

Como citar o artigo:

Reis FM, Castelo Branco RR, Conceição AM, Trajano LP, Vieira JF, Ferreira PR, et al. Incidência de hemoglobinas variantes em neonatos assistidos por um laboratório de saúde pública. *einstein* (São Paulo). 2018;16(2):eAO4150.

Autor correspondente:

Éverton José Ferreira de Araújo
Universidade Federal do Piauí
Campus Universitário Ministro Petrônio
Portella, s/n Ininga
CEP: 64049-550 – Teresina, PI, Brasil
Tel.: (86) 3215-5952
E-mail: everton_araujo@araujo.edu.br

Data de submissão:

6/6/2017

Data de aceite:

20/9/2017

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2018

Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

ARTIGO ORIGINAL

Incidência de hemoglobinas variantes em neonatos assistidos por um laboratório de saúde pública

Incidence of variant hemoglobins in newborns attended by a public health laboratory

Flávia Mylla de Sousa Reis¹, Renata Rodrigues de Oliveira Castelo Branco¹, Amanda Mota Conceição¹, Letícia Paula Benvindo Trajano¹, José Felipe Pinheiro do Nascimento Vieira², Pablo Ricardo Barbosa Ferreira¹, Éverton José Ferreira de Araújo¹

¹ Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

² Laboratório Central de Saúde Pública Dr. Costa Alvarenga, Teresina, PI, Brasil.

DOI: 10.1590/S1679-45082018AO4150

RESUMO

Objetivo: Avaliar a incidência de hemoglobinas variantes em diferentes regiões de saúde. **Métodos:** Estudo descritivo, observacional e transversal com abordagem quantitativa baseada em dados secundários presentes nos registros internos do serviço de triagem neonatal do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Piauí (PI, Brasil). Foram analisadas as variáveis referentes a sexo, etnia e diagnóstico positivo para hemoglobinas variantes, com posterior distribuição populacional das hemoglobinopatias entre as macrorregiões do Estado. **Resultados:** Foram analisadas 69.180 amostras de recém-nascidos, e 3.747 diagnosticados com hemoglobinopatias, entre 1º de fevereiro de 2014 e 31 de dezembro de 2015. Constatou-se maior ocorrência do traço falciforme em 4,1% da amostra e da hemoglobinopatia C em 0,9%, com destaque para os casos de hemoglobina S em homozigose (0,1%) e ausência de hemoglobinopatia D no Estado. Destacou-se, ainda, o fato de as maiores frequências de alteração hemoglobínica do Piauí estarem presentes em recém-nascidos do sexo masculino (49,8%) e de etnia parda (38,5%). As regiões do Piauí que apresentaram as maiores incidências de hemoglobinas variantes em heterozigose foram Tabuleiros do Alto Parnaíba e Vale do Sambito, devendo-se ressaltar a relevância populacional da região Entre Rios. **Conclusão:** Os programas de triagem neonatal são importantes para rastreamento, orientação de ações de saúde e acompanhamento de famílias acometidas com hemoglobinopatias, a fim de diminuir a morbimortalidade provocada por estas patologias.

Descritores: Hemoglobinopatias; Anemia falciforme; Triagem neonatal; Saúde pública; Programas de rastreamento; Recém-nascido

ABSTRACT

Objective: To evaluate the incidence of variant hemoglobins in different health regions. **Methods:** A descriptive, observational, and cross-sectional study with a quantitative approach based on secondary data in the internal records of the neonatal screening service - *Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Piauí* (PI, Brazil). The variables related to sex, ethnicity and positive diagnosis for variant hemoglobins were analyzed, with further population distribution of hemoglobinopathies among the macroregions of the state. **Results:** A total of 69,180 samples of newborns were analyzed, and 3,747 were diagnosed as hemoglobinopathies, from February 1st, 2014 and December 31st, 2015. Sickle cell trait was the most frequent (4.1%), followed by hemoglobinopathy C in 0.9%; homozygous hemoglobin S cases 0.1% stood out and there were no cases of hemoglobinopathy D in the state. It is also worth noting that the highest frequencies of hemoglobin alterations in Piauí were in males (49.8%) and of *parda* skin color (38.5%). The region of Piauí presenting the highest

incidence of heterozygous variant hemoglobins was Tabuleiros do Alto Parnaíba and Vale do Sambito, due to importance of the region's population Entre Rios. **Conclusion:** Neonatal screening programs are important for screening, orientations regarding health actions and monitoring of families with hemoglobinopathies, in order to reduce morbidity and mortality rates.

