

Prevalência da hemoglobina S no Estado do Paraná, Brasil, obtida pela triagem neonatal

Prevalence of hemoglobin S in the State of Paraná, Brazil, based on neonatal screening

Alexandra M. Watanabe ¹
 Mara Albonei D. Pianovski ²
 José Zanis Neto ²
 Leniza C. L. Lichtvan ²
 Eleidi A. Chautard-Freire-Maia ²
 Mouseline T. Domingos ¹
 Ehrenfried O. Wittig ¹

Abstract

The Brazilian Ministry of Health created the National Neonatal Screening Program under ruling no. 822/2001, including neonatal screening for hemoglobinopathies. In the State of Paraná, neonatal screening is conducted by the Ecumenical Foundation for the Protection of the Handicapped. The prevalence rates were determined for homozygous and heterozygous hemoglobin S and S β -thalassemia. Blood samples drawn on filter paper were examined by isoelectric focusing (IEF) and high-performance liquid chromatography (HPLC). From January 2002 to December 2004, 548,810 newborns were screened, with the detection of 21 with FS, two FSA/FS, and four FSA. After confirmatory tests at six months of age, 12 were defined as sickle-cell anemia, or a prevalence of 2.2:100,000 newborns; S β -thalassemia was confirmed in 15 (2.7:100,000 newborns); and 8,321 newborns were diagnosed as heterozygous HbS (1,500:100,000 newborns). HbS prevalence in Paraná (in southern Brazil) is lower than in the Central-West, North, and Northeast of the country. Ethnic origin of the population, fetal deaths, and non-random procreation may contribute to the relatively low number of homozygous individuals in the State. S β -thalassemia interaction suggests the presence of Euro-Mediterranean peoples in this population's miscegenation.

Sickle Cell Anemia; Neonatal Screening; Prevalence

Introdução

A Organização Mundial da Saúde estima que, a cada ano, nascem, no mundo, cerca de 300 mil crianças portadoras de hemoglobinopatias, das quais, mais de 200 mil são africanas com anemia falciforme ¹.

As doenças falciformes foram introduzidas no continente americano principalmente pelo comércio de escravos provenientes da África, a partir do século XVI ².

A população brasileira não branca foi estimada em 44,66% pelo *Censo Demográfico de 2000* ³, sendo que de 1% a 6% dessa são portadores do gene da HbS ⁴.

Em Salvador, na Bahia, constatou-se que o traço falcêmico foi encontrado com frequência de 7,6% a 15,9% nos afro-descendentes ⁵. Dados históricos daquele estado mostram que houve grande fluxo de escravos provenientes do oeste e centro da África, trazendo grande heterogeneidade étnica, cultural e social, além de diferenças genéticas entre os próprios indivíduos portadores da doença falciforme ⁶.

A anemia falciforme, expressão clínica do homocigoto do gene da HbS, é a forma mais conhecida das hemoglobinopatias e está associada à alta morbidade e mortalidade na infância, principalmente por sepse bacteriana, crise de seqüestração esplênica, além da síndrome torácica aguda ⁷. A mortalidade das crianças abaixo de cinco anos de idade chega a 25% dos casos ⁸.

¹ Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional, Curitiba, Brasil.

² Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.

Correspondência

A. M. Watanabe
 Serviço de Referência em
 Triagem Neonatal, Fundação
 Ecumênica de Proteção ao
 Excepcional.
 Av. Prefeito Lothário Meissner
 836, Curitiba, PR
 80210-170, Brasil.
 amw@onda.com.br

Apesar de a prevalência da anemia falciforme ser maior em afro-descendentes, estudos populacionais têm demonstrado a presença de HbS em descendentes de gregos, italianos, indianos e latino-americanos⁹. Como a população do Brasil apresenta diferentes origens étnicas e diversificado grau de miscigenação, a doença tornou-se problema de saúde pública¹⁰.

O diagnóstico precoce e a profilaxia adequada são fundamentais para a redução da morbidade e mortalidade das crianças com doenças falciformes, melhorando, significativamente, a taxa de sobrevivência e sua qualidade¹⁰. Há mais de trinta anos, os grupos organizados de homens e mulheres brasileiros descendentes de africanos vêm reivindicando o diagnóstico precoce e um programa de atenção às pessoas com doenças falciformes¹¹. Com a *Portaria nº. 822/GM*¹² do Ministério da Saúde, iniciou-se o diagnóstico precoce para hemoglobinopatias com ênfase na anemia falciforme, em todas as crianças que se submetem ao “teste do pezinho”, nos programas de triagem neonatal que estão na fase II e III do nível de complexidade¹³.

