



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

INGRID MANUELA GALDINO DE AGUIAR SILVA

**INCIDÊNCIA DAS HEMOGLOBINOPATIAS
DIAGNOSTICADAS PELO TESTE DO PEZINHO EM UM
LABORATÓRIO PRIVADO DE JOÃO PESSOA-PB NO
PERÍODO DE JANEIRO A JUNHO DE 2017**

JOÃO PESSOA-PB

2017

INGRID MANUELA GALDINO DE AGUIAR SILVA

**INCIDÊNCIA DAS HEMOGLOBINOPATIAS
DIAGNOSTICADAS PELO TESTE DO PEZINHO EM UM
LABORATÓRIO PRIVADO DE JOÃO PESSOA-PB NO
PERÍODO DE JANEIRO A JUNHO DE 2017**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia da Universidade
Federal da Paraíba como pré-requisito para
obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras

JOÃO PESSOA-PB

2017

S5861 Silva, Ingrid Manuela Galdino de Aguiar.

Incidência das hemoglobinopatias diagnosticadas pelo teste do pezinho em um laboratório privado de João Pessoa-PB no período de janeiro a junho de 2017/
Ingrid Manuela Galdino de Aguiar Silva. - - João Pessoa, 2017.

50f.: il. -

Orientador: Robson Cavalcante Veras.
Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Anemia falciforme. 2. Hemoglobinopatias. 3. Talassemia. 4. Triagem neonatal.
5. Farmacologia. 6. Ciências farmacêuticas.

BS/CCS/UFPB

CDU: 616.155.194(043.2)

INGRID MANUELA GALDINO DE AGUIAR SILVA

**INCIDÊNCIA DAS HEMOGLOBINOPATIAS DIAGNOSTICADAS PELO
TESTE DO PEZINHO EM UM LABORATÓRIO PRIVADO DE JOÃO
PESSOA-PB NO PERÍODO DE JANEIRO A JUNHO DE 2017**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à coordenação do Curso de
Farmácia da Universidade Federal da
Paraíba como pré-requisito para obtenção
do título de Farmacêutico.

Aprovado em _____ de _____ de 20_____.

Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras
Orientador - UFPB

Prof^a. Dr^a. Daniele Idalino Janebro Ximenes
Examinadora - UFPB

Dr^a. Edla Julinda Ribeiro Coutinho Espínola Guedes
Examinadora - UFPB

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por me permitir atingir as minhas metas apesar de todas as dificuldades e barreiras que me deparei.

Aos meus pais, Valdeide e José Antônio, que me apoiaram desde o início na minha decisão de seguir esta longa caminhada, sempre me dando suporte e palavras de incentivo quando eu mais precisava.

À minha irmã, Emilly, que sempre esteve presente ao meu lado em todos os momentos da minha vida, me apoiando e ajudando quando eu mais precisava, sempre com paciência e palavras de conforto.

À minha tia Rose, que esteve sempre presente em minha vida como uma segunda mãe e me ajudando em diversos momentos.

Ao meu orientador Robson, pelas orientações e contribuições fundamentais para a realização desse trabalho, pelos seus incentivos e sua confiança, como também por me apresentar a hematologia de forma tão brilhante em suas aulas e fazer eu me apaixonar por essa área.

À professora Daniele, pelos conhecimentos transmitidos em suas aulas com tanta competência e dedicação aos seus alunos.

À Edla, pelas contribuições imprescindíveis para a realização dessa pesquisa e pela sua dedicação durante as aulas práticas de hematologia, sempre mostrando a excelente profissional que é.

Aos meus demais professores, que contribuíram para a minha formação e para a minha futura vida profissional.

Aos amigos que fiz durante o curso, que vivenciaram comigo todos os momentos da nossa vida acadêmica com companheirismo e união, se ajudando mutuamente nesses longos cinco anos.

Ao laboratório Analisis, por permitir a realização dessa pesquisa.

RESUMO

A triagem neonatal, conhecida como teste do pezinho, é um exame realizado em recém-nascidos para diagnóstico de doenças hereditárias, metabólicas e congênitas que podem causar sequelas e até a morte se não tratadas ainda precocemente. Dentre as doenças detectadas nesse teste estão as hemoglobinopatias, distúrbios genéticos hereditários mais comuns em todo o mundo, causados por mutações nos genes que codificam as cadeias alfa e beta da hemoglobina. As mais frequentes são as doenças falciformes e as talassemias. O objetivo desse estudo foi avaliar a incidência de hemoglobinopatias nos resultados da triagem neonatal realizada em um grande laboratório privado de João Pessoa-PB em recém-nascidos no período de janeiro a junho de 2017. Foi realizada uma análise transversal e descritiva de 334 resultados de testes do pezinho, no qual 15 neonatos apresentaram alterações. Dentre eles, 2 (0,6%) possuíam a Hb FAS, 2 (0,6%) possuíam a Hb FAC e nenhum deles possuía a anemia falciforme ou alguma talassemia. Além das hemoglobinopatias, foram encontradas outras doenças triadas nos resultados: 1 (0,3%) caso de fibrose cística, 2 (0,6%) crianças com aminoacidopatias, 1 (0,3%) com deficiência de G6PD, 1 (0,3%) caso com hipotireoidismo congênito (HC) e 6 (1,8%) com suspeita de HC. Este estudo permitiu demonstrar que o teste do pezinho tem importância na detecção de doenças ainda na fase assintomática para a redução de injúrias e da mortalidade.

Palavras-chave: anemia falciforme, hemoglobinopatias, talassemia, triagem neonatal.

ABSTRACT

The newborn screening, also known as Guthrie test, is an examination of newborns for the diagnosis of hereditary, metabolic and congenital diseases that can cause sequels and even death if not treated early. Among the diseases detected in this test are hemoglobinopathies, the most common inherited genetic disorders worldwide, caused by mutations in the genes encoding the alpha and beta chains of hemoglobin. The most frequent are sickle cell disease and thalassemias. The objective of this study was to evaluate the incidence of hemoglobinopathies in the results of newborn screening performed in a large private laboratory in João Pessoa-PB in newborns from January to June 2017. A cross-sectional and descriptive analysis of 334 test results of the Guthrie tests was performed, in which 15 newborns presented alterations. Among them, 2 (0.6%) had Hb FAS, 2 (0.6%) had Hb FAC and none of them had sickle cell anemia or any thalassemia. Besides the hemoglobinopathies, other diseases were founded in the results: 1 (0.3%) case of cystic fibrosis, 2 (0.6%) children with aminoacidopathies, 1 (0.3%) with G6PD deficiency, 1 (0.3%) case of congenital hypothyroidism (CH) and 6 (1.8%) with suspected CH. This study allowed to demonstrate that the Guthrie test has importance in the detection of diseases still in the asymptomatic phase for the reduction of the injuries and the mortality.

Keywords: hemoglobinopathies, newborn screening, sickle cell anemia, thalassemia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

- FIGURA 1 – Percentual de cobertura do Programa Nacional de Triagem Neonatal no Brasil no período de 2004 a 201517
- FIGURA 2 – Percentual de recém-nascidos que realizaram a coleta do teste do pezinho na data ideal17
- FIGURA 3 – Coleta de sangue no cartão de coleta18

TABELAS

- TABELA 1 – Concentração normal das hemoglobinas no RN e no adulto20
- TABELA 2 – Incidência das hemoglobinopatias e outras doenças detectadas na triagem neonatal de 334 crianças em um laboratório privado no município de João Pessoa de janeiro a junho de 201731

GRÁFICOS

- GRÁFICO 1 – Faixa etária das 334 crianças submetidas à triagem neonatal32
- GRÁFICO 2 – Porcentagem das crianças detectadas com doenças de acordo com o sexo33
- GRÁFICO 3 – Porcentagem das crianças detectadas com doenças de acordo com a faixa etária33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRASTA	Associação Brasileira de Talassemia
AF	Anemia Falciforme
DBT	Deficiência de Biotinidase
DF	Doença Falciforme
FC	Fibrose Cística
G6PD	Glicose-6-Fosfato Desidrogenase
HAC	Hiperplasia Adrenal Congênita
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina normal
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobina Falciforme
HC	Hipotireoidismo Congênito
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HU	Hidroxiureia
IEF	Focalização Isoelétrica
PKU	Fenilcetonúria
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
RDW	<i>Red Cell Distribution Width</i>
RN	Recém-nascido
SUS	Sistema Único de Saúde
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina

TSH Hormônio Estimulador da Tireoide

VCM Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVO GERAL	12
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 TRIAGEM NEONATAL.....	14
2.1.1 Histórico e evolução	14
2.1.2 Cobertura e epidemiologia	16
2.1.3 Procedimentos para a coleta de sangue	18
2.2 HEMOGLOBINOPATIAS	19
2.2.1 Hemoglobinas	19
2.2.2 Anemia falciforme	21
2.2.3 Talassemias alfa	24
2.2.4 Talassemias beta	26
2.2.5 Métodos laboratoriais de triagem neonatal das hemoglobinopatias.....	27
3 METODOLOGIA	30
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1 RESULTADOS	31
4.2 DISCUSSÃO	34
4.2.1 Hemoglobinopatias	34
4.2.2 Fibrose cística	35
4.2.3 Aminoacidopatias	36
4.2.4 Deficiência de G6PD.....	37
4.2.5 Hipotireoidismo congênito	38
4.2.6 Classificação quanto ao sexo e faixa etária	39
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

O termo “triagem” na saúde significa identificar através da realização de exames e testes em indivíduos ainda na fase assintomática possíveis riscos de ele desenvolver determinadas doenças, proporcionando dessa forma ações preventivas e terapêuticas mais rapidamente, minimizando possíveis danos (BRASIL, 2002b). A triagem neonatal, popularmente conhecida como “teste do pezinho”, tem como objetivo o diagnóstico precoce de doenças congênitas em recém-nascidos. Essa triagem não visa apenas a detecção precoce de doenças que ainda não apresentam características clínicas no período neonatal, mas também o encaminhamento e acompanhamento clínico dos indivíduos, prevenindo assim o desenvolvimento de complicações futuras e sequelas (ALMEIDA et al, 2006; VESPOLI et al, 2011).

