITICAL ANAL SCREENING NEONATAL'S PROGRAM FOR HEMOGLOBIN

RESUMO

Embora estejam claros os benefícios da implantação do programa de triagem neonatal para as hemoglobinopatias, é comum encontrar estudos que apontam falhas nesses programas. O estudo teve como objetivo avaliar a eficiência do programa de triagem neonatal para hemoglobinopatias no município de Dourados, estado do Mato Grosso do Sul. Aplicou-se um questionário a 32 famílias que possuíam filhos com hemoglobinopatias, detectadas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2005. Também foram verificadas a prevalência das hemoglobinopatias e a cobertura do PTN (Programa de Triagem Neonatal), através de dados colhidos junto ao SRTN (Serviço público de Referência em Triagem Neonatal). Das 242 ocorrências de hemoglobinopatias detectadas, a HbAS demonstrou prevalência de 1,37%, a HbAC de 0,37 e a HbAD de 0,007. Um aspecto bastante positivo encontrado, foi a cobertura do programa (81,4%), a qual apresentou-se como a maior relatada até agora em publicações científicas. Também foram encontrados alguns problemas relacionados ao acompanhamento dos casos positivos, onde destacam-se: a não convocação para o exame confirmatório; a ausência de encaminhamento médico; a ausência de investigação do risco de recorrência na família e a ausência de compreensão do AG (Aconselhamento Genético). As falhas apontadas estão relacionadas ao atendimento fornecido pelos integrantes do programa, o que poderá ser solucionado por estes após implementações de ações corretivas internas. Outras delas estão diretamente associadas ao nível educacional da população, o que envolve questões mais complexas para serem resolvidas.

Palavras-chave: Triagem neonatal, hemoglobinopatias, saúde pública.

ABSTRACT

Although they are clear the benefits of the implantation of the program of selection neonatal for the hemoglobinopathies, it is common to find studies that point flaws in those programs. The study had as objective evaluates the efficiency of the program of screening neonatal for hemoglobinopathies in the municipal district of Dourados, state of Mato Grosso of the South. A questionnaire was applied 32 families that possessed children with hemoglobinopathies, detected in the period of January from 2000 to December of 2005. Also the frequency of the hemoglobinopatias and the covering of PSN were verified (Program of Screening Neonatal), through data picked SRSN close to (Public Service of Reference in Screening Neonatal). Of the 242 occurrences of detected hemoglobinopathies, HbAS demonstrated frequency of 1,37%, HbAC 0,37 and HbAD 0,007. A quite positive aspect found, it was the covering of the program (81,4%), which came as the largest told up to now in scientific publications. They were also found some problems related to the attendance of the positive cases, where they stand out: the non summons for the exam confirmatory; the absence of medical direction; the absence of investigation of the risk of happen again in the family and the absence of understanding of CG (Genetic Counseling). The pointed flaws are related to the service supplied by the members of the program, what can be solved by these after implementations of internal corrective actions. Another of them are directly associated at the education level of the population, what involves more complex subjects for us to be resolved.

Word-key: Screening neonatal, hemoglobinopatias, public health.

INTRODUÇÃO

Principalmente devido a alguns fatores como o desenvolvimento socioeconômico da população, controle dos fatores ambientais e aos grandes avanços científicos na área de saúde, as patologias de origem infecciosas, que em outros tempos assolavam a população mundial, deixaram de ser consideradas um problema de saúde pública, dando lugar às doenças genéticas. Entre as patologias genéticas mais prevalentes, as hemoglobinopatias merecem lugar de destaque. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam que 270 milhões de pessoas em todo mundo carregam genes que determinam a presença de hemoglobinas anormais em várias combinações, com conseqüências que variam de quase imperceptíveis às letais (Backes *et al.*⁴, 2005).