Entretanto, o resultado da triagem neonatal não deve ser considerado definitivo¹⁴. O resultado inicial “FS” inclui o grave quadro clínico da anemia falciforme, da interação $S\beta^0$ -talassemia e da persistência hereditária da hemoglobina fetal (PHHF), essa última mais benigna; a interação $S\beta^+$ -talassemia pode apresentar-se no período neonatal como FSA, mas também como FS¹⁵. O diagnóstico correto é essencial para o tratamento e aconselhamento adequados, através da confirmação laboratorial do resultado após os dois meses de idade, aliados à história clínica e a exames físicos do paciente, incluindo o genótipo dos pais biológicos¹⁵.

Os resultados de triagem neonatal para hemoglobinopatias, em estados como Bahia¹⁶ e Minas Gerais¹⁷, mostram frequência significativa da HbS naquelas regiões.

Não foram encontradas publicações sobre HbS em grandes amostras populacionais do Estado do Paraná, cuja população é predominantemente caucasóide³. A prevalência da HbS, no Paraná, obtida da análise das amostras de sangue dos recém-nascidos coletadas para o “teste do pezinho”, permitirá conhecer essa realidade em um estado com pequena proporção de afro-descendentes e contribuirá para que medidas de saúde pública possam ser melhor direcionadas para as regionais de saúde onde a doença é mais prevalente.

Material e métodos

Foi realizado estudo observacional transversal em 548.810 recém-nascidos do Estado do Paraná, Brasil, que fizeram o “teste do pezinho”, no período de 2002 a 2004.

Analisaram-se, retrospectivamente, os resultados de exames do banco de dados do Serviço de Referência em Triagem Neonatal, Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (SRTN-FEPE), e os prontuários dos pacientes encaminhados para consulta.

Para a variável cor da pele, foi utilizado o critério definido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) da heteroatribuição de pertença pelo qual o grupo étnico do entrevistado é definido por outra pessoa¹⁸. A informação dessa variável foi obtida da ficha preenchida pela enfermagem, no momento da coleta.

As hemoglobinas foram identificadas pelo método de focalização isoeletrica (PERKIN-ELMER), e o confirmatório foi feito por Cromatografia Líquida e Alta Precisão (HPLC - BIORAD) na mesma amostra. Os portadores de HbS foram classificados em homozigotos ou heterozigotos. Os recém-nascidos com resultados FS e/ou FSA, na triagem neonatal, foram encaminhados ao ambulatório de hematopediatria do Hospital de Clínicas em Curitiba, Paraná, Brasil, para a primeira consulta, acompanhamento clínico e profilaxia de infecções. Foram realizados exames laboratoriais de rotina desde a primeira consulta e o confirmatório do resultado inicial em torno dos seis meses de idade.

O cálculo do número de casos da doença/100 mil recém-nascidos/regional de saúde foi baseado no número de nascidos vivos cadastrados no banco de dados do SRTN-FEPE.

Comparou-se a distribuição dos genótipos da HbS da população analisada com a esperada pelo teorema de Hardy-Weinberg, aplicando-se o teste estatístico χ^2 . Esse teste também foi usado nas comparações de frequências alélicas da HbS obtidas em diferentes estudos, com a utilização da Statistica for Windows (StatSoft Inc., Tulsa, Estados Unidos).

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (CAAE: 0068.0.208.089-05).

Resultados

No período de janeiro de 2002 a dezembro de 2004, foram triados 548.810 recém-nascidos, provenientes de 446 hospitais-maternidade e 1.243 unidades de saúde, distribuídos nas 22 regionais

de saúde do Estado do Paraná, havendo cobertura de 100% dos recém-nascidos vivos, registrados no SRTN-FEPE.

A atribuição para a cor da pele foi a seguinte: 88,9% branca; 4,9% parda; 0,6% negra; 0,3% amarela; e a 5,3% não foi atribuída cor.

