

# Rastreo Neonatal de Hemoglobinopatias: A Experiência de um Hospital de Nível II na Área Metropolitana de Lisboa

## Neonatal Screening for Haemoglobinopathies: The Experience of a Level II Hospital in the Lisbon Metropolitan Area

Ana Teresa Teixeira<sup>1</sup>, Catarina Garcia<sup>1</sup>, Teresa Ferreira<sup>2</sup>, Alexandra Dias<sup>2</sup>, Cristina Trindade<sup>2,3</sup>, Rosalina Barroso<sup>3</sup>

Acta Pediatr Port 2018;49:228-34

DOI: 10.21069/APP.2018.11781

### Resumo

**Introdução:** As hemoglobinopatias são doenças genéticas, causadas por alterações da produção de hemoglobina, das quais se destacam, pela gravidade e prevalência, a doença falciforme e as síndromes talassémicas. O diagnóstico precoce das hemoglobinopatias é essencial, permitindo a implementação de medidas que reduzem a morbidade e a mortalidade nestes doentes. Este estudo caracteriza uma amostra de recém-nascidos incluídos num programa de rastreio de hemoglobinopatias no ano de 2013, num hospital de nível II na área metropolitana de Lisboa.

**Métodos:** Estudo retrospectivo descritivo baseado em dados colhidos nos registos clínicos e laboratoriais hospitalares de crianças nascidas entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2013 com origem familiar em áreas de risco indicadas pela Direção Geral da Saúde ou com história familiar de hemoglobinopatia. Aos recém-nascidos incluídos foi realizado hemograma e eletroforese de hemoglobinas entre o primeiro e o terceiro dia de vida.

**Resultados:** Realizados 739 rastreios (27,7% das crianças nascidas neste período). Foram detetadas 86 (12%) variantes do padrão normal de hemoglobinas, incluindo três casos de doença falciforme (dois casos de hemoglobinopatia SS e um caso de hemoglobinopatia SC) e 83 casos de portadores de hemoglobinopatias. Todos os recém-nascidos com variantes de hemoglobina foram observados em consulta de hematologia pediátrica.

**Discussão:** Este rastreio permitiu a deteção precoce de novos casos de doença falciforme, com consequente melhoria dos cuidados prestados a estes doentes, e a deteção de portadores, possibilitando o aconselhamento às famílias.

**Palavras-chave:** Hemoglobinopatias/diagnóstico; Hemoglobinopatias/epidemiologia; Rastreio Neonatal; Recém-Nascido; Portugal

### Abstract

**Introduction:** Haemoglobinopathies are genetic diseases caused by changes in the production of haemoglobin. Sickle cell disease and thalassaemic syndromes are the most prominent, due to their severity and prevalence. Early diagnosis of haemoglobinopathies is essential, as it enables the implementation of measures that reduce morbidity and mortality in these patients. This study characterises a sample of newborns included in a haemoglobinopathy screening program in 2013 at a level II hospital in the Lisbon metropolitan area.

**Methods:** This was a retrospective study based on hospital records that included children born between January and December 2013, of families originating in high-prevalence areas for haemoglobinopathies accor-

ding to the Directorate-General of Health guideline, as well as newborns with a family history of haemoglobinopathy. A complete blood count and haemoglobin electrophoresis were performed in included newborns between the first and third day of life.

**Results:** A total of 739 newborns were included, representing 27.7% of children born at the hospital during the study period. A total of 86 (12%) haemoglobin variants were detected, including three children with sickle cell disease (two with haemoglobin SS and one with haemoglobin SC) and 83 carriers. All neonates with haemoglobin variants had follow-up appointments with a paediatric haematologist.

**Discussion:** This protocol led to the early detection of newborns with sickle cell disease, resulting in improved health care for this group of patients. The detection of

1. Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

2. Núcleo de Hematologia, Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

3. Unidade de Cuidados Intensivos e Especiais Neonatais, Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

#### Correspondência

Ana Teresa Teixeira

anateresa.teixeira@gmail.com

Rua Públia Hortênsia de Castro, nº1, 2ªA, Carnide, 1500-518 Lisboa, Portugal

Recebido: 27/03/2017 | Aceite: 15/01/2018

haemoglobin defect carriers enabled appropriate genetic counselling.

