

História da triagem neonatal para doença falciforme no Brasil – capítulo de Minas Gerais

History of newborn screening of sickle cell disease in Brazil – the Minas Gerais state chapter

Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues¹, Mônica Calil Borges Ferreira², Estela Márcia Saraiva Campos³, Patrícia Montesi Pereira⁴, Carlos Marcelino Oliveira⁵, Maria Teresa Bustamante Teixeira⁶

RESUMO

O “teste do pezinho” é uma estratégia para o diagnóstico precoce de algumas doenças congênitas que são, em sua maioria, imperceptíveis ao exame médico no período neonatal e que, se não diagnosticadas e tratadas precocemente, evoluem com sequelas muitas vezes irreversíveis. A drepanocitose é das doenças hematológicas hereditárias humanas a mais comum e mais estudada em todo o mundo. Os rastreios para recém-nascidos iniciaram-se na década de 50 e a partir da década de 70 começaram a ser instalados em diversos estados brasileiros, porém somente nos anos 90 o programa de triagem neonatal foi ampliado para todo o território nacional. A efetivação do Programa Nacional de Triagem Neonatal foi grande passo para o aumento da sobrevivência, redução da hospitalização e das despesas associadas à doença falciforme, as quais representam problema de saúde pública em nosso país. Este artigo apresenta a evolução histórica do processo de criação e implementação da triagem neonatal no Brasil, principalmente em Minas Gerais, e descreve de maneira especial o impacto da doença falciforme em nossa população.

Palavras-chave: Triagem Neonatal; Anemia Falciforme; Hemoglobinopatias.

ABSTRACT

The heel prick test is a strategy aimed at the early diagnosis of some congenital diseases that usually go unnoticed at ordinary medical examinations in the neonatal period and may evolve to cause several irreversible sequelae. Drepanocytosis is one of the most common and studied hematological diseases affecting human beings. The earliest newborn screenings date back to the 1950s, but in Brazil they were first introduced in the 1970, only to be extended to the whole territory in the 1990s. The implantation of the National Newborn Screening Program was a large step to increase patient's survival and reduce both hospital treatment and sickle cell disease-associated expenses (which represent a significant public health issue in Brazil). This paper reports the historical process of creation and implementation of a newborn screening program in Brazil, especially in the State of Minas Gerais, and also describes the impact of sickle cell disease upon our population.

Key words: Newborn Screening; Sickle Cell Anemia; Hemoglobinopathies.

Recebido em: 13/05/2009
Aprovado em: 29/06/2011

Instituição
Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemominas)
Hemocentro de Juiz de Fora
Juiz de Fora, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues
Rua Renato Dias, 251/1.002
Bairro: Bom Pastor
Juiz de Fora, MG – Brasil
CEP: 36021-610
E-mail: dowr@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A triagem neonatal é um dos vários programas de seleção populacional existentes. O “teste do pezinho” é o nome popular atribuído a esse programa de diagnóstico precoce de doenças metabólicas, genéticas e/ou infecciosas, cujo primeiro

passo consiste na obtenção de algumas amostras de sangue coletadas a partir de pequena punção no calcanhar do recém-nascido durante os primeiros dias de vida.¹ No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) foi instituído pelo Ministério da Saúde e por ele a ser executado de forma articulada com as secretarias de saúde dos estados, Distrito Federal e municípios. O objetivo do PNTN não é apenas o desenvolvimento de ações de triagem neonatal em nascidos vivos na fase pré-sintomática. Ele visa também ao acompanhamento e tratamento das doenças congênitas inseridas e detectadas, promovendo o acesso, o incremento da qualidade e da capacidade instalada dos laboratórios especializados e serviços de atendimento, bem como a organização e regulamentação do conjunto dessas ações de saúde.^{2,3}

Responsável pela doença falciforme, a hemoglobina S (HbS) foi introduzida no Brasil a partir do tráfico negreiro de inúmeras tribos africanas submetidas ao trabalho escravo nas indústrias de cana-de-açúcar do Nordeste e, posteriormente, para a extração de metais preciosos em Minas Gerais. Com a abolição da escravidão, o fluxo migratório expandiu-se para várias regiões do Brasil e, assim, ocorreu o início do que é chamado de miscigenação racial – característica marcante do Brasil de todas as cores.³ Nas últimas décadas ocorre grande melhoria do prognóstico em relação à drepanocitose, relacionados, especialmente, aos resultados dos programas de triagem neonatal, por meio do qual se pode perceber melhorias tanto na sobrevivência quanto na qualidade de vida dos portadores desse transtorno.⁴

