



## ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF HAEMOGLOBIN S IN NEWBORNS IN PERNAMBUCO, BRAZIL

Natalice Margareth Teixeira Varela<sup>1\*</sup>, Jéssica Vitória Gadelha de Freitas Batista<sup>1</sup>, Adriana Magna Costa de Carvalho<sup>1</sup>, Fabio Rodrigo Barbosa Dutra Nascimento<sup>1</sup>, Marcos André Cavalcanti Bezerra<sup>1</sup>.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyse the frequency of haemoglobin variants detected in the neonatal screening program in the state of Pernambuco from January / 2015 to July / 2016.

**Methodology:** Descrip-tive study based on data provided by the health secretary of the state of Pernambuco referring to newborns submitted to the Guthrie's test between 01/01/2015 to 07/31/2016.

**Results:** During the period included in the study, 162,236 children participated in the neonatal screening program to evaluate haemoglobinopathies through the health department. From these, 5,997 (3.69%) pre-sented some haemoglobin variant, being 5.019 (3.09%) carrying HbS in hetero or homozygous.

**Conclusions:** It was possible to observe a high incidence of children diagnosed as having hae-moglobin variants, especially HbS, showing the importance of performing this test so that all children can be assisted from the beginning of their lives.

**Keywords:** Hematologic disease, Haemoglobinopathies, sickle cell anemia

### \*Correspondence to Author:

Natalice Margareth Teixeira Varela

### How to cite this article:

Natalice Margareth Teixeira Varela, Jéssica Vitória Gadelha de Freitas Batista, Adriana Magna Costa de Carvalho, Fabio Rodrigo Barbosa Dutra Nascimento, Marcos André Cavalcanti Bezerra. ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF HAEMOGLOBIN S IN NEWBORNS IN PERNAMBUCO, BRAZIL. International Journal of Pediatric Research and Reviews, 2019, 2:19

 eSciPub  
eSciPub LLC, Houston, TX USA.  
Website: <https://escipub.com/>

## INTRODUCTION

After birth, humans present hemoglobin A as the most abundant hemoglobin (HbA, which represents about 96% to 98% of total hemoglobin), as well as low concentrations of hemoglobin A2 and fetal hemoglobin (HbA2 and HbF, respectively). (1).

Failure to synthesize normal hemoglobins that causes disease leads to hemoglobinopathies, which may be due to the production of variant hemoglobins (qualitative hemoglobinopathies) or insufficient production of globin chains (quantitative hemoglobinopathies). They constitute the most common and widespread group of genetic disorders in the world (2).

Some examples of qualitative hemoglobinopathies are  $\alpha$ -thalassemia, when there is insufficient synthesis of  $\beta$ -type globin chains, causing accumulation of  $\beta$ -type chains; and  $\alpha$ -thalassemia, when there is a failure in synthesis of  $\beta$  chains with accumulation of globins sendo, with gravity varying according to the mutation and its action in reducing synthesis of globin. Regarding variant hemoglobins, hemoglobins S, C, E and D can be cited. Among them, the most common and widespread in the world is hemoglobin S (HbS) (2,3).

It is due to a mutation in the gene that encodes the globin chain  $\beta$ , leading to the production of an unstable globin chain that destabilizes hemoglobin, which when precipitated under low oxygen concentrations leads to red blood cell deformation, culminating in several pathophysiological consequences (4,5). The individual may carry the gene encoding HbS in homo or heterozygosis: when heterozygous with HbA, it is said to have the sickle cell trait, being generally asymptomatic and not characterized as disease (the traits of other variant hemoglobins are not considered disease either, since, as the other allele encodes HbA normally, the effect of abnormal Hb is neutralized); when in heterozygosis with another variant hemoglobin, it is said to have sickle cell disease (DF) of variable clinic; and when homozygous,

sickle cell disease may also be called sickle cell anemia (AF), which tends to have a more severe clinical course (6–8).

Among the most common clinical complications of PD, the most common is pain. Due to the vaso-occlusion phenomena caused by red cell deformation, individuals present intense painful crises, which are responsible for most hospitalizations and also for a considerable decrease in quality of life, often incapacitating them for routine activities (9).