No Brasil, devido à miscigenação entre os povos colonizadores houve a dispersão desses genes anormais, principalmente os que originam as falcemias e as talassemias. A característica de traço falciforme (AS) apresenta prevalência de 6,6% de negros no Estado de São Paulo, região Sudeste do Brasil e freqüências de 2,7% de traço falciforme e 0,09% de doença falciforme (0,07% HbSS e 0,02% HbSC) na população brasileira em geral (Adorno *et al.*¹, 2005). Para a prevenção e controle das mesmas, alguns programas de controle foram implementados pelos governos estaduais e federais. Entre eles, merece destaque o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), implantado em 06 de julho de 2001 com a publicação da portaria GM/MS nº. 822. Ele visa o diagnóstico e a terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém - nascido, bem como prestar orientação necessária aos pais. Segundo essa portaria, o PNTN deverá detectar os casos suspeitos visando alcançar cobertura de 100%, confirmar diagnóstico, acompanhar e oferecer

tratamento dos casos identificados nas respectivas doenças congênitas de acordo com uma das três fases de implantação do programa¹⁸.

Existem poucos trabalhos publicados em relação aos Programas de Triagem Neonatal e embora estejam claros os benefícios da implantação do PNTN na detecção das hemoglobinopatias e acompanhamento das famílias de neonatos portadores de tais patologias, é comum encontrar estudos que apontam falhas nestes programas. No artigo publicado por Ramalho & Paiva e Silva²⁷ (2003), discute-se alguns pontos de distorções que podem comprometer o êxito do PNTN no Brasil, a saber: falta de infra-estrutura e de profissionais qualificados, incompreensão do resultado do exame pelas famílias e lentidão no encaminhamento de pacientes afetados. Souza *et al.* (2002) apontam problemas em relação ao custo-benefício do programa, devido à alta taxa de heterozigotos detectados com elevado custo de segmento com efeitos do aconselhamento genético ainda não bem estabelecidos. Pesquisadores internacionais também relatam preocupações com o funcionamento do referido programa. Cunningham⁷ (2001) revela a necessidade de programas na Califórnia que incluam aconselhamentos individuais para famílias com recém-nascidos afetados pelo teste de triagem neonatal, além da necessidade de melhora na qualidade do aconselhamento e de mais pessoas para trabalharem nesses programas. Farrel *et al.*¹⁰ (2001) também observam a falta de qualidade nos programas avaliados em vários estados pertencentes ao Estados Unidos e a ampla variação a respeito das características de aconselhamento. Nesses aponta diferenças significativas entre os aconselhamentos de acordo com o profissional conselheiro, e melhores práticas por enfermeiros e médicos subespecialistas do que por médicos de cuidados primários, enfim os autores concluem que atualmente não há nenhuma prática melhor sendo evidenciada.

Frente a escassez de trabalhos científicos concernentes a Programas de Triagem Neonatal no Brasil, da alta morbidade em decorrência das hemoglobinopatias, bem como da importância do diagnóstico precoce das mesmas, o presente trabalho pretende avaliar a efetividade do Programa de Triagem Neonatal para hemoglobinopatias no município de Dourados. Nossa escolha deve-se, em parte, ao fato dessa cidade – segunda maior população do estado – participar desse programa desde sua implantação pelo governo, além do fato de não existir nenhum estudo regional sobre este tema no estado. Por se tratar de um programa considerado recente, intencionamos verificar se há falhas que possam comprometer o êxito do programa.

CAUSÍSTICA E MÉTODO

O projeto de pesquisa consistiu em um estudo descritivo do tipo prospectivo - análise crítica do PNTN para hemoglobinopatias e retrospectivo - determinação da prevalência e distribuição étnica das hemoglobinopatias detectadas pelo PNTN do município de Dourados, estado do Mato Grosso do Sul, no período de 2001 a 2005. Para o estudo quantitativo retrospectivo, a amostra foi composta por dados secundários (resultados dos exames de triagem neonatal para hemoglobinopatias) e para o estudo prospectivo, foi realizado um sorteio de modo a compor uma amostra de 32 pais ou responsáveis pelos recém-nascidos, cujo número foi previamente calculado através do programa Epi Info versão 3.3.2, com margem de erro de 2% e nível de significância de 99%. Foram inclusos todos os pais ou responsáveis dentro dos selecionados, que concordaram em participar da pesquisa respondendo o questionário e excluídos os que não concordaram, os não encontrados e a população indígena. O projeto passou pela aprovação inicial do Comitê de Ética (CEP) do

Centro Universitário da Grande Dourados e aos participantes foi apresentado o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, seguindo as normas de ética em pesquisa. Os dados foram tabulados e expressos por meio de ferramentas estatísticas através do programa Excel 7.0 (Microsoft) e para cálculo da cobertura do programa utilizou-se a fórmula: $\text{cobertura} = \frac{\text{número de rastreados} \times 100}{\text{número de nascidos vivos}^{24}}$. As análises estatísticas dos dados basearam-se em cálculos de prevalência das variáveis quantitativas e em algumas realizou-se a comparação de prevalências pelo teste do qui-quadrado (χ^2), considerando-se 5% como nível de significância.