O termo doença falciforme é designado a um grupo com distúrbios hematológicos de origem genética, caracterizado pela presença da HbS em homocigose (Hb SS) – também chamada de anemia falciforme – ou em heterocigose com outras hemoglobinas variantes (Hb SC, Hb SD-Punjab, etc) e, ainda, em interação com as talassemias (Hb S/β0 talassemia, Hb S/β+ talassemia, Hb S/α talassemia).⁵ Essas hemoglobinopatias constituem as enfermidades genéticas de maior frequência no mundo.⁶ A miscigenação entre os povos colonizadores favoreceu a dispersão desses genes anormais, principalmente daqueles que originam as falcemias e as talassemias, tornando o transtorno falciforme a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil.⁷ Existem estimados 6000000 brasileiros e 3500 pessoas que nascem todos os anos com a doença falciforme, em diferentes regiões brasileiras^{8,9}, o que representa um a cada 1.000 nascidos vivos/ano e mais 200.000 crianças/ano portadores do

traço falciforme (AS), o que a torna a doença hereditária de maior prevalência no Brasil.

A anemia falciforme raramente apresenta sinais clínicos ao nascimento, o que faz do diagnóstico precoce peça fundamental. Desse modo, legislações foram criadas para amparar a detecção de doenças genéticas precocemente por meio de programas de triagem neonatal.¹⁰ No momento em que é feita a identificação neonatal dos pacientes portadores dessa alteração congênita, é possível adequada abordagem nos primeiros anos de vida e aconselhamento genético, que reduz as complicações e a frequência dessa doença¹¹, de grande impacto social.^{12,13}

Apesar do objetivo do programa de triagem neonatal para hemoglobinopatias ser a busca dos doentes, os métodos laboratoriais de triagem neonatal permitem também detectar os portadores do traço, isto é, indivíduos heterocigóticos com perfil hemoglobínico AS, que constituem significativa parcela da população. Os portadores do traço falciforme são geralmente assintomáticos e a sua identificação, apesar de não oferecer algum benefício imediato ao recém-nascido, interessa a todos, pois possibilita a identificação de casais com risco de ter um filho doente.^{14,15}

O diagnóstico precoce em recém-nascidos (teste do pezinho) é fundamental para que as crianças portadoras de hemoglobinopatias sejam encaminhadas aos centros especializados para que possa ser feito acompanhamento e o seu tratamento regular, com o uso regular de folato e antibioticoterapia profilática, além da vacinação especial adicional ao calendário nacional.^{16,17}

Nesse contexto acredita-se que a inclusão da triagem e tratamento das hemoglobinopatias, principalmente da anemia falciforme, representa o reconhecimento da sua relevância como problema de saúde pública no país.^{18,19} Assim que o programa de detecção das hemoglobinopatias atingir todo o território brasileiro, será possível corrigir antigas distorções e trazer vários benefícios, sobretudo de um dos princípios fundamentais da ética da medicina, que é o da igualdade, garantindo acesso igual aos testes de triagem a todos os recém-nascidos brasileiros, independentemente da origem geográfica, etnia e classe socioeconômica.²⁰

História da triagem neonatal no Brasil

As comunidades organizadas por brasileiros descendentes de africanos vêm reivindicando há mais de 30 anos o diagnóstico precoce e um programa de

atenção às pessoas com doença falciforme.¹⁵ O Brasil possui registros de programas de aconselhamento genético desde a década de 1950, No entanto²², os programas de triagem neonatal começaram somente em 1976 a partir da iniciativa da cidade de São Paulo para a realização do diagnóstico da fenilcetonúria. Posteriormente, na década de 80, o hipotireoidismo congênito também foi incluído na triagem.²³