**Keywords:** Hemoglobinopathies/diagnosis; Hemoglobinopathies/epidemiology; Infant, Newborn; Neonatal Screening; Portugal

## Introdução

A hemoglobina (Hb) é uma proteína tetramétrica constituída por dois grupos de duas cadeias de globina emparelhadas. Existem diferentes tipos de hemoglobina, consoante as cadeias de globina presentes. Nos adultos saudáveis existem a Hb A (cerca de 97% -  $\alpha_2\beta_2$  - duas cadeias de globina alfa e duas cadeias beta), Hb A<sub>2</sub> (inferior a 3,5% -  $\alpha_2\delta_2$ ) e Hb F (Hb fetal -  $\alpha_2\gamma_2$  - inferior a 1%).<sup>1</sup> Existem mais de 1000 variantes identificadas de hemoglobina. Apesar da grande maioria das mutações não ter tradução clínica nem hematológica, existem algumas associadas a morbidade e mortalidade importante.<sup>2,3</sup> Entre estas, destacam-se pela sua frequência e gravidade clínica as síndromes talassémicas e a doença falciforme. As síndromes talassémicas são caracterizadas por uma alteração quantitativa, com diminuição da produção de uma das cadeias (por exemplo, beta), e consequente acumulação de cadeias livres das globinas não afetadas.<sup>4</sup> A doença falciforme é causada pela presença de uma hemoglobina anormal, a hemoglobina S (causada por uma mutação pontual no codão 6 do gene da beta-globina, que leva à substituição do aminoácido glutamato por valina) em homocigotia ou em heterocigotia composta com outras variantes (como a hemoglobina C, D-Punjab, O-Arab, E ou beta-talassemia).<sup>4</sup> De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 7% da população mundial tem pelo menos um gene de hemoglobina alterado, e estima-se que anualmente cerca de 300 000 a 500 000 crianças nasçam com alguma variação genética grave da hemoglobina, nomeadamente doença falciforme e talassemia *major*,<sup>5</sup> 80% das quais em países de baixo ou médio rendimento.<sup>5,6</sup> Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 7-8% da população afro-americana é portadora de hemoglobina S e existem 90 000 a 100 000 indivíduos com doença falciforme, sendo a doença mais frequentemente diagnosticada no rastreio neonatal, com uma incidência de um em 2500 nados-vivos.<sup>5</sup> Estima-se que em África a prevalência de portadores de hemoglobina S possa chegar aos 35% da população e no subcontinente indiano a prevalência de portadores de beta-talassemia possa chegar aos 20%.<sup>7</sup>

O rastreio precoce das hemoglobinopatias permite a deteção de variantes qualitativas (hemoglobina S, C e outras) e algumas variantes quantitativas (como a hemoglobina H). A beta-talassemia *minor* não é passível de ser diagnosticada através de rastreio neonatal.<sup>8</sup> Estudos realizados no final da década de 80 do século XX demonstraram que o diagnóstico precoce, com seguimento em centro diferenciado e multidisciplinar, e o início precoce de antibioterapia profilática (estudo PROPS),<sup>9</sup> tiveram um impacto significativo na mortalidade nos primeiros anos de vida em doentes com doença falciforme.<sup>10</sup> Em 1987, nos EUA, o National Institutes of Health publicou a recomendação de que todas as crianças deveriam ser rastreadas para a presença de hemoglobinopatias de modo a prevenir as complicações graves da doença falciforme.<sup>11</sup> Foram implementados em vários países programas de rastreio de hemoglobinopatias, visando quer a identificação de casais em risco e o diagnóstico pré-natal, quer o diagnóstico precoce de todas as crianças com doença falciforme. Alguns países, como o Reino Unido,<sup>12</sup> implementaram um rastreio universal a todos os recém-nascidos, enquanto outros, como a França,<sup>13</sup> rastreiam apenas os recém-nascidos considerados de risco, habitualmente pela origem familiar em zonas de maior prevalência de hemoglobinopatias. Os critérios de definição de zona de risco variam, embora incluam habitualmente a África, América Latina, subcontinente indiano e bacia do Mediterrâneo. A seleção da amostra a rastrear com base na origem geográfica da família pode ser considerada um tema sensível, podendo levar ao adiamento da instituição de programas de rastreio adequados.<sup>14</sup> A informação às famílias dos recém-nascidos rastreados com variante de hemoglobina presente permite avaliar o risco familiar e identificar casais de risco para hemoglobinopatia *major* em futura gestação.<sup>15</sup> Relativamente à prevalência de hemoglobinopatias em Portugal, foi realizado pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), entre 1983 e 1985, um estudo epidemiológico que constatou uma prevalência de 1%-2% de portadores. Contudo verificam-se importantes assimetrias, sendo maior a prevalência nos distritos do sul do país, incluindo zonas de prevalência de portadores superior a 5%.<sup>16</sup> Entre 1987-1993 foi realizado um novo estudo, no âmbito do programa nacional de controlo das hemoglobinopatias, nos distritos de Faro, Évora, Beja, Setúbal, Lisboa, Leiria e Santarém, incluindo grávidas e indivíduos com história familiar positiva, tendo-se constatado nesta população 9% de portadores de hemoglobina S ou beta-talassemia.<sup>17</sup> Importa, contudo, salientar a importância dos fluxos