Keywords: Hemoglobinopathies; Anemia, sickle cell; Neonatal screening; Public health; Mass screening; Infant, newborn

INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias são condições clínicas que resultam de mutações estruturais e funcionais nos genes que codificam as cadeias globínicas da molécula de hemoglobina (Hb) presente nos glóbulos vermelhos.⁽¹⁾ Dentre elas, a doença falciforme é a patologia hereditária monogênica mais frequente e a mais impactante, por sua alta prevalência e pela gravidade de suas manifestações clínicas.⁽²⁾

Os primeiros relatos de investigação de hemoglobinopatias tiveram início quando James Herrick descreveu, em 1910, a presença de células alongadas e com forma de foice em uma amostra sanguínea. Posteriormente, em 1925, Thomas Cooley e Pearl Lee descrevem, em uma série de crianças, a síndrome clínica talassêmica com anemia grave, icterícia e hepatoesplenomegalia. Nos anos seguintes, o surgimento das técnicas de biologia molecular permitiu agregar amplo conhecimento das mutações da Hb e das correspondentes síndromes clínicas.⁽³⁾

Vários estudos apontam que as primeiras mutações nas moléculas de Hb apareceram no continente africano. No Brasil, a introdução das hemoglobinopatias ocorreu pela imigração forçada dos escravos africanos e pela subsequente mistura racial entre diferentes grupos populacionais, contribuindo para a distribuição de genes anormais das globinas inerentes aos diferentes grupos étnicos, resultando no quadro geral das hemoglobinopatias presentes no país.⁽⁴⁾

Por conta disto, a população brasileira caracteriza-se por apresentar diferentes origens raciais, diversificados graus de miscigenação e grande heterogeneidade genética. Desta forma, as triagens voltadas para a pesquisa de hemoglobinopatias devem ser realizadas independentemente do grupo étnico do indivíduo assistido. Ressalta-se, porém, que, segundo dados do censo realizado em 2000, quanto à classificação em cor ou raça, os indivíduos de cor negra ou parda representam 45% da população brasileira.⁽⁵⁻⁷⁾

O Estado do Piauí (PI, Brasil) assim como observado no cenário nacional, apresenta um histórico de mistura étnica. A contribuição parental europeia predomina

em estimativas feitas para a constituição da população, seguida da africana e, em menor proporção, da indígena.⁽⁸⁾ No entanto, considerando que não se conhece a frequência de hemoglobinopatias em recém-nascidos no Estado (fato evidenciado pela ausência de estudos científicos publicados sobre esta temática), assim como a relevância do diagnóstico laboratorial precoce destas patologias, este estudo se propôs a pesquisar a incidência de Hb variantes em neonatos no Piauí.

OBJETIVO

Avaliar a incidência de hemoglobinas variantes nas diferentes regiões do Estado do Piauí.

MÉTODOS

Estudo descritivo, observacional e transversal, com abordagem quantitativa, baseado em dados secundários presentes nos registros internos do serviço de triagem neonatal do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Piauí (LACEN-PI) Dr. Costa Alvarenga, do estado do Piauí, Brasil.

A pesquisa seguiu os preceitos éticos estabelecidos na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, preservando a identidade dos participantes de modo a garantir total anonimato. A coleta de dados foi iniciada após a autorização da direção do LACEN-PI e aprovação do estudo junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (CEP-UFPI), sendo aprovado sob o parecer CAAE: 56004416.5.0000.5214. A pesquisa dispensou a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), uma vez que utilizou dados secundários de perfil epidemiológico e de exames laboratoriais provenientes do setor de triagem neonatal do LACEN-PI.

Foram incluídos na pesquisa todos os dados referentes ao período de 1º de fevereiro de 2014 a 31 de dezembro de 2015 da triagem neonatal de hemoglobinopatias produzidos pelo LACEN-PI, em virtude da implantação da segunda fase do programa de triagem conhecido como “Teste do Pezinho” no Estado do Piauí. Foram analisadas as variáveis referentes a sexo, etnia e diagnóstico positivo para hemoglobinopatias no Piauí a partir dos resultados de amostras de recém-nascidos coletadas em papel filtro e analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência.