Because it is a very common hemoglobinopathy in Brazil, in June 2001, the Ministry of Health included hemoglobinopathy research in the National Neonatal Screening Program (PNTN) (also called the foot test) through Ordinance No. 822 so that all born in the country had access to early diagnosis of FD and could thus be referred to appropriate follow-up from the beginning of life (10). In Pernambuco, this phase of the PNTN was implemented in October of the same year and from 2002 to 2005 this program was internalized in the State. The samples collected by the various hospitals are sent to the Central Public Health Laboratory of Pernambuco for analysis and patients diagnosed with PD and other hemoglobinopathies are referred for follow-up at the Pernambuco Hematology and Hemotherapy Foundation (HEMOPE) (10,11).

The aim of this paper, then, is to describe the frequency of hemoglobinopathies, with emphasis on HbS, diagnosed by the PNTN in Pernambuco between January 2015 and July 2016, since this diagnosis is extremely important, considering the fact that HbS cause a disease that can bring major complications to its sufferers.

## METHODOLOGY

We retrospectively analyzed the results of the foot test with respect to hemoglobinopathies research in samples collected between 01/01/2015 and 31/07/2016 through the online platform SISNEO. This is a descriptive study and to obtain the results were analyzed the total numbers of children screened and their

respective results, and the results are expressed as percentages.

## RESULTS

In the period included in the study, a total of 162,236 samples were analyzed by the Pernambuco Central Laboratory. The results released by the Laboratory showed the results grouped into the following items: results compatible with  $\beta$ -thalassemia, results compatible with absence of variant hemoglobins, results compatible with sickle cell disease (this group included samples compatible with SC hemoglobinopathies, S /  $\beta$

thalassemia and SS), results compatible with non-sickle-cell hemoglobinopathies (only CC or C /  $\beta$  thalassemia hemoglobinopathy were found in the samples), results compatible with the hemoglobin C, D and S trace. In addition, there were samples that were inadequate for analysis and also samples that showed inconclusive results. The reasons listed for the inconclusive results were: increased A2 fraction, prematurity of the child, sample quality, red blood cell transfusion before collection.

Table 1 shows the results issued by the laboratory.

**Table 1: Results found in the analysis of the presence of variant hemoglobins by the Central Laboratory of Pernambuco between 01/01/2015 and 31/07/2016, including inconclusive results and inadequate samples.**

	numbers	%
Results compatible with absence of variant hemoglobins	154.722	95,4
Results compatible with $\alpha$ -thalassemia	12	0,007
Results compatible with non-sickle cell hemoglobinopathies (HbCC or HbC / $\beta$ thalassemia)	4	0,002
Results compatible with sickle cell disease (HbSC, HbS / $\beta$ -thalassemia, HbSS)	78	0,05
Trace Compatible Results for Hemoglobin C	938	0,6
Trace Compatible Results for Hemoglobin D	24	0,01
Trace Compatible Results for Hemoglobin S	4941	3
Inadequate samples	59	0,03
Inconclusive Results	1458	0,9
Total	162.236	100

With the results listed in table 1, it is observed that 160,719 children analyzed had released results. Percentages based on these individuals can be seen in table 2.

**Table 2: Results found in the analysis of the presence of variant hemoglobins by the Central Laboratory of Pernambuco between 01/01/2015 and 07/31/2016 considering only the samples that had released results.**

	numbers	%
Results compatible with absence of variant hemoglobins	154.722	96,2
Results compatible with $\alpha$ -thalassemia	12	0,007
Results compatible with non-sickle cell hemoglobinopathies (HbCC or HbC / thalassemia)	4	0,002
Results compatible with sickle cell disease (HbSC, HbS / $\beta$ thalassemia, HbSS)	78	0,05
Trace Compatible Results for Hemoglobin C	938	0,6
Trace Compatible Results for Hemoglobin D	24	0,15
Trace Compatible Results for Hemoglobin S	4941	3
Total	160.719	100

The results show, then, that 96.2% of the total adequate samples had no variant hemoglobins, and 3.8% of the individuals had some hemoglobinopathy. Of this universe of 5,997 people, 1.3% presented DF and 82.4% presented the trait for HbS.