RESULTADOS

Tabela I: Cobertura do Programa Nacional de Triagem Neonatal no município de Dourados – MS em relação ao número de nascidos vivos, durante o período de janeiro de 2001 a dezembro de 2005.

ANO	POPULAÇÃO TRIADA	NASCIDOS VIVOS	COBERTURA (%)
2001	2.466	3.614	68,2
2002	2.622	3.282	79,9
2003	2.793	3.560	78,5
2004	3.025	3.700	81,8
2005	2.929	3.573	82,0
TOTAL	13.835	17.729	81,4

Tabela II: Prevalência das hemoglobinopatias detectadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal no município de Dourados – MS, durante o período de janeiro de 2001 a dezembro de 2005.

ANO	POPULAÇÃO TRIADA	Hb AS		Hb AC		Hb AD	
		n	%	n	%	n	%
2001	2.466	27	1,09	6	0,24	1	0,04
2002	2.622	28	1,06	10	0,38	0	0
2003	2.793	41	1,47	7	0,25	0	0
2004	3.025	49	1,62	16	0,52	0	0
2005	2.929	45	1,53	12	0,4	0	0
TOTAL	13.835	190	1,37	51	0,37	1	0,007

Tabela III: Distribuição racial das crianças cujas famílias foram selecionadas para aplicação do questionário e de seus antecedentes.

RAÇA NEONATOS			RAÇA ANTECEDENTES		
	n	%		n	%
NEGRO	7	21,9	NEGRO	26	81,2
BRANCO	18	56,3	BRANCO	6	18,8
AMARELO	0	0	OUTROS	0	0
PARDO	7	21,9			
INDÍGENA	0	0			
TOTAL	32			32	

Tabela IV: Prevalência das famílias avisadas para coleta.

	AVISADOS PARA RECOLETA		RECOLETA	
	n	%	n	%
Sim	20	62,5	20	62,5
Não	12	37,5	12	37,5
TOTAL	32	100,0	32	100,0

Tabela V: Frequência dos indivíduos que realizaram o exame para detecção de hemoglobinopatias entre os solicitados.

	EXAME SOLICITADO		FEZ EXAME	
	n	%	n	%
Mãe	29	90,6	27	93,1
Pai	25	78,1	18	72,0
TOTAL	54		45	

$p = 0,031$; $\chi^2 = 4,63$

Tabela VI: Análise do grau de escolaridade x compreensão ao aconselhamento genético.

ESCOLARIDADE	C. SATISFATÓRIA		C. INSATISFATÓRIA	
	n	%	n	%
Analfabeto	0	0,0	13	86,7
E. fundamental	11	78,6	2	13,3
E. médio	3	21,4	0	0,0
E. superior	0	0,0	0	0,0
Pós- graduação	0	0,0	0	0,0
TOTAL	14	100,0	15	100,0

$p = 0,000159$; $\chi^2 = 18,63$

DISCUSSÃO

As altas prevalências de hemoglobinopatias por si só já justificariam a elaboração de uma portaria que as incluíssem nos programas de triagem neonatal, contudo, outros fatos importantes devem ser levados em consideração para tal atitude. Somados as características de transmissão genética, de impossibilidade de cura, com resultados benéficos demonstrados pela detecção e tratamento precoce, torna-se indiscutível a importância da triagem neonatal destas patologias. Neste estudo evidenciou-se, logo de início, a alta prevalência das hemoglobinopatias quando comparada às outras patologias triadas pelo PNTN. Dos 13.835 testes de triagem neonatal feitos no município de Dourados, durante o período de 2001 a 2005, verificou-se 242 (1,75%) casos de hemoglobinopatias (tabela II). As outras patologias triadas revelaram prevalências de 5 ocorrências (hipotireoidismo), 5 ocorrências (fibrose cística) e nenhuma ocorrência para fenilcetonúria. Este resultado condiz com o alerta de Ramalho *et al.*²⁵ (2002) a respeito da Triagem Neonatal para hemoglobinopatias: “[...] tal portaria também corrigiu uma antiga distorção, ao adequar à triagem neonatal de distúrbios metabólicos às características étnicas da população brasileira. De fato, só a anemia falciforme, por exemplo, tem uma incidência entre recém-nascidos brasileiros cerca de dez a trinta vezes maior que a da fenilcetonúria, que, juntamente com o hipotireoidismo congênito, era tradicionalmente associada ao "teste do pezinho”.