As incidências das Hb variantes, foram calculadas a partir do número de casos confirmados pelo número de nascidos vivos, para cada região de saúde do Estado. O Piauí apresenta 224 municípios distribuídos entre 11 regiões de saúde e 4 mesorregiões. A mesorregião Norte

engloba: Cocais e Planície Litorânea; a mesorregião Centro-Norte envolve as regiões Entre Rios, Carnaubais e Vale do Sambito; a mesorregião Sudeste inclui as regiões do Vale do Canindé, Vale do Rio Guaribas e Serra da Capivara; a mesorregião Sudoeste compreende as regiões da Chapada das Mangabeiras, Tabuleiros do Alto Parnaíba, e Vale dos Rios Piauí e Itaueiras (Figura 1), em conformidade ao estabelecido pela lei complementar N^o 87, de 22 de agosto de 2007,⁽⁹⁾ que consolidou o Planejamento Participativo Territorial, estabelecendo a referida divisão do Estado.

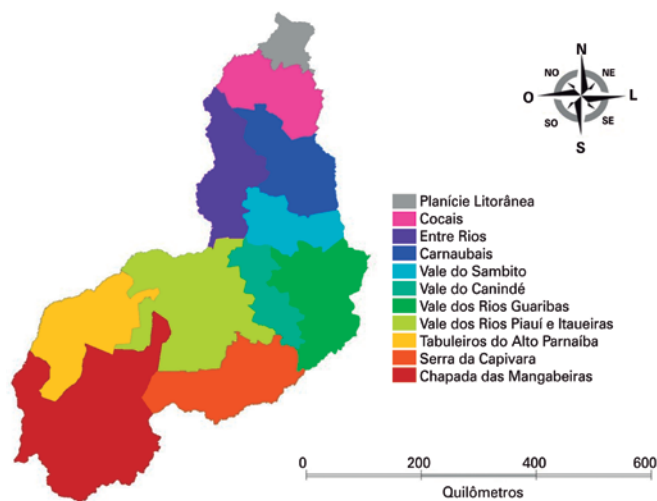


Figura 1. Mapa temático das regiões de saúde do Piauí

Foram utilizadas as faixas de incidência em quantil, com o objetivo de realizar o geoprocessamento das incidências regionais. Todas as informações foram tabuladas em planilhas eletrônicas e analisadas em frequência absoluta e percentual simples no Microsoft Excel[®], com posterior mapeamento com auxílio do programa TerraView[®].

RESULTADOS

Durante o período estabelecido na pesquisa, foram analisadas 69.180 amostras no LACEN-PI com 3.747 recém-nascidos diagnosticados com presença de Hb variantes (5,4% do total de amostras analisadas).

Analisando os perfis hemoglobínicos anormais apresentados, o de maior ocorrência foi o traço da anemia falciforme (FAS) com 2.848 casos (4,1% do total de amostras analisadas), seguido do traço de Hb C (FAC), presente em 613 indivíduos (0,9%). No que concerne às

hemoglobinopatias homozigotas, destacou-se a anemia falciforme (FS), com 67 casos (0,1% do total de amostras analisadas). Em contrapartida, não foi verificada a ocorrência, no Piauí, de hemoglobinopatia D (FD). Ainda, foram observados casos de recém-nascidos com perfil hemoglobínico semelhante ao do indivíduo adulto, devido a coletas tardias. Aqueles portadores de Hb não identificáveis foram reunidos na categoria “outras”.

Dentre os recém-nascidos que apresentaram diagnóstico de presença de Hb variantes (n=3.747), 1.866 pertenciam ao sexo masculino (49,8%) e 1.800 ao sexo feminino (48,0%); 56 casos não foram informados (1,5%) e 25 estavam sem identificação (0,7%). A etnia predominante entre os neonatos com presença de Hb anormal foi a parda (38,5%), seguida da branca (31,7%) e 19,6% de casos de etnia não informada (Tabela 1).

A figura 2 apresenta a distribuição, por regiões de saúde, do total de recém-nascidos diagnosticados com a presença de Hb variantes no Piauí. Houve destaque para ocorrência desta condição clínica nas regiões Entre Rios (45,5%), Chapada das Mangabeiras (9,5%) e Cocais (9,4%).