## CONCLUSIONS

The results show that, among the variant hemoglobins found, HbS is the most common, representing 83.7% of patients with variant hemoglobin. This finding is in agreement with studies found in the literature that show HbS as the most frequent among Hb variants in the various states of Brazil, followed by hemoglobin C, which is also in agreement with other reports in the literature, since this It is the second most common variant hemoglobin in the country (4,10,12–17).

Finally, this analysis reported here is relevant since it brings updates of the epidemiology of HbS in the state of Pernambuco, confirming that it is the most common abnormal hemoglobin in the Pernambuco population and also highlights the importance of performing the foot test. which allows early diagnosis of PD and, consequently, specialized monitoring of individuals from the first months, providing them with a higher quality of life. In addition, it is important to highlight to health professionals involved in collecting samples to perform the examination the importance of collections performed under ideal conditions, since in samples collected at a interval of 1 and a half, about 1% or inadequate or generated an inconclusive result often due to poorly performed or out of season collection (eg after transfusion).

## REFERENCES

1. Ferraz MHC. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida Laboratorial diagnosis of sickle cell disease in the neonate and after the sixth month of life. *Rev bras hematol hemoter.* 2007;29(3):218–22.
2. Simões BP, Pieroni F, Barros GMN, Machado CL, Cançado RD, Salvino MA, et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2010 May

- [cited 2014 Nov 21];32:46–53. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842010000700009&lng=pt&nrm=iso&tling=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000700009&lng=pt&nrm=iso&tling=pt)
3. Howard J, Davies SC. Haemoglobinopathies. *Paediatr Child Health (Oxford)* [Internet]. 2007 Aug;17(8):311–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751722207001175>
  4. 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 Saude Publica.* 2006;22(8):1709–14.
  5. Driss A, Asare KO, Hibbert JM, Gee BE, Adamkiewicz T V, Stiles JK. Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era : A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. *Genomics Insights.* 2009;2:23–48.
  6. Orlando GM, Naoum PC, Siqueira FAM, Bonini-domingos CR. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2000;22(2):111–21.
  7. Sonati M de F, Costa FF. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84:40–51.
  8. Fertrin KY, Costa FF. Genomic polymorphisms in sickle cell disease : implications for clinical diversity and treatment. *Expert Rev Hematol.* 2010;3(4):443–58.
  9. Novelli EM, Gladwin MT. Crises in sickle cell disease. *Chest* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;149(4):1082–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.016>
  10. 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.
  11. Soares ACN, Samico IC, Araújo AS, Bezerra MAC, Hatzlhofer BL. Follow-up of children with hemoglobinopathies diagnosed by the Brazilian Neonatal Screening Program in the State of Pernambuco. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014;6(4):250–5.
  12. Lobo CL de C, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Panam Salud Pública.* 2003;13(2):154–9.
  13. Daudt LE, Zechmaister D, Portal L, Neto EC, Silla LM da R, Giugliani R. Triagem neonatal para hemoglobinopatias : um estudo piloto em Porto Alegre , Rio Grande do Sul , Brasil Neonatal screening for hemoglobinopathies : a pilot study in Porto Alegre , Rio Grande do Sul , Brazil. *Cad Saude Publica, Rio Janeiro.* 2002;18(3):833–41.

14. Almeida ADM, Rehem APP, Jalil HM, Fukuda TG, Júnior DCM, Dias CPF. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003 Assessment of Bahia Neonatal Screening Program in 2003. Rev Bras Saúde Matern Infant, Recife. 2006;6(1):85–91.
15. Pianovski MAD, Chautard-freire-maia EA. 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. Cad Saúde Pública, Rio Janeiro. 2008;24(5):993–1000.
16. Camacho JB, Bastos LA, Cruz MM da. Análise de desempenho do Programa de Triagem Neonatal do Estado do Rio de Janeiro , Brasil , de 2005 a 2007 Performance analysis of the Rio de Janeiro State Neonatal Screening Program, 2005-2007. Cad Saude Publica, Rio Janeiro. 2011;27(12):2419–28.
17. Souza RAV, Pratesi R, Fonseca SF. Programa de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias em Dourados , MS – uma análise. Rev bras hematol hemoter. 2010;32(2):123–30.