Atualmente no Brasil a triagem neonatal é realizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) para o diagnóstico das seguintes doenças: Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Hemoglobinopatias, Fibrose Cística, Hiperplasia Adrenal Congênita e Deficiência de Biotinidase (BRASIL, 2012). Nos laboratórios privados, podem ser diagnosticadas essas e mais outras diversas doenças pelo teste do pezinho. Uma das mais prevalentes diagnosticadas neste teste são as hemoglobinopatias, as quais são doenças hereditárias causadas por distúrbios nos genes responsáveis pela produção de globinas das hemoglobinas, gerando hemoglobinas variantes que podem alterar morfológicamente as hemácias. Essas alterações podem ser clinicamente perceptíveis pelos portadores da doença ou podem ser assintomáticas, no caso dos portadores heterozigotos.

Mundialmente, cerca de 270 milhões de pessoas são portadoras de genes determinantes da presença de hemoglobinas variantes. Alguns estudos epidemiológicos indicam que cerca de 300 a 400 mil crianças nascidas vivas apresentam anemia falciforme ou alguma talassemia (WEATHERALL e CLEGG, 2001; BACKES et al, 2005). A anemia falciforme (AF) é a hemoglobinopatia mais prevalente causada pela formação da HbS variante através de uma

polimerização das hemácias quando estão presentes em locais de baixa oxigenação, levando a sua falcização, uma alteração morfológica com aspecto de foice. As hemoglobinas normais são formadas por um grupo heme e dois pares de cadeias de globinas: alfa, beta, gama e delta. O desenvolvimento da doença genética denominada talassemia é caracterizado por uma redução ou ausência de uma das cadeias de globinas da HbA, alfa ou beta, gerando uma alfa-talassemia ou beta-talassemia, respectivamente (ZAGO et al, 2013).

A importância da triagem precoce e do conhecimento da quantidade de indivíduos acometidos por essas hemoglobinopatias se deve ao fato de ser uma questão de saúde pública, já que o diagnóstico tardio dessas doenças pode levar a complicações futuras, problemas sociais e econômicos. O diagnóstico precoce possibilita saber se há ou não probabilidade de o indivíduo gerar filhos com a doença e no caso dos portadores heterozigotos que são assintomáticos eles podem receber aconselhamento genético, impedindo-o de ser tratado equivocadamente como doente (RAMALHO et al, 2002).

Desta forma, este trabalho tem como finalidade um estudo da incidência das hemoglobinopatias diagnosticadas em recém-nascidos (RNs) através do teste do pezinho para obtenção de novos conhecimentos sobre a ocorrência dessas doenças, permitindo demonstrar a importância de estarem inseridas em programas de saúde pública que visam prevenção de complicações e acompanhamento farmacoterapêutico.

1.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão literária e avaliar a incidência de casos de hemoglobinopatias diagnosticadas através do teste do pezinho realizado em um grande laboratório privado da cidade de João Pessoa-PB, no período de janeiro a junho de 2017.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demonstrar a incidência de indivíduos com anemias falciformes ou suas formas heterozigotas;
- Descrever a incidência de indivíduos portadores homozigotos ou heterozigotos de talassemias alfa ou beta;
- Identificar a presença de outras doenças detectadas nas triagens neonatais;
- Avaliar o sexo e a faixa etária das crianças submetidas ao teste do pezinho.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A TRIAGEM NEONATAL

A triagem neonatal é um teste que tem como objetivo a identificação de doenças congênitas ainda na fase em que a criança não apresenta sintomas clínicos evidentes, a fim de intervir precocemente para a amenização dos riscos de injúrias físicas e psicológicas e diminuir a morbimortalidade. Por ser realizada através de uma punção de sangue no calcanhar do recém-nascido, ficou conhecida como “teste do pezinho” (JANUÁRIO e MOURÃO, 1998).

2.1.1 Histórico e evolução

A história da triagem neonatal teve início em 1961 com o Dr. Robert Guthrie, um pesquisador que desenvolveu um método laboratorial que possibilitava o diagnóstico de doenças a partir de amostras de sangue coletadas em papel de filtro. Inicialmente ele realizou a pesquisa da doença fenilcetonúria em crianças de dois hospitais da cidade de Jamestown, Nova York, enviando o sangue coletado a um laboratório na Escola Estadual Newark. Somente em 1963, o Dr. Guthrie conseguiu convencer a comunidade científica da importância da triagem neonatal da fenilcetonúria, sendo criada pioneiramente no estado de Massachusetts uma lei instituindo a obrigatoriedade da realização do teste dessa doença nos neonatos (MARTON DA SILVA e LACERDA, 2003).

No Brasil, a triagem neonatal originou-se em 1976, na cidade de São Paulo, inicialmente através da implantação da triagem da fenilcetonúria, com posterior adição do hipotireoidismo congênito na década de 80. Somente em 1992, uma legislação implementada pela portaria nº 22 garantiu a obrigatoriedade dessas triagens nas crianças recém-nascidas em todos os estados e Distrito Federal (BRASIL, 2002b).

Com a regulamentação da portaria nº 822 de 06 de junho de 2001 foi implantado o Programa Nacional de Triagem Neonatal a nível nacional no Sistema Único de Saúde (SUS) em fases: a Fase I para detecção do hipotireoidismo congênito (HC) e Fenilcetonúria (PKU), Fase II para HC, PKU e hemoglobinopatias e Fase III para o diagnóstico de HC, PKU, hemoglobinopatias e fibrose cística (FC). Levando em conta a necessidade de aprimoramento dessa triagem, em 2012 foi criada uma fase IV através da portaria nº 2.829 para a inclusão da Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) e Deficiência de Biotinidase (DBT) no programa, no entanto essa fase somente foi universalizada em todos os estados brasileiros e Distrito Federal em 2014 (RAMALHO et al, 2002; BRASIL, 2012; BRASIL, 2014a).

Em países de primeiro mundo como os EUA e o Japão a triagem neonatal garante uma detecção de doenças mais ampliada, diagnosticando de 29 a 47 doenças, dependendo do local. Diante dessa realidade, o Brasil ainda se encontra bem deficiente, oferecendo os testes ampliados apenas em laboratórios privados, não possibilitando o acesso de grande parte da população. Em 2011, o Distrito Federal passou por um processo de ampliação da triagem neonatal para doenças além das diagnosticadas no PNTN, como deficiência de G6PD (enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase), toxoplasmose congênita, galactosemia e outros erros inatos do metabolismo utilizando a metodologia de espectrometria de massas em tandem (MS/MS), uma tecnologia inovadora que possui a capacidade de detectar um maior número de doenças metabólicas e tem um menor custo comparada às técnicas usuais. Esta técnica é a mais utilizada nos países que utilizam a triagem neonatal ampliada (BRASIL, 2008; LEÃO e AGUIAR, 2008).

Em laboratórios privados a triagem neonatal é realizada de forma ampliada para a pesquisa de mais de 50 doenças. Dentre os tipos de teste do pezinho oferecidos estão o Básico com 4 doenças (PKU e outras Aminoacidopatias, HC e hemoglobinopatias); o tipo Ampliado, que detecta as 4 doenças do tipo básico e também a FC e a HAC; o tipo *Plus* para detecção das doenças do básico, do ampliado, da galactosemia, DBT e toxoplasmose congênita e o tipo *Master*, que detecta todas essas doenças, a deficiência de

G6PD e outras 38 doenças, triando um total de 48 doenças. Além disso, alguns laboratórios realizam o diagnóstico para um grupo de doenças genéticas graves onde há uma ausência de produção de células T e/ou B e de anticorpos, afetando sua imunidade, chamadas de Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) e Agamaglobulinemia (Agama) (LEÃO e AGUIAR, 2008; APAE/SP, 2017).

Na Paraíba, desde 2014 foi consolidada a Fase IV do PNTN, e atualmente possui 175 postos de coletas em Unidades Básicas de Saúde e maternidades na rede pública, tendo como centro de referência o Hospital Infantil Arlinda Marques. Os pontos de coleta de todos os municípios do estado encaminham para o Laboratório Central de Saúde Pública da Paraíba (LACEM-PB) as amostras de sangue coletadas dos RNs, onde são realizados os exames laboratoriais (SES-PB, 2014; BRASIL, 2014b).

2.1.2 Cobertura e epidemiologia

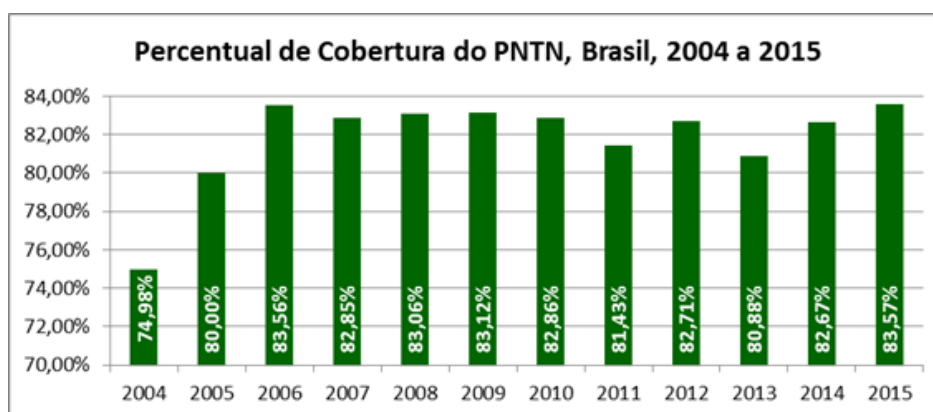
De acordo com dados nacionais, 2,5 milhões de RNs foram submetidos ao teste do pezinho nos 21.446 postos de coleta cadastrados no Brasil, na qual 53% destes fizeram o teste até o quinto dia de vida. O SUS possui atualmente uma cobertura de realização de triagens neonatais no país de aproximadamente 84% dos nascidos vivos (2,9 milhões), no entanto almeja chegar a uma cobertura de 100% (BRAZIL, 2016).

Segundo o Ministério da Saúde, há uma prevalência de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS em diferentes regiões do Brasil e mais de 8 mil possuem a forma homozigótica (HbSS) da doença. Além disso, estima-se que nasce de setecentos a mil novos casos de doenças falciformes por ano no país (BRASIL, 2002a). Na Paraíba, foram realizados 172.372 testes do pezinho de 2010 a 2013 em RNs, na qual 2% deles apresentavam traço falciforme e 12 crianças apresentavam a anemia falciforme (UNA-SUS, 2014).