migratórios na modificação da epidemiologia das hemoglobinopatias, sobretudo os provenientes de zonas de risco.<sup>7</sup> Na área de influência deste hospital, dos 552 971 habitantes, 10% são imigrantes, sendo que 54% destes têm origem em países africanos e 24% no Brasil, zonas consideradas de risco para hemoglobinopatias.<sup>18</sup>

Em Portugal está preconizado o rastreio pré-natal de hemoglobinopatias em mulheres com origem familiar em zonas de risco de acordo com a circular normativa da Direção Geral de Saúde (DGS),<sup>19</sup> devendo idealmente ser efetuado em consulta de planeamento familiar ou durante o primeiro trimestre de gestação.

Desde o início da consulta de hematologia pediátrica, em 1997, foram seguidas 189 crianças com doença falciforme, 101 das quais nascidas em Portugal e em que se constatou que o diagnóstico de doença falciforme era feito tardiamente, algumas vezes no primeiro episódio de doença aguda grave e após os 6 meses de vida, e deste modo, adiada a oportunidade de intervenção precoce nestes doentes, nomeadamente no que diz respeito à profilaxia de infeções e educação dos cuidadores.

Neste sentido, e tendo em conta a particularidade da população residente nas áreas abrangidas pelo hospital, foi implementado um protocolo de deteção neonatal de hemoglobinopatias aos recém-nascidos considerados de risco, tendo em vista o diagnóstico e orientação precoce dos novos casos de doença *major* e o aconselhamento às famílias em risco.

Este estudo teve como objetivo caracterizar uma amostra de recém-nascidos incluídos num programa de deteção neonatal de hemoglobinopatias e avaliar retrospectivamente o protocolo implementado.

## Métodos

Efetou-se um estudo retrospectivo e descritivo através da análise dos processos dos recém-nascidos que realizaram rastreio neonatal de hemoglobinopatias num hospital da área metropolitana de Lisboa, entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2013.

Durante este período foi alargado o programa de rastreio neonatal de hemoglobinopatias da instituição. Desde 1997 era aplicado a todos os recém-nascidos com história familiar de hemoglobinopatias e foram, então, incluídos todos os recém-nascidos com origem parental em zonas consideradas de risco, segundo a norma publicada pela DGS,<sup>19</sup> e a cujas mães não tinha sido aplicada a referida norma. Foram também incluídos todos os recém-nascidos cujas mães apresentavam eletroforese alterada, exceto se o pai tivesse sido previamente estudado e excluído estado de portador. No caso de mãe

com eletroforese sem alterações, independentemente da origem do pai, não foi realizado rastreio ao recém-nascido, dada estar excluída a possibilidade de doença. Na presença dos critérios definidos, durante a estadia na maternidade, após informação e consentimento parental, foi colhida ao recém-nascido amostra de sangue por punção venosa periférica para tubo de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA).

Foi realizado hemograma e eletroforese de hemoglobinas (pelo sistema Capillarys®, um método automatizado que utiliza o princípio da eletroforese em solução livre e pH alcalino). Foram consideradas anormais as eletroforeses que apresentavam hemoglobinas variantes (S, C, H, Bart ou outras), que apresentavam apenas hemoglobina fetal ou que apresentavam menos de 5% de hemoglobina A. As variantes patológicas identificadas foram sujeitas a testes confirmatórios: Sickledex® (desoxigenação da hemoglobina S por ação de um agente redutor, formando-se uma suspensão turva) e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e, se necessário, a análise em laboratórios de referência nacional, nomeadamente o INSA.

Todos os resultados de eletroforese foram analisados por médicos especialistas em patologia clínica e pediatria médica com experiência na interpretação dos resultados obtidos.

Os resultados do rastreio foram comunicados aos pais após a alta hospitalar (em consulta ou por carta), sendo convocados para consulta todos aqueles em que a análise inicial apresentava alterações.