Foram encontrados 27 resultados sugestivos de doença: 21 FS, 2 FSA e/ou FS e 4 FSA. Após os exames confirmatórios, foi definido o diagnóstico de homozigose da hemoglobina S para 12 crianças e o diagnóstico de interação S β -talassemia para 15 crianças. Dezoito dessas são do sexo feminino, e nove, do sexo masculino. Das crianças com anemia falciforme, oito são do sexo feminino, e quatro, do sexo masculino; com a interação S β -talassemia, dez são do sexo feminino, e cinco são do sexo masculino.

A distribuição dos casos de anemia falciforme e de interação S β -talassemia, conforme a regional de saúde e a cidade, é apresentada na Tabela 1. A prevalência da anemia falciforme e da interação S β -talassemia foi de 2,2 e 2,7 a cada 100 mil nascidos vivos, respectivamente.

Considerando-se a variável cor da pele das 12 crianças SS, a sete delas foi atribuída cor branca (58,3%), a quatro, cor parda (33,3%), e a uma, cor negra (8,4%). Em relação às 15 crianças com interação S β -talassemia, a nove delas foi atribuída cor branca (60%), a três, cor parda (20%), e a três, cor negra (20%).

A distribuição geográfica dos casos de SS e de S β -talassemia, no Estado do Paraná, está mostrada na Figura 1.

Do total dos recém-nascidos triados no período, foram observados 8.321 recém-nascidos com o genótipo FAS (1,52% \pm 0,02%). A Tabela 2 apresenta a distribuição dos heterozigotos FAS em relação à variável cor da pele.

A distribuição geográfica dos heterozigotos no Estado do Paraná, quanto aos municípios, está mostrada na Figura 2.

A distribuição de genótipos encontrada: 12 SS, 8355 S $_$ (15 S β -talassemia, 18 SC, 1 SA, 8321 AS) e 540.443 AA, quando comparada com a esperada pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg, resultou em χ^2 (12,96), estatisticamente significativo

Tabela 1

Distribuição dos casos de hemoglobinopatias em homozigose (SS) e de interação S β -talassemia (S β -tal) por Regional de Saúde e cidade.

Hemoglobinopatia	Regional de Saúde	Cidade	Casos		
			n	%	100 mil recém-nascidos/ Regional de Saúde
SS	2 ^a	Curitiba (dois casos) e Campo Largo	3	11,1	1,8
SS	3 ^a	Jaguariaíva	1	3,7	3,0
SS	5 ^a	Guarapuava	1	3,7	3,8
SS	11 ^a	Engenheiro Beltrão	1	3,7	5,4
SS	12 ^a	Iporã	1	3,7	7,6
SS	14 ^a	Loanda	1	3,7	8,2
SS	15 ^a	Sarandi e Atalaia	2	7,4	6,9
SS	17 ^a	Londrina	1	3,7	2,6
SS	20 ^a	Guaira	1	3,7	6,6
Prevalência					2,2
S β -tal	2 ^a	Piraquara e Curitiba	2	7,4	2,2
S β -tal	5 ^a	Porto Barreiros	1	3,7	3,3
S β -tal	6 ^a	Bituruna	1	3,7	7,8
S β -tal	7 ^a	Mangueirinha	1	3,7	5,9
S β -tal	9 ^a	Foz do Iguaçu	1	3,7	3,3
S β -tal	10 ^a	Vera Cruz d'Oeste	1	3,7	3,5
S β -tal	15 ^a	Mandaguaçu e Maringá	2	7,4	6,9
S β -tal	16 ^a	Marilândia e Apucarana	2	7,4	11,2
S β -tal	17 ^a	Londrina e Tamarana	2	7,4	5,2
S β -tal	18 ^a	Bandeirantes	1	3,7	8,2
S β -tal	19 ^a	Jacarezinho	1	3,7	7,4
Prevalência					2,7
Total			27	100,0	

Figura 1

Mapa geográfico do Estado do Paraná, Brasil, com a distribuição da anemia falciforme e interação S β -talassemia.



($p < 0,001$), mostrando que não está de acordo com a esperada, considerando-se a frequência estimada de 0,76% do gene HbS. O alto valor de χ^2 calculado se deve aos desvios determinados pela classe de homozigotos SS ($\chi^2 = 12,24$), existindo apenas 12 dos 32 esperados pelo equilíbrio

de Hardy-Weinberg. Nas duas outras classes genotípicas, observados (8355 S $_e$ e 540.443 AA) e os esperados (8278 S $_e$ e 540.500 AA), não apresentaram desvios significativos.