Como a presença das hemoglobinopatias na população está diretamente relacionada com as origens raciais - prevalências maiores das hemoglobinopatias S e C são observadas em descendentes de negros africanos e de talassemia em descendentes de italianos^{15, 19, 30, 20} e a população brasileira é caracterizada por uma mistura de raças, para a análise da prevalência na população estudada, em primeiro

instante resgatamos um pouco do povoamento do Brasil e em especial do município de Dourados, objeto do nosso estudo.

A colonização das diversas regiões brasileiras está diretamente ligada ao fator “migração”, que nos séculos XIX e XX contribuiu para colonização das mesmas gerando uma população altamente miscigenada. A miscigenação branco negra ocorreu principalmente nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e na região litorânea do Nordeste. No Nordeste, extremo Norte, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Goiás predominou a mistura do branco com o índio, enquanto que no Sul do país houve predominância do branco (Naoum¹⁹, 1984). O povoamento do município deu-se com a trajetória de várias correntes migratórias oriundas de outros estados, destacando-se a migração gaúcha a partir do final do século XIX. “A partir do ano de 1893 nova e significativa corrente migratória dirigiu-se para o estado do Mato Grosso do sul. Foram os rio-grandenses fugitivos, em sua maior parte, das conseqüências da Revolução Federalista, corrida no rio Grande do sul entre os anos de 1893 e 1895. Em vários municípios eram organizadas comitivas... Fixavam-se assim próximo a Ponta Porã ou Dourados ou seguiam adiante, até Miranda, Aquidauana, Campo Grande, encontrando em território mato-grossense, clima e paisagens semelhantes às do Rio Grande [...]” (Gressler & Swensson¹², 1988). A composição do município é elucidada por levantamentos dos censos demográficos. Em 1980 este revelava que a população era constituída por 65.170 pessoas originárias do próprio estado e 40.213 vindas de outros estados da federação, sendo os estados mais representativos, em termos populacionais São Paulo, com 16.558; Paraná, com 4.332; Rio Grande do Sul, com 4.064; Minas Gerais, com 3.416; Pernambuco, com 2.570; Ceará, com 2.2364; Bahia, com 2.160; Alagoas, com 1.447, e dos demais estados o número é inferior a 1.000 pessoas. Entre os estrangeiros que migraram

para Dourados, destacam-se os países: Japão, com 361; Portugal, com 83, Paraguai, com 77, etc.¹².

Das 242 ocorrências de hemoglobinopatias detectadas, a HbAS demonstrou prevalência ao longo dos cinco anos de 1,37%, a HbAC de 0,37 e a HbAD de 0,007 (tabela I). O genótipo mais prevalente encontrado – HbAS, apresentou prevalência menor do que os relatados na maioria de outros estudos recentes. Brandelise *et al.*⁵ (2004) em estudo realizado no estado de São Paulo no período de 1992 a 2000, encontraram prevalência de 2,0% de HbAS; Lobo *et al.*¹⁵ (2003) encontraram prevalência de 3,96% de HbAS no Rio de Janeiro no período de 2000 a 2001; Araújo *et al.*³ (2004) no Rio Grande do Norte em 2001 encontraram 1,5% de HbAS; Ducatti *et al.*⁹ (2001) 3,72 de HbAS em São José do Rio Preto (interior de São Paulo) entre os anos de 1997 e 1998. Somente demonstrou prevalências menores do que os trabalhos de Pultrini *et al.*²⁴ (2004): 2,35% de HbAS na região Oeste de São Paulo e Sommer *et al.*³¹ (2006): 1,14% no Rio Grande do Sul. Quanto ao segundo maior genótipo prevalente encontrado – o HbAC, a prevalência deste estudo demonstrou ser inferior a quase todos estudos relatados acima, com exceção de Sommer *et al.*³¹ (2006) que foi de 0,19% e de Araújo *et al.*³ (2004): 0,31%. Já em relação a HbAD, esta se mostrou inferior a todos eles. Assim, conclui-se que as diferenças encontradas em relação a prevalência de hemoglobinopatias nas diferentes regiões apontadas acima, refletem a diversidade de origens raciais e os variados graus de miscigenação presentes no Brasil.