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia em 1990 foi a primeira sociedade médica a adotar medidas oficiais no sentido de estimular e organizar a triagem neonatal no Brasil com base na criação de uma Comissão de Programas de Rastreamento Neonatal. Naquela época existiam poucos programas de triagem neonatal e tais rastreios eram até então restritos a pontos isolados do território nacional, muitas vezes por iniciativas de associações ou de universidades e, algumas vezes, por leis estaduais ou municipais. O programa implantado por Benjamin Schmidt, na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE/SP) e na Fundação Ecu-mênica do Paraná, foi um dos pioneiros nessa área.²⁴

Em 1992, o Ministério da Saúde criou o Comitê de Hemoglobinopatias, responsável pelas primeiras medidas de divulgação e de normatização do tratamento dessas doenças em nosso país. Em 10 de maio de 1996, o grupo de trabalho criado pela Portaria MS nº 951/96, coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde, instalou em agosto o Programa de Anemia Falciforme (PAF). A anemia falciforme voltou a ganhar respaldo político no Ministério da Saúde em 2001 por meio da Secretaria de Atenção à Saúde, começando a construir uma política para atenção aos doentes falciformes no SUS. Inicialmente foi estabelecida a Portaria Ministerial GM nº 822/01, que incluiu o exame que detecta doença falciforme e outras hemoglobinopatias no programa de triagem neonatal em 12 estados da federação, garantindo a correção de antigas distorções e trazendo à tona importantes pontos de reflexão.²⁰ No ano de 2004, foi instituída a Coordenação da Política Nacional do Sangue e Hemoderivados, setor encarregado de traçar uma política de atenção à doença falciforme e outras hemoglobinopatias no SUS, conforme preconiza a Portaria GM nº 1.391/05, com o objetivo de promover uma mudança na história natural da doença falciforme no Brasil, reduzindo a taxa de morbimortalidade, promovendo longevidade com qualidade de vida às pessoas com essa doença, orientando àquelas com traço falciforme e informando à população em geral.²⁵ E em

09 de agosto de 2006 entrou em vigor a Portaria GM nº 1.852, na tentativa de realizar estudos e protocolos para o embasamento das decisões dos trabalhos da Câmara de Assessoramento Técnico à Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados.^{26,27}

O PNTN tem a função de detectar, confirmar, diagnosticar, acompanhar e tratar os casos suspeitos de quatro importantes doenças. Esse programa vem sendo implantado em fases, em virtude dos diferentes níveis de organização das redes assistenciais existentes nos estados, da variação percentual de cobertura dos nascidos vivos da triagem que vinha sendo realizada no país e da diversidade das características populacionais existentes no país. Para habilitação em cada fase, o estado ou Distrito Federal tem que se comprometer em cumprir alguns critérios estabelecidos na Portaria Ministerial GM nº 822/01, com respeito à rede de coleta e cobertura, ao serviço de referência, ao acompanhamento e tratamento das doenças. Para mudança de fase, existem ainda outros critérios, como atingir uma cobertura igual ou superior a 70% dos nascidos vivos e já ter cumprido todas as normas estabelecidas para a fase anterior. As fases e as doenças contempladas são: fase I – triagem, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento da fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito; fase II – triagem, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento da fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito + doenças falciformes e outras hemoglobinopatias; e fase III – triagem, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento da fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes e outras hemoglobinopatias + fibrose cística.^{23,28}

O Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG) é pioneiro na detecção de doenças congênitas por meio do “teste do pezinho” e encontra-se na fase 3 do PNTN. Fruto de ação conjunta entre a Secretaria de Estado de Saúde e a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), esse programa foi implantado em setembro de 1993 e atende gratuitamente à população dos 853 municípios de Minas Gerais. O Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) foi credenciado pelo Ministério da Saúde como serviço de referência em triagem neonatal no estado. Atualmente, 98% dos recém-nascidos em Minas realizam a triagem neonatal, conhecida popularmente como “teste do pezinho”, que ainda garante tratamento e acompanhamento médico gratuitos e o fornecimento de medicamento adequado e dieta especial.