Tabela 2

Variável cor da pele no total de recém-nascidos, heterozigotos FAS e respectivas freqüências.

Cor da pele atribuída	Total de crianças examinadas	FAS total de triados		FAS % quanto à cor da pele
		n	%	
Branca	487.902	6.911	83,1	1,42
Parda	26.957	725	8,7	2,69
Negra	3.026	152	1,8	5,02
Amarela	1.595	32	0,4	2,00
Não classificada	29.330	501	6,0	1,71
Total	548.810	8.321	100,0	1,52

Discussão

A prevalência da anemia falciforme no Estado do Paraná, determinada pelas amostras das crianças que se submeteram ao “teste do pezinho”, foi de 2,2:100 mil nascidos vivos no período de 2002 a 2004. Apesar de a maior proporção de casos ter sido encontrada na 2ª regional de saúde (11,1%; Tabela 1), em vista de seu tamanho populacional, as maiores incidências de anemia falciforme por 100 mil recém-nascidos vivos ocorreram nas regionais de Umuarama (12ª) e de Paranavaí (14ª). Esses dados podem ser explicados pelo maior grau de miscigenação africana encontrada nas regiões norte-noroeste do Estado do Paraná, conforme a maior freqüência de haplótipos HLA comuns em negróides, relatada para essas regiões¹⁹.

Em 32 municípios do Estado do Paraná, incluindo Curitiba, foram encontrados 1,26% heterozigotos e nenhum homozigoto em 7.956 recém-nascidos²⁰, sendo que a estimativa da freqüência alélica de HbS (0,63%) não difere da encontrada no presente estudo de 0,76% ($p > 0,05$). Em 117.320 recém-nascidos do Rio Grande do Sul, foram encontrados apenas um caso de anemia falciforme e 1,14% de heterozigotos, e a freqüência alélica de HbS é, significativamente, menor que a do presente estudo ($p < 0,0001$)²¹. Os dados de freqüências alélicas de HbS encontrados para a Bahia²², Pernambuco²³ e Minas Gerais¹⁷ foram, significativamente, mais altos do que os da presente investigação ($p < 0,0001$). Na Bahia, foram observados 9,8% de heterozigotos em 590 recém-nascidos, e a freqüência alélica de HbS foi 5,1%. Em Pernambuco, em 1988 amostras de sangue de cordão umbilical, foram encontrados 5,3% de heterozigotos e nenhum homozigoto, com freqüência alélica de HbS de 2,64%. No programa

de triagem neonatal de Minas Gerais, em 128.326 recém-nascidos, foram encontrados 46 com anemia falciforme, 4 com S β -talassemia e 4.221 heterozigotos, resultando na freqüência alélica da HbS de 1,68%. Essas freqüências mais altas que a do Paraná, provavelmente, refletem as diferenças étnicas entre essas populações, considerando que o componente afro-descendente é de 21,1%, 73,2%, 57,8% e 45,4% nos Estados do Paraná, Bahia, Pernambuco e Minas Gerais, respectivamente. Por outro lado, a freqüência menor encontrada no Rio Grande do Sul, também, reflete menor contribuição de afro-descendentes (12,7%) naquele estado³.