Tabela 1. Perfis hemoglobínicos, sexo e etnia de recém-nascidos diagnosticados com hemoglobinas variantes

Parâmetros	n
Perfil hemoglobínico	
Traço da hemoglobina S	2.848
Traço da hemoglobina C	613
Traço da hemoglobina D	68
Traço da hemoglobina E	11
Hemoglobina Barts	2
Doença falciforme	67
Doença da hemoglobina C	5
Doença da hemoglobina S e C	19
Doença da hemoglobina D	0
Doença da hemoglobina E	0
Outros	114
Sexo	
Masculino	1.866
Feminino	1.800
Não informado	56
Sem identificação	25
Etnia	
Negra	199
Parda	1.443
Indígena	18
Branca	1.187
Amarela	142
Não informada	733
Sem identificação	25

Dentre as Hb variantes, houve maior incidência da variante S em relação às demais hemoglobinopatias. Quanto ao traço falciforme, obteve-se maior incidência na região Tabuleiros do Alto Parnaíba, com 80,4 por 1.000 nascidos vivos, seguido pela Chapada das Mangabeiras e Vale do Sambito, com 44,1 e 41,5, respectivamente, por 1.000 nascidos vivos. O perfil FS incidiu predominantemente na Serra da Capivara, Vale do Canindé e Vale do Sambito com 2,6; 1,8 e 1,6 por 1.000 nascidos, respectivamente (Figuras 3 e 4).

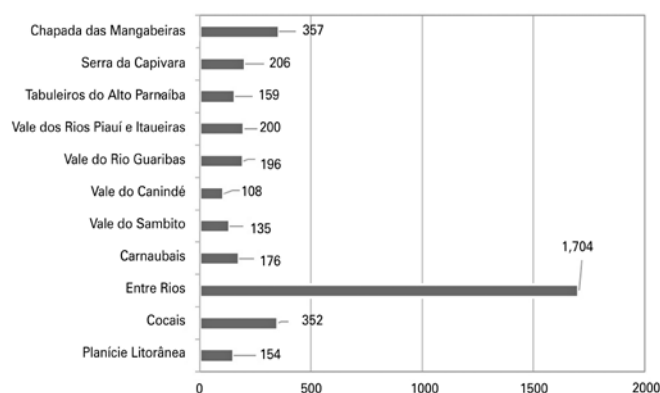


Figura 2. Nascimentos com presença de hemoglobinas variantes por regiões de saúde do Piauí

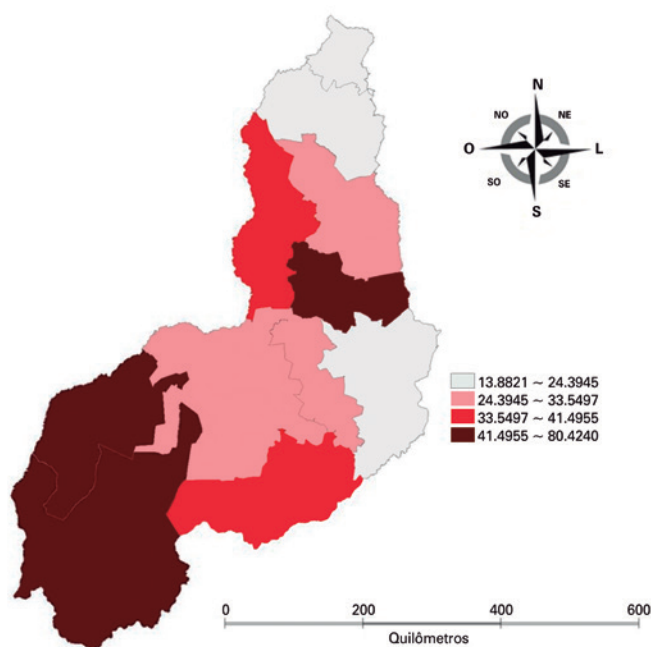


Figura 3. Mapa temático da incidência (por 1.000 nascidos vivos) do perfil hemoglobínico do traço falciforme distribuídos por regiões de saúde do Piauí