É interessante ressaltar a ausência de homozigose bem como de talassemia durante o período da análise. Este último não é surpreendente, sendo encontrado também em outros trabalhos^{26, 4, 15}. Como pode-se verificar anteriormente, a população de Dourados foi colonizada por diversas raças e sofreu durante este

processo intensa influência das migrações gauchas, e como o estado do Rio Grande do Sul foi colonizado principalmente por italianos, esperava-se que houvesse casos de talassemia no município. Uma provável explicação para o resultado encontrado, pode ser a mesma elucidada pelos autores anteriormente citados - o fato que as técnicas utilizadas nos Programas de Triagem Neonatal (Eletroforese de hemoglobina, Focalização Isoelétrica e HPLC) não identificam portadores da Talassemia beta, os quais só podem ser detectados por procedimentos de Biologia Molecular. Em razão disso, sugerimos novas pesquisas na população com emprego de outras técnicas laboratoriais para esclarecer o ocorrido. Já a ausência de indivíduos com genótipo de homozigose, pode ser considerado um ponto positivo do programa, uma vez que sua meta é diminuir a morbimortalidade provocada por estas patologias.

Embasando-se nos relatos de Salzano *et al.*²⁹ (1968) que alertam sobre a utilização com cautela da classificação por cor da pele e outras características como única mensuração de raça, justificando-se pela miscigenação significativa e progressiva da população brasileira, verificamos neste estudo além da raça, também a origem racial dos mesmos. Constatou-se que a maioria destes 18 (56,3%) eram brancos, entretanto 26 (81,2%) possuíam antecedentes negros (tabela III). Este resultado confirma os relatos presentes na literatura sobre a influência da raça negra na dispersão da hemoglobinopatia S^{19, 15}.

“A implantação de uma política estadual de saúde leva tempo para ser colocada em prática” (Ramalho *et al.*²⁶, 2004). No estado do Mato Grosso do Sul, a implantação da triagem neonatal para hemoglobinopatias através da publicação da portaria nº. 856 de 12 de novembro de 2002, é algo considerado relativamente novo para avaliação. Contudo, a expressão de resultados preliminares poderá revelar

aspectos positivos, bem como detectar falhas que possam comprometer o êxito do programa. Uma das intenções deste programa é alcançar a cobertura de 100%. No presente estudo verificou-se que embora o programa ainda não tenha atingido esta meta, a cobertura vem aumentando ao longo dos anos, com pequena diminuição no ano de 2002 (tabela I). Trabalhos semelhantes têm demonstrado coberturas de 71,52% dos nascidos vivos na Bahia no ano de 2003 (Almeida *et al.*², 2006), 81% para Santa Catarina no período de 1994 a 1998 (Nascimento *et al.*²², 2003), 72% em 2003 no Sergipe (Ramalho *et al.*²⁷, 2004) e 32,2% para Campina Grande de março de 2000 a fevereiro de 2001³⁰. Apoiando-se no relato de Oliveiri *et al.*²¹ (1999): “Mesmo em países tecnologicamente avançados como a Itália, foram precisos 17 anos para atingir uma cobertura de 100% no PTN” e também no fato de que estes resultados podem estar subestimados, uma vez que neste trabalho analisou-se somente os postos da rede pública, julgamos ser altamente benéfico o resultado da cobertura do PNTN no município de Dourados, que como relatamos anteriormente, vem aumentando ao longo do tempo; e quando comparados as coberturas encontradas em outros estudos demonstrou superioridade.