A figura 1 exibida a seguir mostra a cobertura do PNTN no Brasil no período de 2004 a 2015, na qual pode-se observar que houve um aumento da

cobertura de 2004 a 2005 e uma persistência na faixa dos 80% entre os anos 2005 e 2015, demonstrando que pouco foi feito para a ampliação dos serviços de triagem neonatal na rede pública nesse período. Além disso, esses dados podem estar subestimados pelo fato de alguns estados não estarem incluídos por inexistência de informações.

Figura 1 – Percentual de cobertura do programa nacional de triagem neonatal no Brasil no período de 2004 a 2015



Fonte: BRASIL (2016a).

A figura 2 abaixo mostra o percentual dos RNs que coletaram na data ideal preconizada entre 2004 e 2015, na qual até 2011 era de 3 a 7 dias e a partir de 2012 com a adição de novas patologias ao PNTN passou a ser de 3 a 5 dias.

Figura 2 – Percentual de recém-nascidos que realizaram a coleta do teste do pezinho na data ideal de 2004 a 2015



Fonte: BRASIL (2016a).

Esse gráfico evidencia uma equivalência ao longo dos anos na idade em que as crianças são submetidas ao teste, com maiores números dos anos 2009 a 2011 e diminuindo nos anos posteriores devido à redução do período ideal de realização do teste. Estes dados expressam a falta de informações das gestantes a respeito da importância da realização precoce da triagem neonatal, principalmente após a mudança da faixa etária ideal.

2.1.3 Procedimentos para a coleta de sangue

O teste do pezinho é realizado inicialmente com uma coleta de sangue por punção na região plantar do pé do RN para papéis de filtro contidos em um cartão coleta, onde a amostra será absorvida e transportada, como ilustrado na figura 3. O período ideal preconizado pelo Ministério da Saúde para ser realizada essa coleta é após 48 horas de vida, entre o terceiro e quinto dia, sem exceder-se 30 dias após o nascimento (BRASIL, 2016b). Após essa coleta, as amostras são encaminhadas para realização dos testes de triagem em um laboratório de referência credenciado pelo Ministério da Saúde. As coletas também podem ser realizadas em laboratórios privados para triagens de doenças mais ampliadas.

Figura 3 – Coleta de sangue no cartão de coleta



Fonte: BRASIL (2016b)

As coletas após o período de 7 dias não são aconselhadas porque certas doenças como a PKU e o HC necessitam de um diagnóstico o mais brevemente possível para que se inicie de imediato seu tratamento. Além disso, algumas doenças realizadas antes ou depois do período de coleta podem gerar resultados falso-positivos ou falso-negativos (PRADO e PINTO, 2014).

Diante desse fato, as gestantes devem ser aconselhadas a procurar um serviço para a realização do teste dentro do prazo estabelecido, pois como a sua finalidade é a prevenção de sequelas decorrentes das doenças triadas, quanto mais tardiamente for feito o teste mais complicações podem ser desencadeadas nos RNs.

2.2 HEMOGLOBINOPATIAS

2.2.1 Hemoglobina

As hemoglobinas são uma das proteínas mais estudadas e elucidadas. A hemoglobina é uma estrutura tetramérica formada por quatro cadeias polipeptídicas que englobam grupos prostéticos denominados heme. Os grupos heme são estruturas orgânicas complexas em arranjo de anel, chamadas de protoporfirina IX, contendo um átomo de ferro no estado ferroso (Fe^{2+}) que tem alta afinidade pela molécula de oxigênio, possibilitando seu transporte no sangue dentro das hemácias (NELSON e COX, 2011).

A hemoglobina presente no adulto em maior abundância, a HbA, contém dois pares de globinas: duas cadeias α (alfa) e duas cadeias β (beta). Outras duas hemoglobinas observadas em mínima quantidade no adulto são a HbA₂ contendo cadeias α e δ (delta) e a Hb Fetal (HbF) com cadeias α e γ (gama), sendo a predominante durante a gestação e os dois primeiros meses de vida do recém-nascido. Após esses primeiros meses, a HbF começa a diminuir sua concentração e é substituída pela HbA, que se torna a Hb predominante (ZAGO

et al, 2013). A tabela 1 a seguir mostra as concentrações normal das hemoglobinas no RN e no adulto.

Tabela 1 – Concentração normal das hemoglobinas no RN e no adulto

Hemoglobina	% no RN	% no Adulto
HbA ($\alpha_2\beta_2$)	0 a 20	96 a 98
HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$)	0 a 1	2,0 a 3,7
HbF ($\alpha_2\gamma_2$)	80 a 100	0,2 a 1,5

Fonte: FERRAZ E MURÃO (2007)

A síntese das hemoglobinas é controlada por genes do tipo α codificados no cromossomo 16 que formam as globinas α e genes do tipo β presentes no cromossomo 11 que codificam as globinas β , δ e γ . Alterações nessas hemoglobinas normais geram hemoglobinas variantes que causam doenças hereditárias denominadas de hemoglobinopatias (ZAGO et al, 2013; BENZ JR., 2016).

As hemoglobinopatias são um conjunto de doenças monogênicas recessivas de maior prevalência a nível mundial. Segundo a Organização Mundial de Saúde (2011), mundialmente nascem mais de 300.000 crianças com formas graves das hemoglobinopatias a cada ano. Elas são doenças causadas por variações em genes diretamente relacionados à síntese das subunidades das globinas das hemoglobinas resultando em alterações estruturais nas hemácias, como é o caso da anemia falciforme ou podem ocorrer devido a uma diminuição ou supressão total da síntese de globinas α ou β , sendo denominadas de talassemias alfa ou beta, respectivamente (FORGET e BUNN, 2013; TRAEGER-SYNODINOS et al, 2015).

Relatos históricos mostram que muitas crianças morriam devido a diversas complicações decorrentes das hemoglobinopatias, na qual muitas nem chegavam aos dez anos de idade. Essa realidade já foi modificada atualmente

graças aos avanços na identificação precoce dessas doenças e de novas terapias, melhorando a qualidade de vida dos portadores dessas doenças hereditárias (COSTA e SONATI, 2008).

2.2.2 Anemia falciforme

Doença de transmissão genética que foi descrita pela primeira vez pelo médico Herrick em 1910, onde ele observou a presença dos seus principais sinais clínicos: hemácias falcizadas e anemia hemolítica crônica (WILKIE, 1994; DINIZ e GUEDES, 2003; TORRES, 2012). É mais prevalente na raça negra e parda e com maior incidência em regiões do continente africano nas áreas endêmicas de malária. Foi observado que indivíduos com o parasita *Plasmodium falciparum* que portam a hemoglobina S heterozigota possuem vantagens em relação aos que não apresentam. Foi demonstrado *in vitro* que as hemácias AS parasitadas tendem a ser destruídas mais precocemente em um mecanismo ainda desconhecido (ZAGO et al, 2004).

No Brasil, é a doença hereditária mais frequente, principalmente nas regiões sudeste e nordeste, acometendo de 0,1 a 0,3% da população negra e com uma tendência a se disseminar na população devido à grande miscigenação no país. Devido a esse fato, estudos populacionais realizados vêm demonstrando cada vez mais o aumento da presença da HbS em indivíduos caucasianos (BANDEIRA et al, 1999; SILLA, 1999; NUZZO e FONSECA, 2004). Segundo dados do PNTN, nascem cerca de 1.000 crianças por ano com a anemia falciforme (1/2.700 nascidos vivos) e de 160.000 a 200.000 com traço falciforme (BRASIL, 2013).

O termo “doença falciforme” (DF) engloba um grupo de doenças relacionadas a presença da HbS: a anemia falciforme é o estado homozigoto da hemoglobina S (SS), a forma heterozigótica é a hemoglobina AS e a combinação da hemoglobinopatia S com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas pode gerar hemoglobinas heterozigóticas variantes principalmente entre as HbC, HbD e Beta-Talassemia, gerando as

hemoglobinopatias SC, SD e S/beta-talassemia respectivamente, sendo “traços falciformes” (BRASIL, 2002a; ZAGO et al, 2004; SILVA-PINTO et al, 2014).

A hemoglobinopatia D heterozigótica é assintomática e notam-se alguns casos diagnosticados pelo teste do pezinho no Brasil, mas a forma homozigótica é raríssima (FAILACE et al, 2009). A hemoglobina variante HbC, também de origem africana e causada por alteração no códon 6 do gene da cadeia beta, apresenta manifestações clínicas como anemia hemolítica e esplenomegalia leve no estado de homozigose (CC) (LEONELI et al, 2000; BACKES et al, 2005; MENDONÇA et al, 2009). Os indivíduos heterozigotos SC, assim como os heterozigotos AS e ST, são portadores do traço falcêmico, por isso são assintomáticos, não apresentam alterações hematológicas e eritrocitárias tão significativas e as complicações clínicas são bastante raras devido à baixa concentração da HbS (ZAGO et al, 2004; SILVA-PINTO et al, 2014). Os indivíduos portadores da AF (SS) também são assintomáticos nos seis primeiros meses de vida após o nascimento pela presença de altas concentrações de HbF. Após esse período, começa a haver diminuição da síntese da cadeia gama, sendo substituída pela beta, estabilizando a produção de globinas e consequentemente aumentando os níveis de HbS (MENDONÇA et al, 2009).

A formação da HbS variante que causa a anemia falciforme se dá através de uma mutação em uma base do códon 6 do gene da globina beta, com a substituição de uma adenina por uma timina (GAG→GTG), codificando o aminoácido valina ao invés do ácido glutâmico, gerando a HbS, que quando está desoxigenada torna-se relativamente insolúvel e sofre uma polimerização reversível, onde as hemácias se agregam através do alinhamento de hemoglobinas S por ligações covalentes (ZAGO et al, 2004; HOFFBRAND e MOSS, 2013). Essa polimerização causa enrijecimento da membrana das hemácias, aumentando a viscosidade e desidratação pelo influxo de cálcio e efluxo de potássio, adquirindo formato de foice (BENZ JR., 2016).