## INTRODUÇÃO

O ser humano, após o nascimento, apresenta como hemoglobina mais abundante a hemoglobina A (HbA, que representa cerca de 96% a 98% da hemoglobina total), tendo também pequenas concentrações de hemoglobina A<sub>2</sub> e hemoglobina fetal (HbA<sub>2</sub> e HbF, respectivamente)(1).

A falha na síntese das hemoglobinas normais que causa doenças leva às hemoglobinopatias, as quais podem ser pela produção de hemoglobinas variantes (hemoglobinopatias qualitativas) ou pela produção insuficiente de cadeias globínicas (hemoglobinopatias quantitativas). Elas constituem o grupo de distúrbios genéticos mais comuns e difundidos no mundo(2).

Alguns exemplos de hemoglobinopatias qualitativas são a  $\alpha$ -talassemia, quando há síntese insuficiente de cadeias globínicas do tipo  $\alpha$ , causando acúmulo de cadeias do tipo  $\beta$ ; e a  $\beta$ -talassemia, quando há falha na síntese das cadeias  $\beta$  com acúmulo das globinas  $\alpha$ , sendo a gravidade variável de acordo com a mutação e sua ação na redução da síntese da globina. Em relação às hemoglobinas variantes, podem ser citadas as hemoglobinas S, C, E e D. Dentre elas, a mais comum e difundida no mundo é a hemoglobina S (HbS)(2,3).

Ela é decorrente de uma mutação no gene que codifica a cadeia globínica  $\beta$ , levando à produção de uma cadeia globínica instável que desestabiliza a hemoglobina, a qual, quando sob baixas concentrações de oxigênio, precipita-se e leva à deformação dos glóbulos vermelhos, culminando em diversas consequências fisiopatológicas (4,5). O indivíduo pode ser portador do gene que codifica a HbS em homo ou em heterozigose: quando em heterozigose com a HbA, diz-se que ele tem o traço falciforme, sendo, de modo geral, assintomático e não caracterizado como doença (os traços de outras hemoglobinas variantes também não são considerados doença, pois, como o outro alelo codifica a HbA normalmente, o efeito da Hb

anormal é neutralizado); quando em heterozigose com outra hemoglobina variante, diz-se que tem a doença falciforme (DF) de clínica variável; e, quando em homozigose, a doença falciforme pode ser também chamada de anemia falciforme (AF) que tende a ter curso clínico mais grave (6–8).

Dentre as complicações clínicas mais comuns da DF, a mais comum é a dor. Devido aos fenômenos de vaso-oclusão causados pela deformação das hemácias, os indivíduos apresentam intensas crises dolorosas, as quais são responsáveis pela maioria dos internamentos e também por considerável queda na qualidade de vida, muitas vezes incapacitando-os para atividades rotineiras (9).

Por ser uma hemoglobinopatia muito frequente no Brasil, em junho 2001, o Ministério da Saúde incluiu a pesquisa de hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) (também chamado de teste do pezinho) por meio da Portaria nº 822 a fim de que todo nascido no país tivesse o acesso ao diagnóstico precoce da DF e pudesse, assim, ser encaminhado ao acompanhamento adequado desde o início da vida (10). Em Pernambuco, essa fase do PNTN foi posta em prática em outubro do mesmo ano e de 2002 a 2005 houve interiorização desse programa no Estado. As amostras coletadas pelos diversos hospitais são encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco para análise e os pacientes diagnosticados com DF e outras hemoglobinopatias são encaminhados para acompanhamento na Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE)(10,11).

O objetivo deste trabalho, então, é descrever a frequência de hemoglobinopatias, com ênfase na HbS, diagnosticadas pelo PNTN em Pernambuco entre janeiro de 2015 e julho de 2016, uma vez que esse diagnóstico é de suma importância, tendo em vista o fato de a HbS causar uma doença que pode trazer grandes complicações aos seus portadores.

## METODOLOGIA

Foram analisados, de modo retrospectivo, os resultados do teste do pezinho no que diz respeito à pesquisa de hemoglobinopatias nas amostras coletadas entre 01/01/2015 e 31/07/2016 através da plataforma on line SISNEO. Trata-se de um estudo descritivo e para a obtenção dos resultados foram analisados os números totais de crianças triadas e seus respectivos resultados, sendo os resultados expressos em porcentagens.