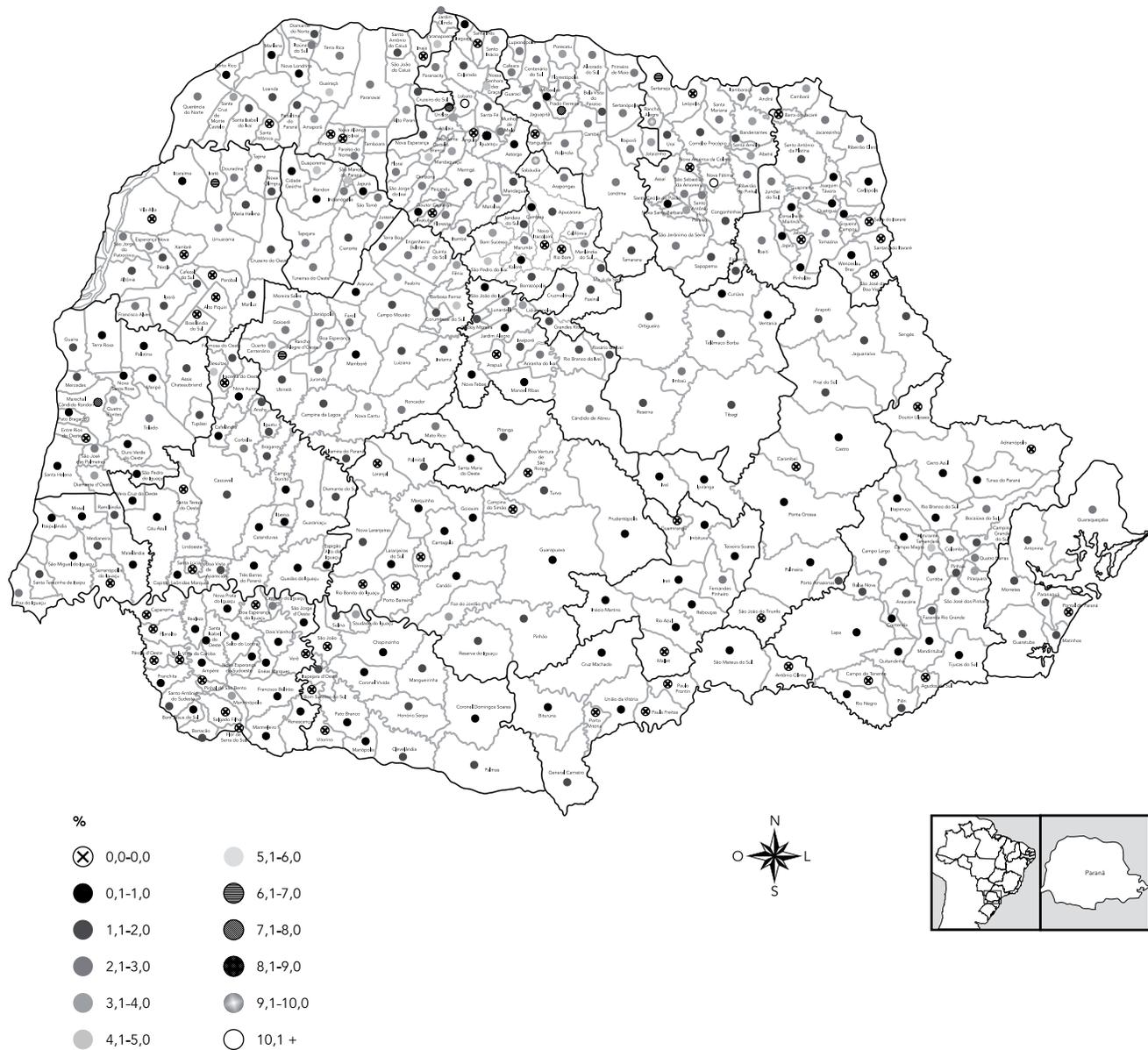
A distribuição dos genótipos quanto à HbS, nos recém-nascidos do Paraná, difere, significativamente, da esperada pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg. Dentre os fatores que interferem nesse equilíbrio, podem estar influenciando, na falta de homozigotos SS, a seleção natural, os casamentos preferenciais e o fluxo gênico decorrente de migrações.

O abortamento espontâneo pode ser considerado como parte da pressão de seleção natural. Nascimento²⁴, na Bahia, observou maior freqüência de abortamento espontâneo em mulheres AS (17%) do que em AA (10%). Ramalho et al.²⁵ confirmaram os achados de Nascimento²⁴. Em estudo retrospectivo norte-americano, Taylor et al.²⁶ constataram que mulheres AS apresentaram incidência significativamente maior de mortes fetais intra-uterinas (9,7%) do que as mães com hemoglobina normal (3,5%) ($p = 0,015$). O exame das placentas mostrou falcização nos espaços entre vilosidades. É possível que parte da falta de homozigotos seja pelo maior risco de abortamento espontâneo.