Em nosso estado – Minas Gerais –, a doença falciforme é a de alta incidência entre as triadas e responde por mais de 66% dos novos diagnósticos. Ainda de acordo com pesquisas, das mais de 16 mil crianças em acompanhamento no Brasil, 21% estão em Minas Gerais.³³

Buscando melhores condições para o atendimento integrado aos pacientes com hemoglobinopatias, a Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), o Nupad, a Secretaria Estadual de Saúde, a Secretaria Especial de Políticas de Promoção da Igualdade Racial (SEPPIR), a Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, a Associação dos Pais, Amigos e Pacientes com Doença Falciforme do Estado de Minas Gerais (DREMINAS) e o Ministério da Saúde, que aporta recursos federais para a iniciativa, criaram, em 2005, o Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias (CEHMOB).³⁴

O Cehmob, hoje referência nacional, com sede em Belo Horizonte, acolhe famílias em tratamento de hemoglobinopatias. O atendimento e acompanhamento médico são realizados no ambulatório da Hemominas – Hemocentro Regional de Belo Horizonte, onde os familiares recebem também informações pertinentes e atendimento multidisciplinar. A partir dessa bem-sucedida experiência de Minas Gerais, espera-se que esse modelo esteja sendo disseminado e identificado como marco nas políticas públicas nacionais para o atendimento às hemoglobinopatias.¹⁶ Em junho de 2007, para consolidar e discutir as transformações ocorridas no manejo da doença falciforme, aconteceu em Belo Horizonte-MG o Encontro Mineiro e Fórum Nacional de Políticas Integradas de Atenção às pessoas com doença falciforme.³⁵

A rotina em relação à doença falciforme em Minas Gerais envolve:

- o diagnóstico para doença falciforme e outras hemoglobinopatias por intermédio da Triagem Neonatal;
- as amostras positivas têm seus resultados enviados aos pais e estes escolhem um hemocentro regional para acompanhamento ao filho, considerando a localização geográfica do município de residência da família;
- no centro de referência acontece a primeira consulta de orientação aos pais junto com uma equipe médica que orienta sobre a doença e sinais de alerta, fornece folhetos explicativos sobre a hemoglobinopatia e o traço falcêmico e ensina aos pais a palpação esplênica. Os pacientes portadores de doença falciforme recebem um documento “Atenção Integral à pessoa com Doença Falciforme” com ficha de identificação do portador de doença falciforme e informações sobre o tratamento, endereços de hemocentros e associações de Minas Gerais. O Cehmob permite acesso por intermédio de uma central 0800, gratuita e com funcionalidade de 24 horas. Essa “carteirinha” é fornecida pelo Cehmob em parceria com o Nupad, o governo de Minas e a Hemominas. Esse documento informa aos profissionais de saúde que paciente portador de doença falciforme deve receber atendimento prioritário em qualquer centro médico;

o formulário Ficha de Conta Referência é preenchido a cada três ou quatro meses, durante as consultas dos pacientes com doença falciforme. Dos três meses aos cinco anos de idade os falcêmicos (HbSS, HbSC, HbSD, HbSBeta) fazem uso de ácido fólico e penicilina profilática e, se alérgicos, é prescrita eritromicina, além de realizarem o controle hematológico, sorológico e imunológico;

- as consultas são realizadas trimestralmente até os cinco anos e semestrais após essa idade;
- alguns centros de referência contam como atendimento odontológico, pediátrico, psicológico e fisioterápico.³⁴

Os baixos custos dos exames laboratoriais envolvidos na avaliação genética e a significativa dimensão epidemiológica que a doença falciforme apresenta em nosso país justificam as precocidades de alguns estados brasileiros na triagem neonatal das hemoglobinopatias. Além da crescente difusão do aconselhamento genético, o governo federal empenhou-se também em Políticas Nacionais Educativas e, nos anos 90, o Ministério da Saúde tem investido na educação para a genética, por meio da produção e difusão de material educativo, como é o caso do folheto informativo da ANVISA: *Anemia Falciforme: Um Problema Nosso*, ou mesmo da publicação *Manual de Doenças Mais Importantes por Razões Étnicas, na População Brasileira Afro-descendente*, publicada em 2001.²²