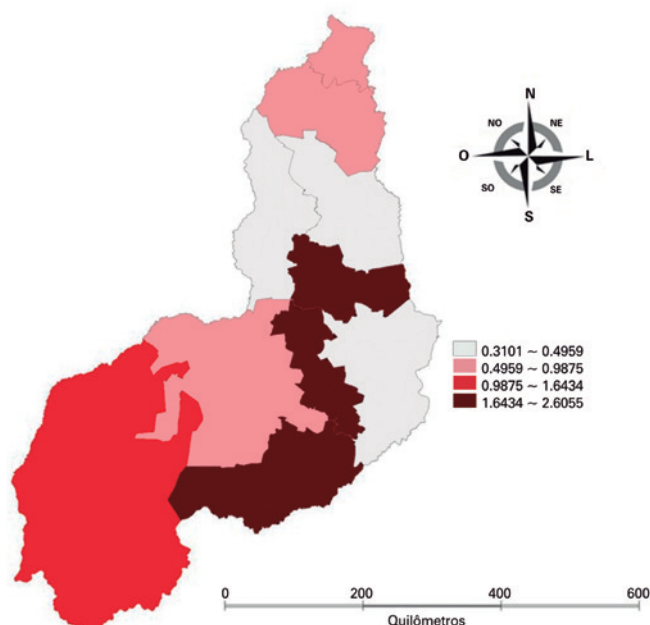


Figura 4. Mapa temático da incidência (por 1.000 nascidos vivos) do perfil hemoglobínico da anemia falciforme distribuídos por regiões de saúde do Piauí

DISCUSSÃO

A triagem neonatal eficaz proporciona o diagnóstico precoce para identificação dos portadores de Hb variantes e sua inclusão em programas de assistência especializada, visando à redução da morbimortalidade relacionada às hemoglobinopatias.⁽¹⁰⁾

Neste cenário, torna-se importante, inicialmente, destacar a presença de pacientes com etnia e sexo com perfis “não informado” e “sem identificação”. Os pacientes classificados “sem identificação” não apresentavam qualquer dado como, por exemplo, nome da mãe, etnia ou sexo, o que pode estar relacionado a erros no sistema de gestão de informações do LACEN-PI, ou no cadastro do programa de triagem neonatal.

Já os pacientes com perfil “não informado” não apresentavam a informação referente à etnia e/ou ao sexo, em decorrência da inobservância da aquisição das informações durante a coleta da amostra para realização do Teste do Pezinho. Este é um dado relevante, pois dificulta a análise das informações derivadas deste serviço de saúde, uma vez que as hemoglobinopatias apresentam relação direta com aspectos étnicos.

As regiões piauienses com menores índices de desenvolvimento apresentaram maiores quantidades de fichas cadastrais incompletas quanto às informações referentes à etnia, o que sugere desconhecimento da importância desta informação para a triagem de hemoglobinopatias.

A disponibilidade de informação apoiada em dados válidos e confiáveis é condição essencial para a análise objetiva da situação clínica, assim como para a tomada de decisões baseadas em evidências e programação de ações em saúde pública. Ratifica-se, desta forma, a importância de profissionais de saúde qualificados para transmitir e realizar a correta aquisição de informações durante o preenchimento das fichas cadastrais no ato da coleta, o que sugere a necessidade de educação continuada junto aos recursos humanos envolvidos na triagem neonatal no Piauí.⁽¹¹⁾

O Estado do Piauí apresentou maior frequência de recém-nascidos com heretozigose para a Hb S (FAS), informação clínica importante para identificar famílias que possuem risco de gerar crianças portadoras de doença falciforme, seguida de heterozigose para as Hb C (FAC) e D (FAD), e homozigose para Hb S (FS).

Essa prevalência dos perfis FAS, FAC e FS entre os neonatos estudados foi considerável e compatível com resultados encontrados em estudos realizados tanto em outros Estados brasileiros como no exterior. Isto demonstra a relevância da manutenção e da ampliação de programas de triagem e diagnóstico com vistas à redução da morbimortalidade dos portadores, principalmente da doença falciforme, assim como para possibilitar a implementação de programas efetivos de aconselhamento genético.⁽¹²⁾

Historicamente, os fenótipos das hemoglobinopatias S e C são originários do continente africano, onde persistem suas maiores prevalências. Na África Equatorial, por exemplo, 40% da população é portadora do gene da Hb S, e a doença falciforme atinge 2 a 3% da população. Esta ocorrência fenotípica nas Américas é decorrente de processos migratórios e, no Brasil, é mais frequente nas Regiões Sudeste e Nordeste.^(5,13,14)

O estudo de Lobo et al.,⁽²⁾ realizado no Estado Rio de Janeiro, a partir da triagem de 99.260 recém-nascidos, demonstrou que 3,96% dos neonatos exibiram FAS e 588 (0,59%) apresentaram FAC; 0,06% dos pacientes apresentaram perfil FS e apenas 0,01% FC. A pesquisa de Diniz et al.,⁽¹⁵⁾ por sua vez, demonstrou que, no Distrito Federal, entre os anos de 2004 e 2006, ocorreu a triagem de 116.271 neonatos com presença de 3,2% de casos de traço falciforme e 0,09% de portadores de doença falciforme, semelhante ao observado neste estudo.