As hemácias falciformes expressam em sua membrana externa mais adesinas que o normal, como a BCAM/LU e fosfatidilserina, que favorecem sua aderência a outras hemácias e ao endotélio vascular (ZAGO et al, 2007). Essa

adesão causa vaso-oclusões, principalmente de microvasos, que são responsáveis pelo aparecimento das manifestações clínicas, causando isquemia dos tecidos, com respostas inflamatórias e crises dolorosas principalmente em ossos longos, articulações e lombar. A síndrome mão-pé, ou dactilite, caracterizada por um inchaço nesses membros, pode ocorrer em crianças entre seis meses e dois anos de idade. Outros sinais e sintomas como infecções, icterícia, cansaço e dispneia também podem ocorrer. Além disso, o cérebro e a medula espinhal podem ser atingidos, causando complicações mais graves (ZAGO et al, 2004; HOFFBRAND e MOSS, 2013; BENZ JR., 2016).

Quando as hemácias falcizadas retornam a locais oxigenados inicialmente retomam a sua forma normal, mas após sucessivas alterações morfológicas elas passam a ficar mais rígidas e permanecer na forma de foice mesmo na reoxigenação. Essa hemácia apresenta uma maior dificuldade no transporte de oxigênio, dificultando sua circulação no sangue e diminuindo seu tempo de vida útil, levando a sua destruição precoce no baço pelo sistema retículo endotelial (SRE), causando uma anemia hemolítica crônica (CHIEN et al, 1970; GLADWIN e VICHINSKY, 2008; NICOLATO, 2010).

Não existe tratamento específico para a AF, no entanto são adotadas medidas para melhorias da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, minimizando consequências da anemia crônica, das crises de falcização e prevenção de infecções. Os medicamentos de rotina utilizados no tratamento são o ácido fólico (uso contínuo), antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios, como também a imunização com vacinas e tratamento preventivo com penicilina. Além disso, podem ser realizadas terapias transfusionais e transplante de medula óssea a depender do caso (BATISTA e ANDRADE, 2004; DE JESUS, 2010; BONZO, 2013).

A Hidroxiureia (HU) é um quimioterápico utilizado no tratamento das crises falcêmicas baseado na indução da síntese da HbF pela reativação dos genes γ por mecanismo não totalmente elucidado, com efeitos redutores dos fenômenos vaso-oclusivos e do grau de hemólise. Apesar de seu uso ser limitado pela sua alta toxicidade, apresenta uma redução da mortalidade em cerca de

40%. Devido ao seu potencial imunossupressor, alguns autores acreditam que alguns de seus efeitos benéficos também são atribuídos à redução do número de leucócitos e supressão da inflamação. Crianças que são tratadas com HU apresentam redução da anemia, elevação do Volume Corpuscular Médio (VCM) e dos níveis de HbF e redução da contagem de leucócitos, porém não se tem conhecimento sobre seus efeitos a longo prazo (BATISTA e ANDRADE, 2004; COSTA e SONATI, 2008; BONZO, 2013).

Recentemente, a *Food and Drug Administration* (FDA), a agência que regulamenta os medicamentos nos EUA, aprovou o uso do Endari, um pó oral da L-glutamina, para o tratamento de pacientes com AF com idade acima de 5 anos no país. Para aprovação, foi realizado um estudo randomizado com pacientes de 5 a 58 anos com a DF que tinham duas ou mais crises de dor nos 12 meses anteriores a sua convocação. O efeito foi avaliado por 48 semanas, na qual os pacientes tratados com a L-glutamina tiveram menores internações por crises falcêmicas, por dor e menos ocorrências de crises torácicas, apresentando apenas alguns efeitos colaterais comuns, como náuseas, constipação e cefaleia (FDA, 2017).

2.2.3 Talassemias alfa

O termo “talassemia” foi utilizado pela primeira vez por Whippler e Bradford em 1936 para denominar uma anemia em alta incidência na região do Mar Mediterrâneo, anteriormente descrita por Cooley e Lee em 1925 em quatro crianças que eram descendentes de gregos e italianos, que tinham como manifestações clínicas uma anemia grave, esplenomegalia e deformidades ósseas na face e no crânio, eritrócitos com resistência osmótica aumentada e leucocitose (BONINI-DOMINGOS, 1993; NAOUM, 1997; CARVALHO, 2003). As talassemias são ocasionadas por defeitos genéticos pela redução ou ausência da síntese de uma ou de ambas as cadeias globínicas alfa e beta (FAILACE et al, 2009).

A talassemia alfa é proveniente do Sudeste da Ásia, da China e da África. No Brasil, estima-se que a prevalência do portador silencioso seja de 10 a 20% e de 1 a 3% do traço alfa talassêmico. Possui quatro tipos de apresentações clínicas a depender do número de genes comprometidos: portador silencioso, traço alfa talassêmico, doença da hemoglobina H e hidropsia fetal (ABRASTA, 2017).

É causada por uma mutação nos genes do braço curto do cromossomo 16 que codificam a globina alfa, ocasionando uma redução na síntese dessa globina, provocando um aumento da síntese das outras cadeias (gama e delta), modificando a formação estrutural das hemoglobinas e a fisiologia e morfologia das hemácias (HIGGS e BOWDEN, 2001; SALAZAR et al, 2016). Como ocorre o excesso de cadeias não-alfa (beta e gama), as talassemias alfa geram tetrâmeros β_4 , formando a HbH ou γ_4 , a Hb Bart's. As hemácias nas talassemias se apresentam hipocrômicas, microcíticas, com presença de anisocitose e poiquilocitose, células em alvo, policromasia e pontilhado basófilo (ZAGO et al, 2004; VERRASTRO et al, 2005).

Devido à síntese da globina alfa ser dependente de quatro genes, as consequências clínicas e hematopoiéticas são variáveis de acordo com a quantidade de genes deletados (VERRASTRO et al, 2005; FAILACE et al, 2009). A deleção de apenas um gene alfa ($-\alpha/\alpha$) é o tipo de talassemia alfa chamado de portador silencioso por ser totalmente assintomático. A deleção de dois genes alfa de forma heterozigota ($-\alpha/\alpha$) ou homozigota ($-\alpha/\alpha$) denomina-se de traço alfa talassêmico, sendo ambas formas assintomáticas, apenas com uma pequena redução do volume corpuscular médio (VCM), apresentando na eletroforese traços de HbH em concentrações $<1\%$ (NAOUM, 1997; HOFFBRAND e MOSS, 2013).

A deleção de três genes alfa ($-\alpha/\alpha$) gera a talassemia intermediária ou Doença da HbH, com uma anemia microcítica e hipocrômica moderadamente severa e esplenomegalia, com detecção de aproximadamente 10% de HbH. Outro tipo de condição existente é a hidropsia fetal, causada pela deleção dos quatro genes alfa, onde ocorre o aumento da Hb Bart's, que tem alta afinidade

pelo O₂, não o liberando para os tecidos e causando asfixia tecidual, edema, insuficiência cardíaca congestiva e morte ainda no útero, sendo uma condição incompatível com a vida (FAILACE et al, 2009; HOFFBRAND e MOSS, 2013; BENZ JR., 2016).

2.2.4 Talassemias beta

Conhecida como “Anemia do Mediterrâneo” devido a maioria dos casos ter ocorrido inicialmente em famílias nos países próximos ao Mar Mediterrâneo, como a Itália, Grécia, Chipre e Líbano. Se manifesta de três formas: talassemia maior, intermediária e menor (ABRASTA, 2017). De acordo com a Associação Brasileira de Talassemia (2012), a talassemia beta é o tipo de talassemia mais comum no Brasil, onde milhões de pessoas possuem o gene da doença, sendo que 90% delas na forma menor, assintomática e que não necessita de tratamento. Segundo dados do Ministério da Saúde (2017), no período de 2013 a 2015 foram identificados 593 pacientes com talassemia distribuídos nas cinco regiões geográficas do Brasil, dentre eles 305 (51,4%) possuíam a talassemia beta maior, 256 (43,2%) a talassemia beta intermediária e 32 (5,4%) deles possuíam a doença da hemoglobina H (talassemia alfa).

Com a biologia molecular foi possível identificar mais de 200 mutações no gene do cromossomo 11 que codifica as cadeias da globina beta que podem causar a beta-talassemia através da ausência (β^0 talassemia) ou diminuição (β^+ talassemia) dessas globinas betas. Essa redução leva a um aumento da produção de globinas alfa, resultando em uma maior combinação com as globinas delta e gama, conseqüentemente favorecendo a elevação das HbF e HbA₂ que não possuem globinas beta (KO et al, 1998; WEATHERALL, D. J. e CLEGG, 2001; CARVALHO, 2003).

O estado homocigótico ou β -talassemia maior é evidente desde os primeiros anos de vida. Há uma hiperplasia da medula óssea, causando manifestações clínicas como deformidades no esqueleto e fraturas de ossos, também pode ocorrer hepatoesplenomegalia, cálculos biliares, retardamento do

crescimento e desenvolvimento sexual. Esse tipo de talassemia é caracterizado por uma anemia severa, com Hb entre 3 e 6,5 g/dL, sendo necessário uma reposição transfusional permanentemente. A forma heterozigótica mais comum e clássica da talassemia beta, denominada β -talassemia menor ($-\beta$), é geralmente assintomática, com uma leve anemia microcítica, hipocromia e RDW normal ou quase normal. A esplenomegalia pode ser leve ou moderada. A talassemia intermediária é o termo usado para as talassemias clinicamente mais leves que a maior e mais graves que a menor, na qual a maioria consegue sobreviver sem transfusão (VERRASTRO et al, 2005; FAILACE et al, 2009; BENZ JR., 2016).

O tratamento das talassemias maior é realizado através de transfusões sanguíneas e terapias com quelantes de ferro. Avanços da medicina também mostram a possibilidade da cura pelo transplante de células tronco. As demais formas talassêmicas não necessitam de tratamento, só o monitoramento dos níveis de Hb e ferro e suplementação com ácido fólico e ferro (CARVALHO, 2003).

2.2.5 Métodos laboratoriais de triagem neonatal das hemoglobinopatias

Na triagem neonatal de RNs para hemoglobinopatias, especialmente as que envolvem a cadeia beta da globina, somente são detectados os traços de hemoglobinas variantes devido à alta concentração de HbF. Somente após alguns meses, com a diminuição da síntese das cadeias gama e substituição das cadeias beta, com consequente diminuição de HbF e maior formação de HbA, pode-se ter uma noção mais clara do perfil hemoglobínico da criança. No entanto, justamente neste momento que ocorre substituição da HbF pela HbS começam a surgir as manifestações clínicas. Daí a importância da triagem neonatal precoce e a necessidade de repetição dos exames positivos após o sexto mês de vida (BRASIL, 2002b; FERRAZ e MURÃO, 2007; BONZO, 2013).