Os seres humanos vivem em grupamentos semelhantes, formando os isolados. O processo de migração leva à quebra desses isolados, alte-

Figura 2

Mapa geográfico do Estado do Paraná, Brasil, com a distribuição dos heterozigotos FAS.



rando a frequência genotípica, podendo romper o equilíbrio de Hardy-Weinberg, sendo que importantes quebras de isolados têm ocorrido no Brasil desde a sua colonização ²⁷. No Estado do Paraná, casamentos entre afro-descendentes e euro-descendentes podem estar ocorrendo em maior frequência do que o probabilisticamente esperado pelo acaso, o que levaria à queda na

frequência de casamentos entre dois heterozigotos AS e conseqüente diminuição na frequência do homozigoto SS. Por outro lado, a prevalência da interação S β -talassemia de 2,7:100 mil recém-nascidos vivos no Estado do Paraná é um indicador da miscigenação entre afro e euro-descendentes. Essa hipótese já foi, anteriormente, formulada por Donin ²⁸, em 1982.

No Paraná, a prevalência da anemia falciforme e do heterozigoto assintomático é menor do que em outros estados do Centro-Oeste, Norte e Nordeste do país. Considerando-se por 100 mil recém-nascidos, a anemia falciforme foi mais encontrada nas regiões norte-noroeste do estado, e

a associação S β -talassemia foi mais encontrada nas regiões norte e sul do estado.

Os dados dessa investigação poderão contribuir para a elaboração de estratégias a serem adotadas pela Secretaria de Estado da Saúde do Paraná.

Resumo

O Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal através da Portaria nº. 822/GM, incluindo a pesquisa das hemoglobinopatias nos recém-nascidos. No Paraná, é realizada pela Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional. Determinou-se a prevalência da hemoglobina S em homozigose, heterozigose e S β -talassemia no estado. O sangue coletado em papel filtro foi examinado por focalização isoelétrica e cromatografia líquida de alta precisão (HPLC). De janeiro de 2002 a dezembro de 2004, foram triados 548.810 recém-nascidos e detectados 21 recém-nascidos com os resultados FS, dois FSA e/ou FS e quatro FSA. Após exames confirmatórios aos seis meses de idade, 12 foram definidos como anemia falciforme, com prevalência de 2,2:100 mil recém-nascidos; a interação S β -talassemia foi confirmada em quinze (2,7:100 mil recém-nascidos); e 8.321 recém-nascidos foram diagnosticados como heterozigotos para HbS (1.500:100 mil recém-nascidos). A prevalência da HbS no Paraná é menor do que nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste do país. Origem étnica da população, óbitos fetais e casamentos preferenciais podem estar contribuindo para não haver maior número de homozigotos no estado. A interação S β -talassemia sugere presença de povos euro-mediterrâneos na miscigenação dessa população.

Anemia Falciforme; Triagem Neonatal; Prevalência

Colaboradores

A. M. Watanabe realizou o planejamento, levantamento, coleta, análise dos dados; execução e escrita do artigo. M. A. D. Pianovski contribuiu na análise dos dados dos pacientes e epidemiológicos, sugestões, correções do artigo e aprovação da versão final. L. C. L. Lichtvan contribuiu com a análise e dados dos pacientes. E. A. Chautard-Freire-Maia contribuiu com a análise estatística dos dados genéticos, sugestões e correções do artigo. J. Zanis Neto. E. O. Wittig e M. T. Domingos contribuíram na revisão final.

Agradecimentos

Ao Serviço de Referência em Triagem Neonatal – Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional, ao Ambulatório de Hematopediatria e Laboratório de Hematologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná; a todos os profissionais das 22 regionais de saúde do Estado do Paraná, pela contribuição de cada serviço e de cada profissional para a realização dessa pesquisa. À designer Yolanda F. Shimizu pela elaboração dos mapas.