Em nosso país, o acompanhamento ambulatorial visa não só à avaliação periódica dos diversos órgãos e sistemas, a fim de precocemente serem detectadas alterações, mas também à orientação do paciente e de seus familiares sobre a doença. A criação de vínculo dos pacientes e seus familiares com a equipe de saúde é fundamental, pois facilita a compreensão sobre a doença e, conseqüentemente, evita que os mesmos procurem diferentes hospitais, mantendo o

acompanhamento em um único centro de referência.³² O Ministério da Saúde recomenda o exame dos pais a partir da identificação de heterozigotos, mas ainda não faz alusão quanto à ampliação da triagem para outros familiares, sendo que alguns estudos de avaliação dos efeitos da orientação genética têm demonstrado que, na prática, ela tem pouca influência na escolha do futuro cônjuge. Por esse motivo, o aspecto educacional e o assistencial dos programas comunitários de hemoglobinopatias são os mais relevantes.¹³ O respeito ao sigilo de todos os resultados da triagem neonatal, do diagnóstico e em todas as fases do seguimento é direito ético dos pacientes.³⁸⁻⁴²

Pode-se presumir que os principais responsáveis pela redução nas taxas de mortalidade são: a antibioticoterapia com penicilina, a vacinação preventiva, o desenvolvimento de uma política de transfusão de qualidade, a possibilidade terapêutica da hidroxiureia, a detecção e tratamento de vasculopatia cerebral pelo doppler transcraniano e regime de hipertransfusão e, certamente, a triagem neonatal, a qual possibilitou e proporcionou todas essas melhorias.

Devido ao sucesso de seu PNTN, o Brasil assinou um termo de cooperação técnica com os países da África. Esse documento foi assinado no Encontro de Ministros da Saúde dos Países de Língua Portuguesa, em Cabo Verde, no dia 12 de abril de 2008, sendo que o acordo de Cooperação Técnica entre Brasil e o Senegal já havia sido assinado em novembro de 2007.⁴³

DISCUSSÃO

É importante destacar que, no Brasil e em várias regiões do mundo, o grupo étnico acometido, majoritariamente a população negra, está na base da pirâmide social e apresenta os piores indicadores epidemiológicos, educacionais e econômicos. Esses fatores contribuem significativamente para o mau prognóstico de vida das pessoas com doença falciforme, com ênfase na anemia falciforme.²⁵ Levando-se em conta a extensão de nosso país, a miscigenação racial e a prevalência das hemoglobinopatias, torna-se necessária a expansão dos centros de triagem para detectar essas alterações genéticas, a fim de permitir melhor conhecimento sobre esse grupo de doenças hereditárias.⁴²

Os programas de rastreio são um grande passo para o aumento da sobrevida, reduzindo a hospitalização e minimizando as despesas associadas à

doença falciforme. Apesar da incidência de anemia falciforme ser ainda mais comum em pessoas da raça negra, estudos populacionais têm demonstrado a presença de HbS em pessoas descendentes de populações do Mediterrâneo, Caribe, América Central e do Sul, Arábia e Índia. No Brasil, a população se revela com diferentes origens raciais e com diversificados graus de miscigenação; assim, para um programa ser eficiente, todos os recém-nascidos deveriam ser testados independentemente do grupo étnico.

Apesar da alta incidência e gravidade, a anemia falciforme ainda não é encarada com a devida seriedade pela indústria farmacêutica e pelo serviço público de saúde, que só recentemente passaram a preocupar-se com o problema, com a inclusão de liberação de medicamentos de alto custo que reduzem a morbimortalidade da doença, como os quelantes do ferro e a hidroxiureia e diretrizes para o transplante de medula óssea.^{3,41} Outro fator responsável por certa discriminação da doença é a predominância entre pessoas de cor negra. É fato que a doença falciforme foi introduzida no Brasil pelos escravos africanos e hoje ela predomina entre os negros e pardos, mas não é exclusiva dessa população, devido à miscigenação.