Segundo o presidente da Comissão de Programas de Rastreamento Neonatal da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Ricardo M. R. Meirelles, análises críticas sobre o funcionamento de programas de triagem neonatal são bem vindas e necessárias. Em seu artigo “Triagem neonatal: Ficção ou Realidade?” Meirelles¹⁶ (2000), revela os benefícios das críticas em relação a Programas de Triagem neonatal feitas por alguns pesquisadores e que repercutiram mais tarde em mudanças benéficas a favor destes programas e alerta: “Pior do que não ter programas de triagem neonatal é tê-los ineficazes, pois estes geram uma falsa sensação de segurança, consomem recursos públicos e não contribuem para

minimizar as graves conseqüências das doenças pretensamente rastreadas [...] Triagem neonatal deve ser uma realidade e não uma ficção”. Portanto, além de determinar as prevalências das hemoglobiopatias e a cobertura do programa de triagem neonatal no município de Dourados, outros objetivos foram almejados por esta pesquisa: averiguar como os casos positivos de hemoglobinopatias detectados pelo PNTN estavam sendo acompanhados; analisar a compreensão das famílias perante as informações recebidas dos profissionais do PNTN, e da mesma forma, avaliar a compreensão das famílias em relação ao aconselhamento genético. A portaria nº. 822/01 do Ministério da Saúde¹⁷ regulamenta que: “Todo recém-nascido suspeito de ser portador de uma das patologias triadas deverá ser reconvocato para a realização dos exames complementares confirmatórios... Todo recém-nascido vivo identificado/confirmado como portador de uma das patologias triadas tem direito ao acompanhamento, orientação e tratamento adequado, conforme descrito no Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal e nos respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas a serem elaborados e publicados pela Secretaria de Assistência à Saúde”. Entre os 32 casais que participaram da pesquisa, verificou-se que 12 (37,5%) não foram reconvocados e também não realizaram o exame confirmatório (tabela IV). Este resultado é preocupante, pois segundo Souza *et al.* (2002) “Como qualquer método de rastreio, a TN acaba também por colocar sob suspeita crianças que, na realidade, são “normais” (falsos-positivos)”, além do mais os pontos fundamentais de um programa preventivo de hemoglobinopatias compreendem a divulgação da informação à população, o reconhecimento de heterozigotos, diagnóstico neonatal, e aconselhamento genético (Orlando *et al.*²², 2000), os quais são precedidos pelo

aviso sobre a alteração do teste e a convocação para a realização do exame confirmatório.

Um dos benefícios da triagem neonatal é o fato de que após a identificação da hemoglobinopatia no recém nascido, é desencadeada uma cascata de exames nos demais membros da família, possibilitando a detecção da doença e a investigação e o aconselhamento de outros membros da família³⁴. Ademais, a detecção de possíveis portadores do traço falciforme com posterior orientação quanto ao risco genético, é de extrema importância, pois embora sejam saudáveis podem ser geradores de crianças com a anemia falciforme¹¹. Lobo *et al.*¹⁵ (2003) alertam para o fato de que deve ser considerado o acompanhamento complementar simultâneo feito por programas de aconselhamento genético, além da garantia de acompanhamento médico aos pacientes com doença falciforme para que a triagem neonatal obtenha sucesso. No caso da anemia falciforme, o aconselhamento genético dos pais de crianças, mesmo que não altere as suas decisões reprodutivas, poderá alertá-los para a importância do diagnóstico neonatal de outros filhos que venham a ter³³. Este estudo revelou que no Programa de Triagem Neonatal para hemoglobinopatias do município de Dourados, ocorreram 25 (86,2) solicitações de exame para detecção de hemoglobinopatias de casais com filho (a) portador de traço falciforme e 04 (13,8%) solicitações de exames só da mãe. Das 29 mães que haviam sido solicitadas para realizar o teste, 27 (93,1%) o fizeram e entre o total de 25 pais, 18 (72,0%) fizeram o exame (tabela V). Um casal relatou não ter feito o teste por desinteresse. Estes resultados mostram que durante o acompanhamento do recém-nascido não está havendo realização de exames para avaliar o perfil genotípico de todos os casais que são pais de crianças com traço falciforme e em parte isto deve-se a não solicitação do exame pelo médico, sendo o restante é