Devido a presença de cerca de 80% de HbF nos primeiros dias de vida dos neonatos a AF é assintomática. Portanto, os testes de falcização (pesquisa

de drepanócitos) e os testes de solubilidade não são realizados nesses primeiros meses de vida. Inicialmente, os programas de triagem utilizavam técnicas de eletroforese em pH alcalino com acetato de celulose e em pH ácido com ágar citrato. No entanto, estes métodos são mais trabalhosos e possuem menos especificidade para uma triagem neonatal (FERRAZ e MURÃO, 2007, BONZO, 2013). Por esse motivo, atualmente a maioria dos programas de triagem neonatal realizam os exames por técnicas de eletroforese de hemoglobinas por focalização isoelétrica (IEF) ou cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). A técnica de IEF é a mais indicada por ser mais sensível, eficiente e específica que as eletroforeses convencionais, pois permite a detecção das hemoglobinas normais e variantes, assim como distingue os indivíduos homozigotos e heterozigotos. O método HPLC por troca catiônica, assim como a IEF, é uma técnica bastante sensível que detecta pequenas frações de hemoglobinas (DAUDT et al, 2002; MELO et al, 2008; PIMENTEL, 2010).

Existem diversas possibilidades fenotípicas de herança genética de doenças falciformes: Hb FS, Hb FSC, Hb FSD, Hb FSA, sendo que a maioria das crianças com a forma FS apresentam a forma homozigótica da doença, ou seja, a anemia falciforme propriamente dita (BONZO, 2013). Nas associações de HbS com talassemias a quantificação das HbA₂ e F são imprescindíveis para a confirmação do diagnóstico laboratorial. Testes confirmatórios podem ser necessários a depender da metodologia de triagem utilizada. Para as crianças diagnosticadas com as formas heterozigotas assintomáticas os pais devem ser encaminhados para aconselhamento genético e os portadores das formas mais graves devem ser encaminhados para tratamento preventivo de infecções e complicações antes dos quatro meses de vida (BRASIL, 2002b).

Encontrar apenas a HbF na triagem pode acontecer em crianças normais quando a HbA ainda não começou a ser formada devido à prematuridade. Por isso, o diagnóstico da beta talassemia maior, que indica uma grande concentração de HbF, pode não ser detectada. Portanto, nessa fase não são detectadas as talassemias beta intermediária e menor. Pelas técnicas de eletroforese, IEF e HPLC podem ser detectadas a Hb Bart's e a HbH encontradas nas talassemias alfa, porém em concentrações mínimas dificulta sua detecção.

No portador do traço de talassemia alfa, as concentrações de Hb Bart's estão entre 3 e 10% e por ser instável, essa Hb não é mais detectada em crianças que realizam o teste tardiamente, sendo detectável apenas a variante HbH (FERRAZ e MURÃO, 2007; APAE/SP, 2014).

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma análise transversal e descritiva de resultados de testes do pezinho realizados em recém-nascidos em um laboratório privado do município de João Pessoa-PB no período de janeiro a junho de 2017. Foi realizada também uma revisão da literatura através de consultas em periódicos, livros, sites e monografias sobre o tema utilizando palavras-chave como triagem neonatal, teste do pezinho, hemoglobinopatias, anemia falciforme e talassemias, bem como suas traduções em inglês: *newborn screening, Guthrie test, hemoglobinopathies, sickle cell disease e thalasseмии*.

Para o cálculo da incidência das doenças foram utilizados 334 resultados de testes do pezinho de crianças na faixa etária de três a noventa dias, sendo desconsiderados os resultados fora dessa faixa etária ou inconclusivos. Os dados foram transferidos para o Microsoft Office Excel 2016 e foi realizada uma análise estatística descritiva com cálculos percentuais utilizando variáveis qualitativas como sexo e faixa etária dos indivíduos envolvidos na pesquisa.

Esta pesquisa foi realizada de acordo com as normas éticas e bioéticas contidas na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal da Paraíba sob o parecer nº 2.305.216.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 RESULTADOS

Foram utilizados nesse estudo resultados secundários de 334 RNs que realizaram a triagem neonatal de hemoglobinopatias e outras doenças em um laboratório privado de João Pessoa. A tabela 1 demonstra a incidência de 15 alterações que foram encontradas nesses resultados no período de janeiro a junho de 2017.

Tabela 2 – Incidência das hemoglobinopatias e outras doenças detectadas na triagem neonatal de 334 crianças em um laboratório privado no município de João Pessoa de janeiro a junho de 2017

Alteração detectada	Portadores (n)		Incidência (%)
	Masculino	Feminino	
Hb FAS	2	0	0,6
Hb FAC	2	0	0,6
Fibrose Cística	0	1	0,3
Aminoacidopatias	1	1	0,6
Deficiência de G6PD	1	0	0,3
Suspeita de HC	1	5	1,8
HC confirmado	1	0	0,3
Total	15		4,5

Hb FAS= Traço falciforme; Hb FAC= Traço C; G6PD= Glicose-6-fosfato-desidrogenase; HC= Hipotireoidismo Congênito

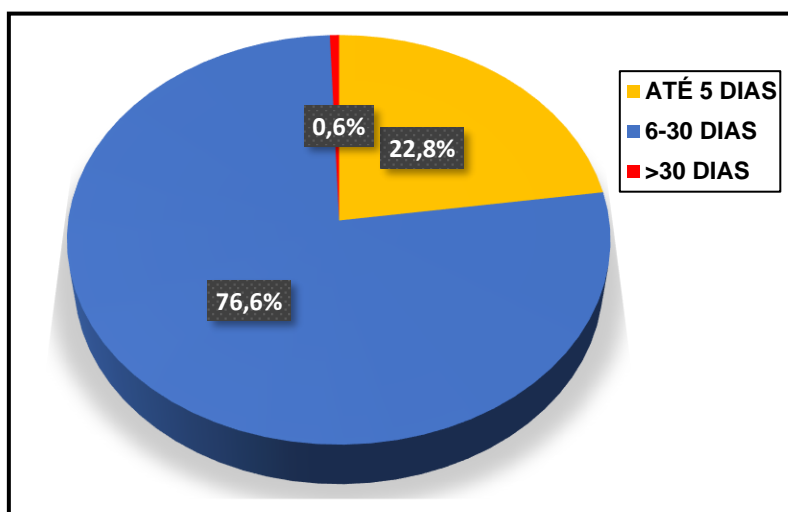
Fonte: SILVA, I. M. G. A. (2017)

Das hemoglobinopatias encontradas, foi observada a presença de 2 portadores de traço falciforme (Hb FAS) e 2 de traço C (Hb FAC), ambos com a mesma incidência (0,6%) e todos do sexo masculino. Não foram detectados

neonatos com anemia falciforme, bem como não houve a presença de nenhum caso de talassemia alfa ou beta ou outras hemoglobinas variantes.

Além das hemoglobinopatias, foram encontradas outras doenças triadas no teste do pezinho, como 1 caso de fibrose cística e outro de deficiência de G6PD, ambos correspondendo a 0,3% dos RNs. Foram observados 2 (0,6%) casos de suspeita de aminoacidopatias, um com tirosinemia tipo I e outro com hiperglicinemia não cetótica (HNC). Dos neonatos triados, 6 (1,8%) apresentaram resultados de suspeita de hipotireoidismo congênito e um apresentou HC confirmado (0,3%), sendo 5 deles do sexo feminino e 2 do masculino. Não foram detectadas mais nenhuma doença além das apresentadas na tabela 1.

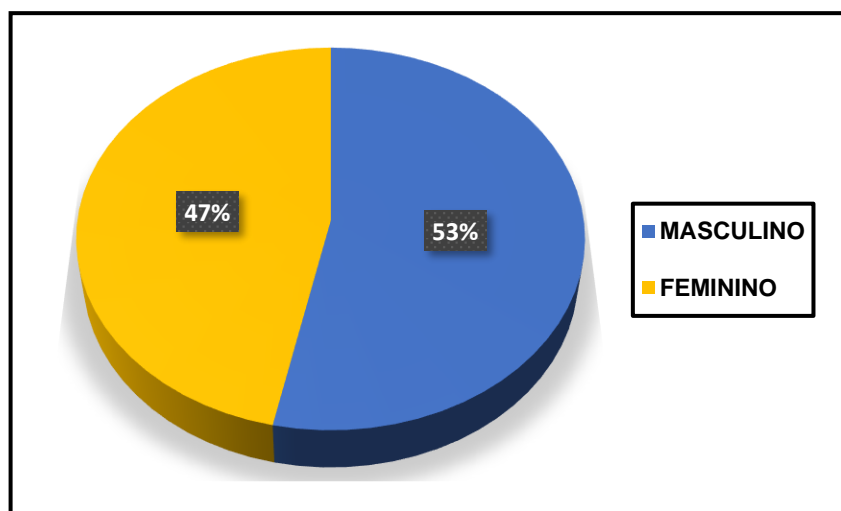
Gráfico 1 – Faixa etária das 334 crianças submetidas à triagem neonatal



Fonte: SILVA, I. M. G. A. (2017)

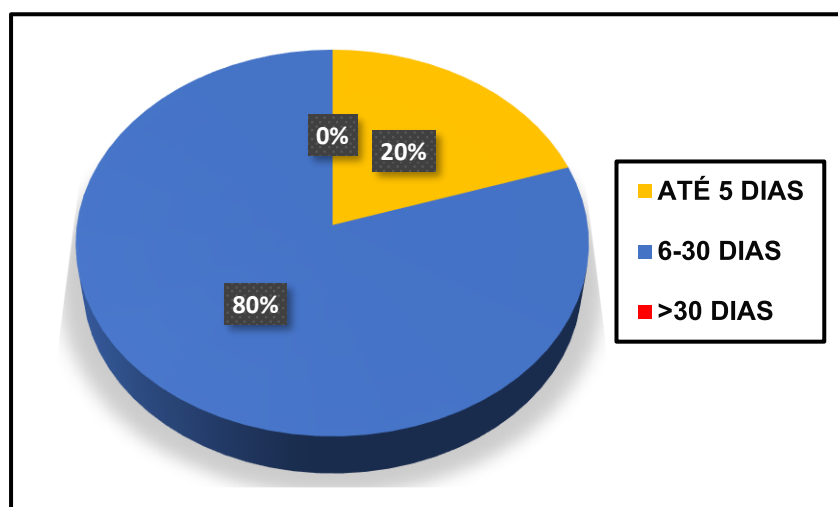
As 334 crianças submetidas à triagem foram classificadas de acordo com a faixa etária em que realizaram o teste. A classificação se baseou na faixa etária ideal preconizada pelo ministério da saúde, que compreende a idade de 3 a 5 dias e não se excedendo os 30 dias. Como demonstrado no gráfico 1, das crianças submetidas ao teste do pezinho, 76 (22,8%) estavam na faixa de 3 a 5 dias de vida, 256 (76,6%) realizaram a triagem entre o sexto e o trigésimo dia de vida e somente 2 (0,6%) crianças fizeram a triagem após os 30 dias de vida.