Referências

1. Organización Mundial de la Salud. Anemia falciforme: informe de la secretaría. In: 59ª Asamblea mundial de la salud. http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA59/A59_9-en.pdf (acessado em 19/Set/2007).
2. Freyre G. Aspectos da influência africana no Brasil. *Cultura* 1976; 23:6-19.
3. Fernandes VR, Barbosa MI. Seminário nacional da saúde da população negra. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/caderno_textos_basicos_snsnpn.pdf (acessado em 15/Jul/2005).
4. Zago MA, Costa FF. Hereditary hemoglobin disorders in Brazil. *Trans R Soc Med Hyg* 1985; 79:385-8.
5. Azevedo ES, Alves AFP, Silva MCBO, Souza MGF, Lima AMVMD, Azevedo W. Distribution of abnormal hemoglobins and glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in 1200 school children of Bahia, Brazil. *Am J Phys Anthropol* 1980; 53:509-12.
6. Verger P. Fluxo e refluxo do tráfico de escravos entre o golfo do Benin e a Bahia de Todos os Santos do século XVIII a XIX. 3ª Ed. São Paulo: Editora Corrupio; 1987.
7. Thomas NA, Pattison C, Serjeant GR. Causes of death in sickle-cell disease in Jamaica. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285:633-5.
8. Diggs LW. Anatomic lesions in sickle cell diseases. In: Abramson H, Bertles JF, Wethers DL, editors. *Sickle cell disease. Diagnosis, management, education and research*. Saint Louis: CV Mosby; 1973. p. 189-229.
9. Saloojee H. In the blood: sickle cell anemia and the politics of race. *BMJ* 1999; 319:1582A.
10. Paiva-Silva RB, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. *Rev Saúde Pública* 1993; 27:54-8.
11. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007; 29:203-6.
12. Ministério da Saúde. Portaria nº. 822/GM em 6 de junho de 2001. Instituição do Programa Nacional de Triagem Neonatal, no âmbito do Sistema Único de Saúde, para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística e hemoglobinopatias. *Diário Oficial da União* 2001; 7 jun.
13. Departamento de Atenção Especializada, Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
14. Sickle Cell Disease Guideline Panel. Sickle cell disease: screening, diagnosis, management and counseling in newborns and infants. Rockville: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; 1993. (Clinical Practice Guideline, 6).
15. Strickland DK, Ware RE, Kinney TR. Pitfalls in newborn hemoglobinopathy screening: failure to detect beta-thalassemia. *J Pediatr* 1995; 127:304-8.
16. Almeida AM, Godinho TM, Teles M, Rehem AP, Jalil HM, Fukuda TG, et al. Avaliação do programa de triagem neonatal na Bahia no ano de 2003. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2006; 6:85-91.
17. Paixão MC, Ferraz MH, Cunha JVN, Viana MB, Lima JM. Reliability of isoelectrofocusing for the detection of HbS, HbC, and HbD in a pioneering population-based program of newborn screening in Brazil. *Hemoglobin* 2001; 25:297-303.
18. Osório RG. O sistema classificatório de "cor e raça" do IBGE. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada; 2003. (Texto para Discussão, 996).
19. Dalaio MMO, Sell AM, Toda LY, Cano MFF, Sossai CR, Fracalossi L. Freqüência dos antígenos HLA-A e HLA-B em populações das regiões de Curitiba e norte/nordeste do Estado do Paraná. *Acta Sci* 2002; 24:743-8.
20. Sant'Anna AL. Triagem neonatal para hemoglobinopatias estruturais no Estado do Paraná e aconselhamento genético para os pais dos heterozigotos [Dissertação de Mestrado]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2001.
21. 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; 22:1709-14.
22. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rego M, Reis MG, et al. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast, Brazil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:292-8.
23. Bandeira FMGC. Prevalência da hemoglobina "S" em recém-nascidos no Instituto Materno Infantil de Pernambuco-IMIP: importância do diagnóstico neonatal [Dissertação de Mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 1998.
24. Nascimento MLP. Abortos em mulheres portadoras de hemoglobina S. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2000; 22:424.
25. Ramalho AS, Silva ID, Pagotti M, Teixeira RC. Abortamentos espontâneos em portadores do traço falciforme (AS). *Rev Bras Hematol Hemoter* 2003; 25:265-6.
26. Taylor MY, Wyatt-Asmead J, Gray J, Bofill JA, Martin R, Morrison JC. Pregnancy loss after first-trimester viability in women with sickle cell trait: time for a reappraisal? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1604-8.
27. Freire-Maia N. Genética de populações e saúde pública. *Ciência e Cultura* 1973; 25:11-7.
28. Donin C. A freqüência do traço falcêmico e de talassêmico em uma amostra da população de Curitiba [Dissertação de Mestrado]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 1982.

Recebido em 15/Mai/2007

Versão final reapresentada em 27/Set/2007

Aprovado em 08/Out/2007