decorrente do livre arbítrio dos mesmos. Além disso, ao analisar os resultados demonstrados na tabela V, verificou-se que a adesão das mães a realização dos exames laboratoriais é significativamente maior que a dos pais ($p = 0,031$; $\chi^2 = 4,63$), demonstrando parecer que estas são mais “tocadas” quanto à importância da realização do exame. Estes resultados revelam haver maior necessidade por parte dos profissionais envolvidos com o acompanhamento destas famílias, a fim de solicitar exames de todos os casais cujos filhos são portadores de hemoglobinopatias e criar uma forma de atuação que também atingisse os pais, que na maioria das vezes se encontram mais empenhados no trabalho para sustento da família, deixando para a mãe este tipo de responsabilidade. “Uma mulher portadora de traço falciforme, conscientizada de sua identidade genética, seria aquela que conheceria a identidade genética de seu companheiro e, e somente baseada nesta informação, concretizaria seus projetos reprodutivos” (Diniz & Guedes⁸, 2004).

Visto que todos os participantes que responderam ao questionário eram pais de crianças portadoras de traço falciforme, e a compreensão do aconselhamento genético é o ponto principal do acompanhamento destes. Neste estudo verificou-se que mais da metade, 15 (51,7%) não compreenderam totalmente os esclarecimentos dados pelo clínico. Ao relacionar com o grau de escolaridade, observou-se que entre os que obtiveram compreensão insatisfatória, a grande maioria (86,7%) era composta por analfabetos e o restante (13,3%) possuíam apenas ensino fundamental. Entre os que compreenderam as informações recebidas, 78,6% cursaram ensino fundamental e o restante (21,4%) ensino médio, não existindo nenhum analfabeto entre estes (tabela VI). Estes resultados revelam que a compreensão foi significativamente menor nos indivíduos com pouco grau de escolaridade ($p = 0,000159$; $\chi^2 = 18,63$). Embora uma grande parte da

responsabilidade sobre a eficiência do Programa de Triagem Neonatal recaia sobre os profissionais envolvidos com este trabalho, fica claro que não somente a orientação dos familiares, mas também a educação da população é ainda um grande problema brasileiro que reflete no resultado de programa como este, dificultando o alcance de seus objetivos. Assim, para solucionar este problema seriam necessárias intervenções mais abrangentes no campo educacional. “A viabilidade e a eficiência desses programas dependem basicamente da receptividade da população que, por sua vez, está diretamente relacionada com fatores econômicos, psicológicos e socioculturais extremamente complexos” (Compri *et al.*⁶, 1996). “Nenhum programa de triagem alcança seu objetivo sem a qualidade no aconselhamento e nos cuidados clínicos subseqüentes, entretanto, estes dependem da capacitação, educação e condições financeiras existentes na maioria dos sistemas públicos” (Henthorn *et al.*¹³,2004).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- I. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rêgo M, Reis MG *et al.* Hemoglobinopatias em recém-nascidos de Salvador, Bahia, Nordeste do Brasil. Cadernos de Saúde Pública 2005 Jan-Fev; 21 (1): 292-8.

- II. Almeida AM, Godinho TM, Teles MS, Rehem AP, Jalil HM, Fukuda TG *et al.* Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. Rev Bras Saude Mater Infant. 2006 Mar; 6 (1): 85-91.

III. Araújo CPE, Serafim EDS, Castro Júnior WAP, Medeiros, TMD. Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2004 Jan-Fev; 20 (1): 123-8.

IV. Backes CE, Mallmann TD, Bazzo ML, Santos-Silva MC. Triagem neonatal como um problema de saúde pública. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 2005 Jan-Mar; 27 (1): 43-7.

V. Brandelise 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.

VI. Compri MB, Polimeno NC, Stella MB & Ramalho AS. Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. *Rev Saúde Pública* 1996 Abr; 30 (2): 187- 95.

VII. Cunningham G. Is public health ready for genetics? Un answered question. *Archives pediatrics & adolescent medicine* 2001 Oct; 155 (10): 1175.

VIII. Diniz D, Guedes C. A informação genética na mídia impressa: A anemia falciforme em questão. Instituto de Bioética, direitos humanos e gênero- Série Anis 2004 Jun; 35: 1318-1324.

IX. Ducatti RP, TAEA, Galão HA, Bonini-Domingos CR, Fett-Conte AC. Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos no hospital de base de São José do Rio Preto. Revista brasileira de Hematologia e Hemoterapia 2001 Aug; 23 (1): 23-29.