Em relação ao cenário internacional, o Piauí apresenta alta incidência do traço falciforme, se comparado a países mediterrâneos, fato justificado pela imigração tardia para os países europeus e pela predominância da população caucasiana. O estudo de Cella et al.,⁽¹⁶⁾ realizado na Espanha, por exemplo, observou reduzida ocorrência de hemoglobinopatias com aproximadamente

1,5 caso por 100 mil pessoas. Por sua vez, a pesquisa de Costa et al.,⁽¹⁷⁾ realizada na Maternidade Alfredo da Costa, em Portugal, demonstrou, a partir da análise de amostras de sangue do cordão umbilical de 400 recém-nascidos, apenas 1,5% de casos de heterozigose para Hb S, das quais 4 eram de proveniência africana. Não houve nenhum caso de doença falciforme, corroborando dados da literatura de baixa incidência desta doença na Europa, continente que apresenta maior relação com a presença de talassemias.⁽¹⁸⁾

Já em comparação ao continente asiático, como, por exemplo, a Índia, onde a população é mista, pesquisa recente, empregando metodologia por cromatografia líquida de alta eficiência, analisou 25.297 amostras e determinou o predomínio do traço falciforme entre os indianos (33,03%) – assim como observado no presente estudo.⁽¹⁹⁾ Diante do exposto, os estudos de incidência de Hb variantes são fundamentais para verificar a ocorrência e os potenciais fatores de risco, além de fornecerem um panorama dos programas de triagem e os riscos aos quais a população de cada região está submetida, em especial para as formas homozigotas, nas quais a intervenção clínica precoce favorece a melhoria na qualidade de vida do paciente.^(6,20)

Embora sabendo-se que o gene que codifica as cadeias de globina não está ligado ao sexo, os recém-nascidos do sexo masculino (49,8%) representaram maioria dos casos portadores de Hb variantes no Piauí, assemelhando-se, neste aspecto, à pesquisa de Pimentel et al.⁽²¹⁾ Os pesquisadores observaram que, na Bahia, entre os anos de 2007 e 2009, foram triados 581.060 recém-nascidos e, destes, 966 (0,16%) apresentaram perfil falciforme, sendo 374 diagnosticados em 2009; 311 em 2008; e 281 em 2007. Entre os recém-nascidos diagnosticados, a maioria (50,1%) era do sexo masculino e apresentava doença falciforme em homozigose (FS).^(21,22)

Apesar de o Piauí apresentar forte presença da população negra, inclusive com manutenção de comunidades quilombolas (o que reflete semelhanças étnicas com a população baiana), foi possível perceber que, diferentemente do estudo de Amorim et al.,⁽²¹⁾ a presente pesquisa indica maioria de indivíduos portadores da Hb S em heterozigose (FAS). A maioria de pacientes com perfil FAS está em conformidade com os resultados de Soares et al.,⁽²³⁾ que apontaram maior ocorrência de traço falciforme na pesquisa de Hb variantes em mil amostras obtidas junto ao Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Piauí (HEMOPI).^(20,24)

No Estado do Piauí, as mesorregiões Norte, Centro-Norte, Sudeste e Sudoeste apresentam a contribuição da ancestralidade europeia, africana e indígena. Este dado reforça os resultados obtidos, nos quais constatou-se a frequência de Hb S em todas as regiões do Piauí, fato

justificado pela participação da ancestralidade africana em todo o Estado. Ainda, verificou-se, nas 11 regiões piauienses, maiores frequências das etnias parda e branca, o que reforça a acentuada miscigenação racial da população.⁽⁸⁾ As regiões com maiores incidências do traço falciforme e da doença falciforme devem ser consideradas prioritárias para a adoção de medidas de promoção da saúde direcionadas aos pacientes falcêmicos.