Embora o próprio Estatuto da Criança e do Adolescente faça referência à obrigatoriedade do “teste do pezinho”, dados extraoficiais do Ministério da Saúde indicam que entre um terço e metade dos cerca de 3.000.000 de recém-nascidos brasileiros não realizaram esse teste no ano 2000. Alguns deles podem ter realizado o teste em laboratórios privados que não informam seus dados para as estatísticas oficiais. Além da falta de cobertura, também existe a falta de um sistema de controle de qualidade, fundamental para a análise de outras variáveis importantes na otimização de um programa de triagem neonatal: idade à coleta da primeira amostra; tempo decorrido entre a coleta e a entrada do material no laboratório; tempo decorrido entre a entrada do material no laboratório e a comunicação do resultado aos pais; idade de início do tratamento, entre outros.⁴⁵

Para a coordenadora da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme do Ministério da Saúde, Joice Aragão de Jesus (2009), o número é extremo e grandioso. “Uma em cada mil crianças nasce com a doença e isso requer medidas de saúde pública”.^{47,46}

Vários estudos já comprovaram que o diagnóstico e tratamento precoces aumentam comprovadamente a sobrevida e melhoram a qualidade de vida das pes-

soas com doença falciforme, mas, para isso, estas devem ser acompanhadas em centros de referência especializados capazes de oferecer atendimento global, multidisciplinar e multiprofissional. Diante do exposto, fica claro que se deve garantir ao indivíduo com doença falciforme o amplo acesso à saúde por meio de uma política de atenção integral a essas pessoas, desde a triagem neonatal até medidas preventivas e tratamento das complicações agudas e crônicas.⁴⁷

CONCLUSÃO

A implantação de programas de triagem neonatal para doença falciforme demonstra a possibilidade de diminuição da morbimortalidade da doença a partir de uma política pública de Atenção Primária à Saúde, cujos princípios constitucionais básicos são conquistados pela população, gerando compromisso com os conceitos mais amplos de saúde, conforme a Declaração de Alma-Ata. A importância dessas políticas públicas vem sendo apoiada de forma ampla por diversas associações de pacientes e instituições públicas e privadas, culminando com a criação do Dia Internacional das Hemoglobinopatias, em 2009, a ser comemorado no dia 08 de maio.