X. Farrel MH, Certain LK, Farrel PM. Genetic counseling and risk communication services of newborns screening programs [abstract]. Archives Pediatrics & Adolescent Medicine 2001 Fev; 155 (2).

XI. Fost N. Ethical implications of screening asymptomatic individuals. FASEB J 1992; 6: 2813-17.

XII. Gressler LA & Swensson LJ. Aspectos históricos do povoamento e da colonização do estado do Mato Grosso do Sul. São Paulo: Câmara do livro; 1988.

XIII. Henthorn JS, Almeida AM, Davies SC. Neonatal screening for sickle cell disorders. British Journal of Haematology 2004; 124: 259-63.

XIV. Leoneli GG, Imperial RE, Marchi-Salvador DP, Naoum PC, Bonini-Domingos CR. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. Rev Bras Hematol Hemoter 2000 set-dez; 22 (3): 396-403.

XV. Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. Revista Panamericana de Salud Publica 2003 Feb-Mar; 13 (2).

XVI. Meirelles RMR. Triagem neonatal: ficção ou realidade? Arq Bras Endocrinol Metab 2000 Abr; 44 (2): 119-20.

XVII. Ministério da Saúde (MS). Portaria GM/MS n. 822/ GM em 6 de junho de 2001. Instituição do Programa Nacional de triagem neonatal, no âmbito do XX. Sistema Único de Saúde, para Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Fibrose Cística e Hemoglobinopatias- Brasília, MS/ jun. 2001.

XVIII. Naoum PC. Anemias imigrantes: a origem das anemias hereditárias no Brasil. Ciência Hoje 1984; 3 (14): 59-64.

XIX. Naoum PC. Hemoglobinopatias e talassemias. São Paulo: Sarvier, 1997.

XX. Nascimento ML, Pires MMS, Nassar SM, Ruhland L. Evaluation of the neonatal screening program for congenital hypothyroidism of the Health Secretariat of State of Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003 Feb; 47 (1): 75-81.

XXI. Oliveiri A, Fazzini C, Grandolfo ME, Medda E, Stazi MA, D Archivio M, *et al.* La rivalutazione della diagnosi nell'ipotiroidismo congenito. *Ann Ist Super Sanita* 1999; 35: 273-82.

XXII. Orlando GM, Naoum PC, Siqueira FAM, Bonini-Domingos CR. Laboratory diagnosis of Hemoglobinopathies in different population groups. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2000 May-Aug; 22 (2): 111-121.

XXIII. Pereira MG. *Epidemiologia teoria e prática*. 3th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.

XXIV. Pultrini T, Panice KP, Rossi RF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias em municípios da região Oeste do Estado de São Paulo. *Arq Ciênc Saúde* 2004 jan-mar; 11 (1): 20-4.

XXV. Ramalho AS, Magna LA, Paiva e Silva RB. A Portaria MS nº. 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2002 out-dez; 24 (4): 244-50.

XXVI. Ramalho RJR, Ramalho ARO, Oliveira CRP, Aguiar-Oliveira MH. Evolution of the screening program for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in Sergipe State from 1995 to 2003. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004 Dec; 48 (6): 890-6.

XXVII. Ramalho AS, Paiva e Silva B. A portaria no. 822/01e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cadernos de saúde pública* 2003 Jul-Ago; 19 (4): 1195-99.

XXVIII. Ramos AJS, Rocha AM, Costa ADM, Benicio AVL, Ramos ALC, Silva CRA *et al.* Evaluation of neonatal screening for congenital diseases in Campina Grande, PB, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003 June; 47 (3): 280-4.

XXIX. Salzano FM, Tondo CV. Hemoglobin types in Brazilian populations. *Hemoglobin* 1983; 6 (85): 97.

XXX. Salzano FM, Rocha FJ, Tondo CV. Hemoglobin types and gene flow in Porto Alegre, Brazil. *Acta Genetica and Statistica Medica* 1968; 18: 449-57.

XXXI. Silva RBP, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. *Rev Saúde Pública* 1993 Fev; 27 (1): 54-8.

XXXII. Sommer CK, Goldbeck AS, Wagner SC, Castro SM.. Neonatal screening for hemoglobinopathies: a one-year experience in the public health system in Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2006 Sep; 22 (8): 1709-14.