## RESULTADOS

No período incluído no estudo, foram analisadas pelo Laboratório Central de Pernambuco um total de 162.236 amostras. Os resultados liberados pelo Laboratório mostraram os resultados agrupados nos seguintes itens: resultados compatíveis com  $\alpha$ -talassemia, resultados compatíveis com ausência de

hemoglobinas variantes, resultados compatíveis com doença falciforme (nesse grupo foram incluídas as amostras compatíveis com hemoglobinopatias SC, S/ $\beta$ talassemia e SS), resultados compatíveis com hemoglobinopatias não-falciformes (nas amostras foi encontrada apenas a hemoglobinopatia CC ou C/ $\beta$ talassemia), resultados compatíveis com traço para as hemoglobinas C, D e S. Além desses resultados, houve amostras que se mostraram inadequadas para análise e também amostras que mostraram resultados inconclusivos, sendo os motivos listados para os inconclusivos: fração  $A_2$  aumentada, prematuridade da criança, qualidade da amostra, transfusão de concentrado de hemácias antes da coleta.

Na tabela 1 é possível observar os resultados emitidos pelo laboratório.

**Tabela 1: Resultados encontrados na análise da presença de hemoglobinas variantes pelo Laboratório Central de Pernambuco entre 01/01/2015 e 31/07/2016, incluindo os resultados inconclusivos e amostras inadequadas.**

	Quantidade	%
Resultados compatíveis com ausência de hemoglobinas variantes	154.722	95,4
Resultados compatíveis com $\alpha$ -talassemia	12	0,007
Resultados compatíveis com hemoglobinopatias não-falciformes (HbCC ou HbC/ $\beta$ talassemia)	4	0,002
Resultados compatíveis com doença falciforme (HbSC, HbS/ $\beta$ talassemia, HbSS)	78	0,05
Resultados compatíveis com traço para a hemoglobina C	938	0,6
Resultados compatíveis com traço para a hemoglobina D	24	0,01
Resultados compatíveis com traço para a hemoglobina S	4941	3
Amostras inadequadas	59	0,03
Resultados inconclusivos	1458	0,9
Total	162.236	100

Com os resultados listados na tabela 1, observa-se que 160.719 crianças analisadas tiveram resultados liberados. Porcentagens baseadas

nesses indivíduos podem ser observadas na tabela 2.

**Tabela 2: Resultados encontrados na análise da presença de hemoglobinas variantes pelo Laboratório Central de Pernambuco entre 01/01/2015 e 31/07/2016 considerando apenas as amostras que tiveram resultados liberados.**

	Quantidade	%
Resultados compatíveis com ausência de hemoglobinas variantes	154.722	96,2
Resultados compatíveis com $\alpha$ -talassemia	12	0,007
Resultados compatíveis com hemoglobinopatias não-falciformes (HbCC ou HbC/ $\beta$ talassemia)	4	0,002
Resultados compatíveis com doença falciforme (HbSC, HbS/ $\beta$ talassemia, HbSS)	78	0,05
Resultados compatíveis com traço para a hemoglobina C	938	0,6
Resultados compatíveis com traço para a hemoglobina D	24	0,15
Resultados compatíveis com traço para a hemoglobina S	4941	3
Total	160.719	100

Os resultados nos mostram, então, que do total de amostras adequadas, 96,2% apresentaram ausência de hemoglobinas variantes, sendo que 3,8% dos indivíduos apresentaram alguma hemoglobinopatia. Desse universo de 5.997 pessoas, 1,3% apresentaram DF e 82,4% apresentaram o traço para a HbS.

## CONCLUSÕES

Os resultados permitem concluir que, dentre as hemoglobinas variantes encontradas, a HbS é a mais comum, representando 83,7 % dos pacientes portadores de hemoglobina variante. Esse achado está de acordo com trabalhos encontrados na literatura que mostram a HbS como a mais frequente dentre as Hb variantes nos diversos estados do Brasil, seguida da hemoglobina C, o que também está de acordo com outros relatos da literatura, uma vez que essa é a segunda hemoglobina variante mais comum no país(4,10,12–17).