A forma FS é a mais conhecida das hemoglobinopatias, sendo considerada questão de saúde pública de grande importância epidemiológica. É associada à elevada morbimortalidade na infância, devido a transporte prejudicado de oxigênio, vaso-oclusões, sepse bacteriana, crise de sequestração esplênica e síndrome torácica aguda. Logo, torna-se crucial maior efetividade do Programa Nacional de Triagem Neonatal, com a implantação de medidas preventivas e de acompanhamento contínuo para os pacientes acometidos, garantindo, desta forma, melhor qualidade de vida.^(5,25)

Em se tratando de incidência FAC, Tabuleiros do Alto Parnaíba, Chapada das Mangabeiras e Vale do Sambito apresentam maiores valores de incidência com 11,2; 10,2; e 8,2 por 1.000 nascidos vivos, respectivamente. Estes pacientes apresentam-se assintomáticos. Já os casos de FC, no qual os pacientes apresentam anemias hemolíticas variáveis, foram incidentes na Chapada das Mangabeiras, Planície Litorânea e Entre Rios com 0,5; 0,1; e 0,03 por 1.000 nascidos vivos, respectivamente.

Os casos FAD e FAE correspondem a hemoglobinopatias heterozigotas raras, com condição assintomática, geralmente rastreadas por meio de estudos genéticos na população.⁽²⁶⁾ Foi observada a maior incidência de perfil FAD em Tabuleiros do Alto Parnaíba, com 2,5 por 1.000 nascidos vivos, seguido de Carnaubais e Vale do Sambito, com 1,3 e 1,2 por 1.000 nascidos vivos, respectivamente. A incidência de FAE, por sua vez, foi maior em Vale do Sambito, seguida de Tabuleiros do Alto Parnaíba, Vale do Rio Piauí e Itaueiras 1,2; 0,6; e 0,4 por 1.000 nascidos vivos, respectivamente.

Com os dados obtidos, percebem-se maiores incidências de Hb variantes no Piauí nas regiões da Tabuleiros do Alto Parnaíba, Serra da Capivara, Chapada das Mangabeiras, Vale do Canindé e do Vale do Sambito, com destaque para a região Entre Rios, em virtude de sua alta densidade populacional e do alto número absoluto de casos, sobretudo FAS e FAC, provavelmente decorrentes do município de Teresina, o mais populoso do Estado, com mais de 800 mil habitantes.⁽²⁷⁾

CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou maior predominância do sexo masculino e cor parda em neonatos portadores de hemoglobinas variantes, com destaque para a maior

frequência da hemoglobina S, tanto em heterozigose quanto em homozigose. Casos de hemoglobinopatias D e E foram ausentes no Piauí, o que ressalta a importância da alta incidência da doença falciforme no Estado. Os municípios mais populosos das regiões com as maiores incidências de hemoglobinas variantes devem ser priorizados nas ações de saúde, sobretudo nas regiões dos Tabuleiros do Alto Parnaíba e da Serra da Capivara, regiões de fronteira com os estados do Maranhão e Bahia, amplamente povoados por negros e que apresentaram as maiores incidências de neonatos com traço falciforme e doença falciforme respectivamente. Além disso, destaca-se a região Entre Rios, por abrigar o maior número absoluto de casos com presença de alguma hemoglobina variante, região na qual consta a capital do Piauí, Teresina.

REFERÊNCIAS

1. Sommer CK, Goldbeck AS, Wagner SC, Castro SM. [Neonatal screening for hemoglobinopathies: a one-year experience in the public health system in Rio Grande do Sul State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2006;22(8):1709-14. Portuguese.
2. Lobo CL, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, de Carvalho SM. [Neonatal screening for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brazil]. *Rev Panam Salud Publica*. 2003;13(2-3):154-9. Spanish.
3. Teixeira PM. Hemoglobinopatias: clínica, diagnóstico e terapêutica [tese]. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2014.
4. Oliveira JB, Moraes KC. Hemoglobinopatias: uma questão de saúde pública revisão bibliográfica [Internet]. In: XIII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica; IX Encontro Latino Americano de Pós-Graduação; III Encontro Latino Americano de Iniciação Científica Júnior. 2009 out 16-17. Vale do Paraíba (SP): Universidade do Vale do Paraíba; [citado 2017 Set 18]. Disponível em: http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2009/anais/arquivos/RE_0684_0718_02.pdf
5. Daudt LE, Zechmaister D, Portal L, Camargo Neto E, Silla LM, Giugliani R. [Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil]. *Cad Saude Publica*. 2002;18(3):833-41. Portuguese.
6. Wagner SC, Silvestri MC, Bittar CM, Friedrisch JR, Silla LM. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2005;27(1):37-42.
7. Stranieri I. Avaliação da implantação do programa de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria entre usuários da rede pública. Estado de Mato Grosso, 2003-2004 [tese]. Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso; 2007.
8. Lopes TR. Análise do perfil genético da população do estado do Piauí por marcadores informativos de ancestralidade [tese]. Parnaíba: Universidade Federal do Piauí; 2013.
9. Piauí. Governo do Estado do Piauí. Lei Complementar nº 87 de 22 de agosto de 2007. Estabelece o Planejamento Participativo Territorial para o Desenvolvimento Sustentável do Estado do Piauí e dá outras providências [Internet]. Teresina (PI): Governo do Estado do Piauí; 2007 [citado 2017 Jun 06]. Disponível em: <http://legislacao.pi.gov.br/legislacao/default/ato/13144>
10. Sales RL, Soares AP, Moita Neto JM, Costa RS, Rocha SS, Nogueira LT. Analysis of blood quality screening in neonatal. *J Nurs UFPE on line*. 2015; 9(2):677-82.
11. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações [Internet]. Brasília (DF): OPAS; 2008 [citado 2017 Jun 06]. Disponível em: tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/indicadores.pdf