Gráfico 2 – Porcentagem das crianças detectadas com doenças de acordo com o sexo



Fonte: SILVA, I. M. G. A. (2017)

Gráfico 3 – Porcentagem das crianças detectadas com doenças de acordo com a faixa etária



Fonte: SILVA, I. M. G. A. (2017)

As crianças que tiveram resultados positivos foram classificadas quanto ao sexo e a faixa etária, ilustrados respectivamente nos gráficos 2 e 3. Das 15 crianças portadoras de alterações, 7 (47%) eram do sexo feminino e 8 (53%) do sexo masculino. A maioria dos neonatos realizou a triagem fora da faixa etária ideal, com 11 (80%) crianças na faixa etária de 6 a 30 dias, 4 (20%) na faixa de 3 a 5 dias e nenhuma após os 30 dias.

4.2 DISCUSSÃO

4.2.1 Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias são doenças genéticas de significativa incidência e disseminação em todo o país, com destaque maior para a AF. A mortalidade da AF nos dois a três primeiros meses de vida decorrente, principalmente, de infecções bacterianas ou por sequestro esplênico justifica o diagnóstico precoce dessa doença em RNs na triagem neonatal para que se inicie de imediato o tratamento em casos positivos para prevenção de sequelas (FERRAZ e MURÃO, 2007).

Em uma pesquisa com 209 RNs realizada em Recife, foram encontrados 1,92% de pacientes com Hb FAS, 1,43% com Hb FAC e nenhum caso de AF. Outra pesquisa sobre hemoglobinopatias realizada em Natal com 1.949 amostras de sangue de cordão umbilical mostrou que 1,50% dos neonatos tinha traço falciforme, 0,31% possuía traço C, 0,05% possuía a AF e 0,05% a Hb Bart's (alfa talassemia). Em Rondônia, de 25.446 RNs triados 2,98% possuíam traço falciforme e 0,035% tinham AF (ARAÚJO et al, 2004; SIQUEIRA et al, 2009; SOUZA, 2013). Apesar dos resultados desses estudos serem superiores aos encontrados, eles corroboram os resultados apresentados nessa pesquisa no sentido de que há uma maior incidência de traços falciformes do que a forma homozigótica, a anemia falciforme, bem como a pequena incidência de talassemias nas regiões estudadas. A ausência das talassemias nesses resultados também retrata a dificuldade de seu diagnóstico através das metodologias utilizadas na triagem neonatal, sugerindo que hajam resultados falso-negativos, reforçando a necessidade da realização do teste do pezinho com metodologias mais sensíveis e com maior especificidade que possibilitem a detecção dessas e outras hemoglobinopatias.

Resultados com incidência superior a esse e os demais estudos foram encontrados em um estudo com 943 pacientes realizado por Nicolato (2010) em Ouro Preto, Minas Gerais, que revelou a presença de 4,88% de indivíduos com

traço falciforme e 1,59% com traço C, assim como outro estudo em Salvador, Bahia, que encontrou a presença de 9,8% de indivíduos traço falciforme, 6,5% de traço C e 0,2% de AF dos 590 neonatos triados (ADORNO et al, 2005). Essa maior incidência nessas duas regiões está relacionada com uma maior população negra em relação as demais regiões. E devido à alta miscigenação racial ocorrida no país, a incidência do alelo S e C é bastante variável dependendo da localização (BANDEIRA et al, 1999; NICOLATO, 2010). Além disso, a Bahia é o estado que apresenta a maior incidência de casos de AF no país, com 1 caso a cada 650 nascimentos e o traço falciforme é de 1 a cada 17 (SIMÕES et al, 2010).

4.2.2 Fibrose cística

A Fibrose Cística (FC), ou mucoviscidose, é uma doença hereditária autossômica recessiva, de evolução crônica e progressiva, que acomete diversos órgãos do organismo. As manifestações clínicas são ocasionadas por uma disfunção de uma proteína chamada proteína reguladora da condutância transmembrana, que atua regulando o balanço de íons e água dos epitélios do trato respiratório, glândulas submucosas do pâncreas, do fígado, ductos sudoríparos, dentre outros locais. Devido a isso, portadores dessa doença possuem um defeito no transporte de cloreto e produzem secreções mucosas espessas e viscosas que obstruem os ductos das glândulas exócrinas, apresentando características como doença obstrutiva crônica, elevados níveis de eletrólitos no suor, insuficiência pancreática, má digestão e absorção. É mais comum em euro-descendentes e na raça branca, acometendo ambos os sexos e com incidência no Brasil de 1 caso a cada 7.000 nascimentos. A triagem neonatal é feita pela pesquisa de níveis elevados da tripsina imunorreativa (IRT), que detecta a tripsina, que está elevada até os 30 dias de vida dos portadores de FC (RASKIN et al, 2008; ROSA et al, 2008; PESSOA et al, 2015).

Nesta pesquisa foi encontrado somente 1 caso de FC com incidência de 0,3%. Em um estudo de 456.982 resultados das triagens neonatais realizadas

de setembro de 2001 a abril de 2004 no Paraná, foi encontrado um total de 0,9% de crianças com FC. A frequência da FC no sul do país se assemelha à europeia e essa incidência é quatro vezes menor em estudos realizados em outras regiões, como Minas Gerais e São Paulo (SANTOS et al, 2005; REIS et al, 2006; RODRIGUES, 2008). O Brasil carece de estudos epidemiológicos sobre a FC, por isso há dificuldade de se estimar a incidência dessa doença no país, sendo ainda uma doença subdiagnosticada (MOTA et al, 2015; ANTUNES, 2008). O diagnóstico precoce dessa doença influencia na expectativa de vida dos pacientes, que segundo o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (2011) a idade média de óbito dessa doença é de 20,58 anos. Quando comparado ao Brasil, países como Estados Unidos e Europa possuem uma expectativa superior, de 37 anos para mulheres e 40 anos para homens, sugerindo que as condições de diagnóstico e terapias influencia diretamente no prognóstico dos pacientes (ALVAREZ et al, 2004; MOTA et al, 2015).

4.2.3 Aminoacidopatias

As aminoacidopatias são doenças metabólicas causadas por erros congênitos relacionados com uma anomalia genética determinada pelo metabolismo dos aminoácidos e transmitida de forma autossômica recessiva. Atualmente sabe-se da existência de 50 aminoacidopatias (NADAI et al, 2006).

Neste estudo foram encontrados 2 (0,6%) neonatos com suspeita de aminoacidopatias: um de tirosinemia tipo I e outro de hiperglicinemia não cetótica (HNC). A tirosinemia tipo I possui incidência de 1:100.000 nascidos vivos e é causada pelo bloqueio da rota metabólica da tirosina, a fumarilacetoacetato hidrolase (FAH), que leva ao acúmulo de metabólitos tóxicos gerando problemas hepáticos e renais característicos da doença (MITCHELL et al, 2001; HELD, 2006; MASUREL-PAULET et al, 2008). A HNC é causada por um acúmulo da glicina nos fluidos corporais. A glicina é um aminoácido não essencial produzido principalmente a partir da serina e treonina. Essa aminoacidopatia é responsável por causar severos sintomas neurológicos, onde o paciente apresenta

deficiência mental grave e muitos não chegam a sobreviver à infância (DEVLIN, 2000; BEHRMAN et al, 2002; NADAI et al, 2006). Devido à alta taxa de danos causados pelas aminoacidopatias e sua mortalidade, é evidenciada a necessidade do diagnóstico precoce dessas patologias na triagem neonatal.

4.2.4 Deficiência de G6PD

A enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) faz parte do metabolismo da glicose nos eritrócitos, já que não possuem núcleo, catalisando reações de oxidação-redução. A deficiência dessa enzima é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X, na qual os homens são mais afetados que as mulheres por apresentarem graus variáveis de expressão clínica. Observa-se que as mulheres portadoras heterozigóticas dessa deficiência possuem duas populações de eritrócitos distintas, com células normais e outras deficientes, podendo apresentar sinais clínicos variados. Sua deficiência nos eritrócitos pode causar uma anemia hemolítica, principalmente após a utilização de alguns medicamentos, durante infecções e principalmente no período neonatal, podendo ocorrer o aparecimento de icterícia (FREITAS e SEGRE, 2003; ROSA-BORGES et al, 2001).

Afeta mais de 200 milhões de pessoas no mundo, apresentando uma frequência relativamente alta em negros americanos (13%) e em populações do mediterrâneo (5 a 40%). A prevalência atual na população brasileira é estimada entre 3% e 6,9%, havendo, portanto, um grande número de indivíduos portadores e doentes (NETO, 1998; COMPRI et al, 2000). O diagnóstico na triagem neonatal está disponível apenas em laboratórios privados. Dos 334 neonatos triados nessa pesquisa, 1 (0,3%) deles apresentou essa patologia, mostrando uma incidência considerada da doença levando em conta o quantitativo de crianças analisadas. Um resultado superior foi encontrado em um estudo no Mato Grosso do Sul realizado por Ferreira (2014), na qual foi identificada a presença de 1,76% de positivos para a deficiência de G6PD entre os 3.573 RNs triados. Diante desses índices da doença, é notável a extrema

importância dessa doença ser diagnosticada ainda na triagem neonatal, visto que os sintomas decorrentes dessa deficiência como a icterícia podem atingir os recém-nascidos ainda nos primeiros dias de vida, podendo levar ao kernicterus, uma complicação da icterícia neonatal que provoca lesões cerebrais (DIOCÉLIA, 2016).