REFERÊNCIAS

1. Souza CFM, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2002; 7:129-37.
2. Ramos AJS, Rocha AM, Costa ADM, *et al*. Avaliação do programa de rastreamento de doenças congênitas em Campina Grande PB, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003; 47(3):280-4.
3. Ruiz MA. Anemia Falciforme. Anemia falciforme: objetivos e resultados no tratamento de uma doença de saúde pública no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29(3):203-4.
4. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, *et al*. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000; 342:83-9.
5. Murao M, Ferraz MHC. Traço falciforme – heterozigose para hemoglobina S. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29(3):223-5.
6. Bandeira FMGC, Bezerra MAC, Santos MNN, Gomes YM, Araújo AS; Abath FGC. Importância dos programas de triagem para o gene da hemoglobina S. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29(2):179-84.
7. Silva WS, Lastra A, Oliveira SF, Klautau-Guimaraes N, Grisólia CC. Avaliação da cobertura do programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias em populações do recôncavo Baiano, Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2006; 22(12):2561-6.
8. Gabetta CS. Triagem neonatal para Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas; 2006.
9. Watanabe AM. Prevalência de anemia falciforme no estado do Paraná [dissertação]. Curitiba: Programa de Pós-graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná; 2007.
10. Carvalho MDB, Pelloso SM, Higarashi IH, Luz GSI. Neonatal Screening Program coverage in Maringá (PR), 2001 to 2006. *Acta Paul Enferm*. 2008; 21(1):89-93.
11. Pinheiro LS, Gonçalves RP, Tomé CAST, Alcântara AEE, Marques ARC, Silva MM. Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006; (28)2:122-5.
12. Ducatti RP, Teixeira AEA, Galão HA, Bonini-Domingos CR, Fetto-Conte AC. Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2001; 23(1):23-9.
13. Compri MB, Polimeno NC, Stella MB, Ramalho AS. Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. *Rev Saúde Pública*. 1996; (30)2:187-95.
14. Ferraz MHC, Murao M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29(3):218-22.
15. Watanabe AM, Pianovski MAD, Zanis Neto J, *et al*. Prevalence of hemoglobin S in the State of Paraná, Brazil, based on neonatal screening. *Rep Public Health*. 2008; 24(5):993-1000.
16. Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias-CEHMOB. Demanda de ações e procedimentos para uma atenção integral às pessoas com Doença Falciforme no Estado de Minas Gerais [Documento Técnico de Apoio à Gestão Estadual/ MG]. Belo Horizonte: CEHMOB/NUPAD; abr. 2007.
17. Di Nuzzo DVP, Fonseca SFJ. Sickle cell disease, infection, penicillin, immunization. *Pediatrics*. 2004; 80(5):347-54.
18. Wilcken B, Wiley V. Newborn Screening. *Pathology*. 2008; 40(2):104-15.
19. Backes CE, Mallmann FG, Dassi T, Bazzo ML, Santos-Silva MC. Triagem neonatal como um problema de saúde pública. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2005; 27(1):43-7.
20. Ramalho AS, Magna LA, Paiva-e-Silva RB. Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2003 ago; 19(4):1195-9.
21. Downing M, Pollitt R. Newborn bloodspot screening in the uk – past, present and future. *Ann Clin Biochem*. 2008; 45:11-7.
22. Diniz D, Guedes C. Informação genética na mídia impressa: anemia falciforme em questão. *Rev Ciênc Saúde Coletiva*. 2006; 11(4):1055-62.
23. Almeida ADEM, Godinho TM, Teles MS, *et al*. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2006; 6 (1):85-91.
24. Meirelles RMR. Triagem neonatal: ficção ou realidade? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44(2):119-20.
25. Kikuchi BA. Assistência de enfermagem na doença falciforme nos serviços de atenção básica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29(3):331-8.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.852 de 9 de agosto de 2006. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
27. Sommer CK, Goldbeck AS, Wagner SC, Castro SM. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22(8):1709-14.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
29. Naoum PC, Bonini-Domingos CR. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29(3):226-8.
30. Melo LMS, Siqueira FAM, Conte AC, Domingos CRB. Rastreamento de hemoglobinas variantes e talassemias com associação de métodos de diagnóstico. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008; 30(1):12-7.
31. Bandeira FMGC, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM. Diagnóstico da hemoglobina S: análise comparativa do teste de solubilidade com a eletroforese em pH alcalino e ácido no período neonatal. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2003; 3(3):265-70.
32. Horovitz DDG, Llerena JR JC, Mattos, RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21(4):1055-64.
33. Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico-NUPAD. Triagem Neonatal. [Citado em 2008 nov 10]. Disponível em: <http://www.nupad.medicina.ufmg.br>
34. Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais-Hemominas. [Citado em 2008 dez.10]. Disponível em: <http://www.hemominas.mg.gov.br>.
35. Centro de Educacao e Apoio para Hemoglobinopatias-Cehmob. [Citado em 2008 dez.10]. Disponível em: <http://www.cehmob.org.br>.
36. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP *et al*. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21(1):292-8.
37. Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem Neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Panam Salud Publica*, 2003; 13(2/3):154-9.
38. Leão LL, Aguiar MJB. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *J Pediatr*. (Rio J.) 2008; 84(4,supl):S80-S90.
39. Braga JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29(3):233-238.
40. Sonati MF, Costa FF. Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias. *J Pediatr* (Rio J.) 2008; 84(4 supl):S40-S51.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Mais Saúde, conquistas e realizações. Uma prestação de contas a sociedade. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
42. Araújo MCPE, Serafim ÉSS, Castro Júnior WAP, Medeiros TMD. Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2004; 20(1):123-8.
43. Daudt LE, Zechmaister D, Portal L, Camargo Neto E, Silla LMR, Giugliani R. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2002; 18(3):833-41.
44. Fernandes APPC. Caracterização e circunstâncias da ocorrência de óbitos em crianças com doença falciforme triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, no período de março de 1998 a fevereiro de 2005. [dissertação]. Belo Horizonte: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFMG; 2007.
45. Silva KR, Yamaguchi MU. Os benefícios da inclusão das hemoglobinopatias na Triagem Neonatal. *Arq Ciênc Saúde Unipar*. 2007; 11(1):67-73.
46. Jesus JÁ, Melo MS, Franco CF. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme. Simpósio de Doença Falciforme; 2009.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Doença falciforme. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
48. Cançado RD, Jesus JÁ. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29(3):203-6.