12. Nicolato RL. Avaliação da incidência de hemoglobinopatias em pacientes atendidos no laboratório piloto de análises clínicas da Escola de Farmácia - UFOP [tese]. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto; 2010.
13. Silva KR, Yamaguchi MU. Os benefícios da inclusão das hemoglobinopatias na triagem neonatal. *Arq Cienc Saude Unipar (Umuarama)*. 2007;11(1):67-73.
14. Di Nuzzo DV, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatría*. 2004; 80(5):347-54.
15. Diniz D, Guedes C, Barbosa L, Tauil PL, Magalhães I. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. *Cad Saude Publica*. 2009;25(1):188-94.
16. Cela E, Bellón JM, de la Cruz M, Beléndez C, Berrueto R, Ruiz A, Elorza I, Díaz de Heredia C, Cervera A, Vallés G, Salinas JA, Coll MT, Bermúdez M, Prudencio M, Argilés B, Vecilla C; SEHOP-Hemoglobinopathies Study Group (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas). National registry of hemoglobinopathies in Spain (REPHem). *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7):e26322.
17. Costa SN, Madeira S, Sobral MA, Delgadinho G. Hemoglobinopatias em Portugal e a intervenção do médico de família. *Rev Port Med Geral Fam*. 2016; 32:416-24.
18. Carrocini GC, Venancio LP, Pessoa VL, Lobo CL, Bonini-Domingos CR. Mutational Profile of Homozygous β -Thalassemia in Rio de Janeiro, Brazil. *Hemoglobin*. 2017;41(1):12-5.
19. Iyer S, Sakhare S, Sengupta C, Velumani A. Hemoglobinopathy in India. *Clin Chim Acta*. 2015;444:229-33. Review.
20. Ducatti RP, Teixeira AE, Galão HA, Bonini-Domingos CR, Fett-Conte AC. Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2001;23(1):23-9.
21. Amorim T, Pimentel H, Fontes MI, Purificação A, Lessa P, Boa-Sorte N. Avaliação do programa de triagem neonatal da Bahia entre 2007 e 2009 – As lições da doença falciforme. *Gaz Med Bahia*. 2010;80(3):10-3.
22. Carlos AM, Souza RA, Souza BM, Pereira Gde A, Tostes Júnior S, Martins PR, et al. Hemoglobinopathies in newborns in the southern region of the Triângulo Mineiro, Brazil. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(5):439-44.
23. Soares LF, Oliveira EH, Lima IB, Silva JM, Mota JT, Bonini-Domingos CR. Hemoglobinas variantes em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Piauí (Hemopi): Conhecendo o perfil epidemiológico para construir a rede de assistência. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009; 31(6):471-2.
24. Soares LF, Leal JM, Vieira JF, Oliveira EH. Prevalência das hemoglobinas S e C em heterozigose em duas comunidades de povos de Terreiros na cidade de Teresina, Piauí. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2015;36(1):91-5.
25. Guedes C, Diniz D. Um caso de discriminação genética: o traço falciforme no Brasil. *Rev Saude Colet*. 2007;17(3):501-20.
26. Orlando GM, Nauoum PC, Siqueira FA, Bonini-Domingos CR. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000;22(2):111-2.
27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas Coordenação de População e Indicadores Sociais. População. Cidades. Município. Teresina [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2010 [citado 2017 Jul 27]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/v4/brasil/pi/teresina/panorama>