4.2.5 Hipotireoidismo congênito

É a doença de origem endócrina mais comum na infância e considerada como uma das maiores causas de retardo mental em crianças que não realizaram tratamento. Possui uma incidência variável, de 1:1.800 a 1:10.000 nascidos na Grécia e na França. No Brasil essa incidência é de um caso para cada 2.595 a 4.795 crianças nascidas. É um distúrbio endócrino causado pela deficiência dos hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) que têm função de regular o funcionamento de vários tecidos e o crescimento, maturação e organogênese do sistema nervoso central (SNC) (MACIEL et al, 2013; BRASIL, 2015).

O diagnóstico pela triagem neonatal é realizado pela dosagem de TSH e/ou T4 das amostras de sangue coletadas em papel de filtro, dosando-se o T4 livre ou total em amostra de soro em casos que o TSH seja superior a 20 mUI/L pelo método de radioimunoensaio ou superior a 15 mUI/L por ensaios imunométricos. O ponto de corte para o diagnóstico positivo do HC é de T4 inferior a 6 mcg/dL e TSH superior a 10 mUI/L e, além disso, para que crianças erroneamente não deixem de ser tratadas com resultados próximos ao limite, protocolos do ministério da saúde adotam que em casos com resultados entre 10 e 20 mUI/L deve-se ser solicitada uma nova coleta e ser repetido o exame. Os níveis de TSH das crianças são mais elevados nos três primeiros dias de vida, podendo gerar resultados falso-positivos. Por esse motivo, a coleta deve ser efetuada entre o terceiro e sétimo dia de vida (BRASIL, 2015).

O presente estudo revelou a presença de 1 (0,3%) neonato com valores de T4 inferior a 6 mcg/dL e TSH superior a 10 mUI/L, sugerindo a presença do HC. Seis (1,8%) neonatos foram classificados com diagnóstico de suspeita de HC por apresentarem valores de T4 baixos e TSH normais, necessitando que se obtenham resultados de uma nova coleta para confirmação diagnóstica. Um estudo em Araraquara, São Paulo, realizado por Vespoli et al. (2011) com 1.710 neonatos triados pelo teste do pezinho mostrou uma frequência de 1 (0,06%) caso de HC e 7 (0,41%) suspeitas de HC. Outro estudo em Santa Catarina evidenciou 1 caso para cada 3.177 crianças rastreadas (NASCIMENTO et al, 2003). Esses dados demonstram uma incidência superior de HC nesse estudo, porém esta incidência pode estar superestimada pelo número menor da amostragem em análise em comparação com os demais estudos.

4.2.6 Classificação quanto ao sexo e faixa etária

Em relação à faixa etária em que os recém-nascidos foram submetidos ao teste do pezinho, mostrado no gráfico 1, foi observado uma tendência a realização dos testes após o período ideal recomendado pelo Ministério da Saúde, que é de 3 a 5 dias de vida. 76,6% dos neonatos realizaram no período de 6 a 30 dias e 22,8% no período ideal, sendo que apenas 0,6% realizaram após os 30 dias, além do período máximo recomendado. Esses resultados foram divergentes com os dados apresentados pelo PNTN em 2015, que mostra que 53,29% dos recém-nascidos realizaram o teste até o quinto dia de vida (BRASIL, 2016a).

Como demonstrado nos gráficos 2 e 3, das crianças diagnosticadas com alterações na triagem neonatal não houve diferença significativa quanto ao sexo, a faixa etária de 6 a 30 dias de vida foi a predominante, com 11 crianças (80%), e apenas 4 (20%) neonatos realizaram no período de 3 a 5 dias de vida.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados nesse estudo mostraram que a incidência de hemoglobinas variantes foi de 0,6% para o traço falciforme (Hb FAS) e a mesma incidência para o traço C (Hb FAC). Não foram detectados neonatos com a forma homozigótica da doença, nem outros tipos de hemoglobinas variantes. Estudos semelhantes em Recife, Natal, Rondônia, Ouro Preto e Salvador mostraram resultados superiores a este estudo, mas apresentaram os mesmos resultados quanto à maior incidência de traços falciformes em relação à forma homozigótica e mostrando a alta miscigenação e diversificação da HbS e HbC nas variadas regiões do país. Cabe ressaltar a importância da realização dessas triagens de hemoglobinas variantes precocemente, tanto para tratamento das formas homozigóticas como também para o aconselhamento genético dos portadores de traço que correm o risco de transmitir as hemoglobinas variantes para seus descendentes.

A pesquisa também proporcionou a detecção de outras patologias além das hemoglobinopatias triadas no teste do pezinho. Foi encontrado 1 criança com FC, 1 com deficiência de G6PD, 2 com aminoacidopatias, 1 com HC confirmado e 6 com suspeita da doença. Todas essas doenças se tratadas ainda precocemente podem ser reduzidos os danos causados por elas, evidenciando a necessidade de estarem em programas de triagem neonatal ou de serem inseridas as que ainda não estejam.

Foi observado que a faixa etária que a maioria dos recém-nascidos foram submetidos à triagem neonatal compreendia entre 6 e 30 dias de vida, sendo o ideal de 3 a 5 dias. Isso evidencia a falta de informações das mães quanto à importância de o teste do pezinho ser realizado precocemente, mostrando a necessidade de se investir mais nesse sentido.

Mediante os resultados obtidos, é importante salientar que novos estudos devem ser feitos sobre as doenças mencionadas neste estudo, pois há uma imensa escassez de dados sobre a maioria delas, o que dificulta mensurar a verdadeira dimensão sobre essas patologias.

REFERÊNCIAS

ADORNO, E. V. et al. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 21, n. 1, p. 292-8, 2005.

ALMEIDA, A. M. et al. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.**, v. 6, n. 1, p. 85-91, 2006.

ALVAREZ, A. E. et al. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. **J. pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 5, p. 371-379, 2004.

ANTUNES, E.T. **Epidemiologia**. In: Ludwig Neto, N. **Fibrose cística: enfoque multidisciplinar**. Florianópolis: Secretaria de Estado de Saúde, 2008.

APAE DE SÃO PAULO-SP (APAE/SP). **Manual de instruções do teste do pezinho**. 2014. Disponível em: <http://www.apaesp.org.br/pt-br/teste-do-pezinho/profissionaisdesaude/Documents/manual%20instrucoesletr%C3%B4nico_novembro2014.pdf>. Acesso em: 13 out. 2017.

APAE DE SÃO PAULO-SP (APAE/SP). **Tipos de teste do pezinho**. 2017. Disponível em: <<http://autapaesp.org.br/pt-br/teste-do-pezinho/profissionaisdesaude/tipos-de-teste/Paginas/default.aspx>>. Acesso em: 11 jun. 2017.

ARAÚJO, M. C. P. E. et al. Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, jan./fev. 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA). **Manual de Talassemia**. 2017. Disponível em: <http://abrasta.org.br/download/manual_talassemia.pdf>. Acesso em: 13 out. 2017.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA). **Números da Talassemia no Brasil**. 2012. Disponível em: <<http://www.abrasta.org.br/estatisticas-talassemia>>. Acesso em: 13 out. 2017.

BACKES, C. E. et al. Triagem neonatal como um problema de saúde pública. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 27, n. 1, p. 43-47, 2005.

BANDEIRA, F. M. G. C. et al. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. **J. Pediatr.**, v. 75, p. 167-71, 1999.

BATISTA, A.; ANDRADE, T. C. Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil. **Univ. Ci. Saúde**, v. 3, n. 1, p. 83-99, 2004.

BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M. JENSON, H. B. **Nelson: Tratado de Pediatria**. 16ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

BENZ JR., E. J. **Hemoglobinopatias**. In: KASPER, D. L. et al. (Org.). **Medicina Interna de Harrison: Volumes 1 e 2**. 19ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2016. Cap. 127.

BONINI-DOMINGOS, C. R. **Hemoglobinopatias no Brasil: variabilidade genética e metodologia laboratorial**. 1993. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas). Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista, UNESP, São José do Rio Preto, 1993.

BONZO, M. E. **A importância da triagem neonatal e do aconselhamento genético na doença falciforme**. 2013. 33p. Monografia (Graduação em Medicina). Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes**. Brasília: ANVISA, 2002a.

BRASIL. **Conclusão do projeto de reformulação do PNTN: 2012 – 2014**. Informativo/MS/PNTN/Edição trimestral: Out-dez, 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença Falciforme**. Portal da Saúde, 2013. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/secretarias/955-sasraiz/dahuraiz/sangueehemoderivados/l2-sangue-e-hemoderivados/13335-doenca-falciforme>>. Acesso em: 13 out. 2017

BRASIL. Ministério da Saúde. **Políticas Públicas voltadas ao atendimento às Pessoas com Talassemia**. Portal da Saúde, 2017. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/secretarias/955-sas-raiz/dahu-raiz/sangue-e-hemoderivados/l2-sangueehemoderivados/13338-talassemias>>. Acesso em: 21 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.829, de 14 de dezembro de 2012. Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria nº 822/GM/MS, de 6 de junho de 2001. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, 14 de dez. de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 491, de 17 de junho de 2014. Habilita o estado da Paraíba na Fase IV de implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, 17 de jun. de 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Principais indicadores do PNTN**. Portal da Saúde, 2016a. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/secretarias/1083sasraiz/dahuraiz/programanacionaldetriagemneonatal/l2programanacionaldetriagemneonatal/26159principaisindicadores-da-triagem-neonatal-no-brasil>>. Acesso em: 09 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Triagem neonatal biológica: manual técnico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 1.161, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotireoidismo Congênito. **Diário Oficial da União**. Brasília, 18 de nov. 2015. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/20/MINUTA-de-Portaria-SAS-PCDT-Hipotirodismo-cong-nito-ATUALIZADO-10-11-2015--2-.pdf>>. Acesso em: 22 out. 2017.

BRAZIL, L. Ministério da Saúde. **Teste do Pezinho deve ser feito até o 5º dia de vida; Estado possui mais de 1,5 mil postos de coleta**. Secretaria de Estado de Saúde, out. 2016. Disponível em: <<http://www.saude.ms.gov.br/2016/10/13/teste-do-pezinho-deve-ser-feito-ate-o->

5-dia-de-vida-dos-bebes-estado-possui-mais-de-15-mil-postos-de-coleta/>. Acesso em: 03 out. 2017.

CARVALHO, L. B. **Avaliação da expressão da talassemia do tipo beta no brasil pela co-herança com de defeitos de hemocromatose**. 2003. 150p. Dissertação (Mestrado em Genética). Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista, UNESP, São José do Rio Preto, 2003.