Por fim, essa análise aqui reportada é de relevância uma vez que traz atualizações da epidemiologia da HbS no estado de Pernambuco, confirmando que a ela é a hemoglobina anormal mais presente na população pernambucana e também traz à tona a importância da realização do teste do pezinho que permite diagnóstico precoce da DF e,

consequentemente, acompanhamento especializado dos indivíduos desde os primeiros meses, proporcionando-lhes uma maior qualidade de vida. Além disso, é importante destacar aos profissionais de saúde envolvidos na coleta de amostras para realização do exame a importância de coletas realizadas em condições ideais, uma vez que, em amostras coletadas em um intervalo de 1 ano e meio, cerca de 1% ou foi inadequada ou gerou um resultado inconclusivo muitas vezes devido a uma coleta mal realizada ou realizada fora da época ideal (por exemplo, após transfusão).

## REFERÊNCIAS

1. Ferraz MHC. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. *Laboratorial diagnosis of sickle cell disease in the neonate and after the sixth month of life. Rev bras hematol hemoter.* 2007;29(3):218–22.
2. Simões BP, Pieroni F, Barros GMN, Machado CL, Caçado RD, Salvino MA, et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet].* 2010 May [cited 2014 Nov 21];32:46–53. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842010000700009&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000700009&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
3. Howard J, Davies SC. Haemoglobinopathies. *Paediatr Child Health (Oxford) [Internet].* 2007 Aug;17(8):311–6. Available from:



- <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751722207001175>
4. 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 Saude Publica*. 2006;22(8):1709–14.
  5. Driss A, Asare KO, Hibbert JM, Gee BE, Adamkiewicz T V, Stiles JK. Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era : A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. *Genomics Insights*. 2009;2:23–48.
  6. Orlando GM, Naoum PC, Siqueira FAM, Bonini-domingos CR. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000;22(2):111–21.
  7. Sonati M de F, Costa FF. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:40–51.
  8. Fertrin KY, Costa FF. Genomic polymorphisms in sickle cell disease : implications for clinical diversity and treatment. *Expert Rev Hematol*. 2010;3(4):443–58.
  9. Novelli EM, Gladwin MT. Crises in sickle cell disease. *Chest* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;149(4):1082–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.016>
  10. 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.
  11. Soares ACN, Samico IC, Araújo AS, Bezerra MAC, Hatzlhofer BL. Follow-up of children with hemoglobinopathies diagnosed by the Brazilian Neonatal Screening Program in the State of Pernambuco. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;6(4):250–5.
  12. Lobo CL de C, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Panam Salud Pública*. 2003;13(2):154–9.
  13. Daudt LE, Zechmaister D, Portal L, Neto EC, Silla LM da R, Giugliani R. Triagem neonatal para hemoglobinopatias : um estudo piloto em Porto Alegre , Rio Grande do Sul , Brasil Neonatal screening for hemoglobinopathies : a pilot study in Porto Alegre , Rio Grande do Sul , Brazil. *Cad Saude Publica, Rio Janeiro*. 2002;18(3):833–41.
  14. Almeida ADM, Rehem APP, Jalil HM, Fukuda TG, Júnior DCM, Dias CPF. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003 Assessment of Bahia Neonatal Screening Program in 2003. *Rev Bras Saúde Matern Infant, Recife*. 2006;6(1):85–91.
  15. Pianovski MAD, Chautard-freire-maia EA. 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. *Cad Saúde Pública, Rio Janeiro*. 2008;24(5):993–1000.
  16. Camacho JB, Bastos LA, Cruz MM da. Análise de desempenho do Programa de Triagem Neonatal do Estado do Rio de Janeiro , Brasil , de 2005 a 2007 Performance analysis of the Rio de Janeiro State Neonatal Screening Program, 2005-2007. *Cad Saude Publica, Rio Janeiro*. 2011;27(12):2419–28.
  17. Souza RAV, Pratesi R, Fonseca SF. Programa de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias em Dourados , MS – uma análise. *Rev bras hematol hemoter*. 2010;32(2):123–30.