CHIEN, S.; USAMI, S.; BERTLES, J. F. Abnormal rheology of oxygenated blood in sickle cell anemia. **J. Clin. Invest.**, v. 49, n. 4, p. 623-634, 1970.

COMPRI, M. B.; SAAD, S.T.; RAMALHO, A.S. Investigação epidemiológica, genética e molecular da deficiência G6PD na comunidade brasileira. **Cad. Saúde Pública**, v. 16, p. 335-42, 2000.

COSTA, M. F.; SONATI, F. F. Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias. **J. Pediatr.** Rio Janeiro, v. 84, n. 4, 2008.

DAUDT, L. E. et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 833-41, 2002.

DE JESUS, J. A. Doença Falciforme no Brasil. **Gaz. Méd. Bahia**, v. 3, p. 8-9, 2010.

DEVLIN, T. M. **Manual de Bioquímica com correlações clínicas**. 4ª ed. São Paulo: Edgard Blücher Ltda, 2000.

DINIZ, D.; GUEDES, C. A. A anemia falciforme: um problema nosso. Uma abordagem bioética sobre a nova genética. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, n. 6, p. 1761-1770, 2003.

DIOCELIA, F. G. **Deficiência da enzima G6PD**. 2016. 14p. Monografia (Pós-Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial). Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto, 2016.

FAILACE, R. et al. **Hemograma: Manual de Interpretação**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FERRAZ, M. H. C.; MURÃO, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 29, n. 3, p. 218-22, 2007.

FERREIRA, M. F. C. **Triagem neonatal de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e prevalência das mutações G202A (G6PD A-) e C563T (G6PD Mediterrâneo) em Mato Grosso/Brasil.** 2014. Tese (Doutorado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **FDA approves new treatment for sickle cell disease.** 7 jul. 2017. Disponível em: <<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm566084.htm>>. Acesso em: 13 out. 2017.

FORGET, B. G.; BUNN, H. F. Classification of the Disorders of Hemoglobin. **Cold Spring Harb. Perspect. Med.**, v. 3, n. 2, 2013.

FREITAS, P. F. V. B.; SEGRE, C. A. M. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. **Rev. Pediatria Moderna.** São Paulo, 2003.

GLADWIN, M. T.; VICHINSKY, E. Pulmonary complications of sickle cell disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 359, n. 21, p. 2254-2265, 2008.

HELD, P. K. Disorders of tyrosine catabolism. **Mol. Genet. Metab.**, v. 88, p. 103-106, 2006.

HIGGS, D. R.; BOWDEN, D. K. **Clinical and Laboratory Features of α -Thalassemia Syndromes.** In: STEINBERG, M. H. et al. (Ed.) **Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology and Clinical Management.** Cambridge University Press, 2001, p. 431-469.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em Hematologia.** 6^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

JANUÁRIO, J.N.; MOURÃO, O.G. **Manual de organização e normas técnicas para triagem neonatal: programa estadual de triagem neonatal Minas Gerais.** Belo Horizonte: Coopmed, 1998.

KO, T. M. et al. Prevalence and molecular characterization of b-thalassemia in Filipinos. **Ann. Hematol.**, v. 77, p. 257-260, 1998.

LEÃO, L. L.; AGUIAR, M. J. B. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 84, n. 4, 2008.

LEONELI, G.G. et al. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 22, n. 3, p. 396-403, 2000.

MACIEL, L. M. Z. et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 57, n. 3, 2013.

MARTON DA SILVA, M. B. G.; LACERDA, M. R. “Teste do pezinho”: por que coletar na alta hospitalar. **Rev. Eletrônica Enferm.**, v. 5, n. 2, p. 60-64, 2003.

MASUREL-PAULET, A. et al. NTBC treatment in tyrosinemia type I: Long-term outcome in French patients. **J. Inherit. Metab. Dis.**, v. 31, p. 81-87, 2008.

MELO, L. M. S. et al. Rastreamento de hemoglobinas variantes e talassemias com associação de métodos de diagnóstico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 30, n. 1, p. 12-7, 2008.

MENDONÇA, A. C. et al. Muito além do “teste do pezinho”. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 31, n. 2, p. 88-93, 2009.

MITCHEL, G. A. et al. **The metabolic and molecular bases inherited disease.** 8ª ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

MOTA, L. R. et al. Estudos genéticos sobre a Fibrose Cística no Brasil: uma revisão sistemática. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 14, n. 2, p. 238-245, mai./ago. 2015.

NADAI, C. P. et al. Aminoacidopatias: características clínicas e genéticas. **Moreira Jr.**, 2006.

NAOUM, P. C. **Hemoglobinopatias e Talassemias.** São Paulo: Sarvier, 1997.

NASCIMENTO, M. L. et al. Evaluation of the neonatal screening program for congenital hypothyroidism of the Health Secretariat of the State of Santa Catarina. **Arq. Bras. Endocrinal Metab.**, v. 47, n. 1, p. 75-81, 2003.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

NETO, E. V. **Preliminary results of a quantitative G6PD screening assay: Quantase G-6-PD**. Second neonatal screening WorkShop, São Paulo, 1998.

NICOLATO, R. L. C. **Avaliação da incidência de hemoglobinopatias em pacientes atendidos no laboratório piloto de análises clínicas da escola de farmácia - UFOP**. 2010. 78p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP, Ouro Preto, 2010.

NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **J. pediatr.**, v. 80, n. 5, p. 347-54, 2004.

PESSOA, I. L. et al. Fibrose cística: aspectos genéticos, clínicos e diagnósticos. **Braz. J. Surg. Clin. Res.**, v. 11, n. 4, p. 30-36, jun./ago. 2015.

PIMENTEL, F. S. **Identificação de hemoglobinas com corrida eletroforética semelhante à das hemoglobinas no programa estadual de triagem neonatal de Minas Gerais (PETN-MG)**. 2010. 114p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

PRADO, R. F.; PINTO, M. C. P. F. Triagem neonatal: o tempo de coleta e a importância dos resultados falso negativo ou falso positivo. **Rev. UNINGÁ Review**, v. 18, n. 3, p. 12-16, 2014.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A.; PAIVA E SILVA, R. B. A Portaria MS n.º 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 24, n. 04, 2002.

RASKIN, S. et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **J. Cyst. Fibros.**, v. 7, p. 15-22, 2008.

REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA. **Relatório anual de 2011**. 2011. Disponível em: <http://www.gbefc.org.br/gbefc/Registro2011_Portugues_site.pdf>. Acesso em: 22 out. 2017.

REIS, F.; MELO, S.O.; VERGARA, A. A. Programa de triagem neonatal para fibrose cística de Minas Gerais (PETN-FIBROSE CÍSTICA): aspectos clínicos e laboratoriais. **J. Bras. Pneumol.**, Brasília, v. 32, p. 1-16, 2006.

RODRIGUES, R. **Estudo piloto para a implantação da triagem da fibrose cística no Estado de São Paulo**. 2008. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP), 2008.

ROSA, F. R. et al. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 21, n. 6, p. 725-737, dez. 2008.

ROSA-BORGES, A. et al. Deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase com infecções de repetição: relato de caso. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 77, n. 4, p.331-336, 2001.

SALAZAR, V. Q. C. et al. Como distinguir a talassemia alfa e beta? Uma revisão sobre as variantes de hemoglobina. **Rev. Conexão Eletrônica**, v. 13, n. 1, 2016.

SANTOS, G.P. et al. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 3, p. 240-244, 2005.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DA PARAÍBA (SES-PB). **Projeto piloto de envio de amostras do teste do pezinho foi prorrogado até o final do ano**. Mai., 2014. Disponível em: <<http://www.saude.pb.gov.br/ses.php>>. Acesso em: 03/10/2017.

SILLA, L. M. R. Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil. **J. Pediatr.**, v. 75, p. 145-6, 1999.

SILVA-PINTO, A. C. et al. Sickle cell disease and pregnancy: analysis of 34 patients followed at the Regional Blood Center of Ribeirão Preto, Brazil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 36, n. 5, p. 329-333, 2014.

SIMÕES, B.P., Pieroni, F., Barros, G. M. N. et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, supl. 1, p. 46-53, 2010.

SIQUEIRA, B. R. et al. Incidência de anemia falciforme, traço falcêmico e perfil hemoglobínico dos casos diagnosticado na triagem neonatal no estado de

Rondônia no ano de 2003. **Saber Científico**, Porto Velho, v. 2, n. 1, p. 43-53, jan./jun., 2009.

SOUZA, D. M. S. **Incidência de hemoglobinas variantes em recém-nascidos de hospital privado de Recife-PE**. 2013. 32p. Monografia (Pós-graduação Lato Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial). Faculdade Boa Viagem, Recife, 2013.

TORRES, C. G. **Triagem neonatal para anemia falciforme no Distrito Federal: abordagem dos aspectos educativos e da prática do assistente social**. 2012. 69p. (Monografia - Curso de Serviço Social). Universidade de Brasília, UnB, Brasília, 2012.

TRAEGER-SYNODINOS, J. et al. EMQN Best Practice Guidelines for Molecular and Haematology Methods for Carrier Identification and Prenatal Diagnosis of the Haemoglobinopathies. **Eur. J. Hum. Genet.**, v. 23, p. 426-437, 2015.

UNIVERSIDADE ABERTA DO SUS (UNA-SUS). Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. **Paraíba investe em tratamento para anemia falciforme**. UNA-SUS, 2014. Disponível em: <<https://www.unasus.gov.br/noticia/paraiba-investe-em-tratamento-paraanemia-falciforme>>. Acesso em: 22 out. 2017.

VERRASTRO, T.; LORENZI, T. F.; WENDEL NETO, S. **Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica**. São Paulo: Atheneu, 2005.

VESPOLI, S. et al. Análise das prevalências de doenças detectadas pelo programa nacional de triagem neonatal no município de Araraquara no ano de 2009. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 32, n. 2, p. 269-273, 2011.

WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. **Bul. W. H. O.**, v. 79, n. 8, p. 704-712, 2001.

WILKIE, T. **Projeto genoma humano: um conhecimento perigoso**. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Sickle-cell disease and other haemoglobin disorders**. Jan., 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs308/en/>>. Acesso em: 09 mai. 2017.

ZAGO, M. A. et al. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2004.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.