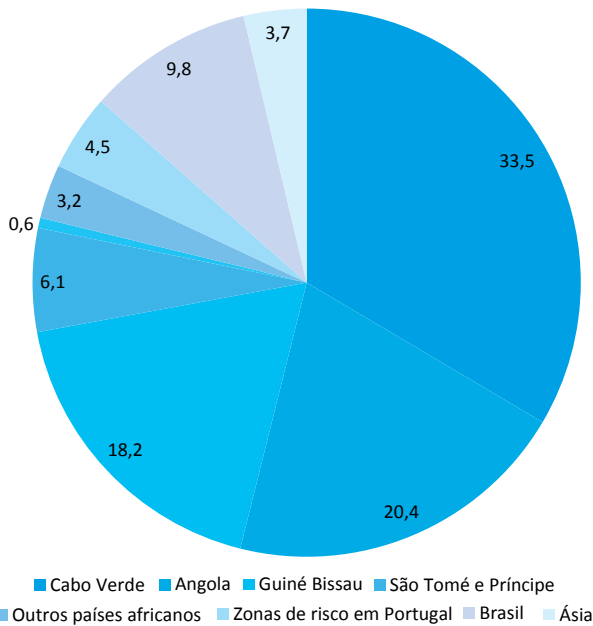
Foi realizada de modo retrospectivo a análise dos resultados obtidos através da consulta dos processos clínicos e laboratoriais dos recém-nascidos submetidos a este protocolo de rastreio.

## Resultados

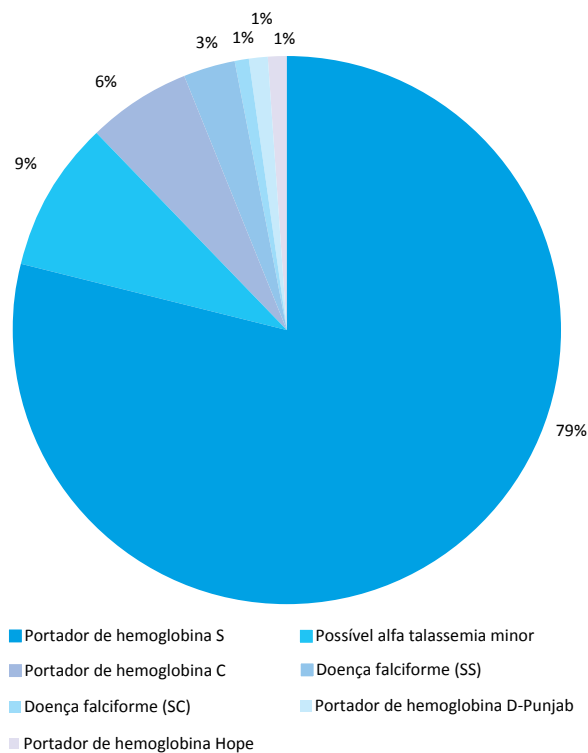
Em 2013, registaram-se 2665 nados-vivos neste hospital. Destes, foram selecionados de acordo com os critérios acima descritos 739 recém-nascidos (correspondendo a 27,7% dos nados-vivos ocorridos neste período). Deste grupo, 28 (3,8%) recém-nascidos não efetuaram rastreio, uma vez que as amostras colhidas não foram processáveis por motivos técnicos (amostras coaguladas ou insuficientes), não tendo sido repetida a colheita por terem perdido seguimento.

Relativamente ao país de origem da família dos recém-nascidos rastreados, este dado encontrava-se disponível em 490 processos (66,3%), sendo que os restantes eram omissos (terá sido apenas questionado verbalmente), sendo apenas referida a etnia da mãe. Os recém-nascidos rastreados tinham maioritariamente a sua origem familiar em países africanos (82,0%), como

Cabo Verde (33,5%), Angola (20,4%), Guiné Bissau (18,2%) e São Tomé e Príncipe (6,1%), seguidos do Brasil (9,8%) e subcontinente indiano (3,1% da Índia e Paquistão). Importa ainda destacar que 4,5% dos rastreados tinham origem familiar nas zonas de Portugal consideradas de risco pela norma da DGS, ou seja, os distritos



**Figura 1.** Origem geográfica das famílias dos recém-nascidos incluídos no protocolo de rastreio de hemoglobinopatias (%).



**Figura 2.** Distribuição das variantes do padrão normal de hemoglobinas detetadas no protocolo de rastreio neonatal de hemoglobinopatias.

de Lisboa, Santarém, Setúbal, Évora, Beja e Faro (Fig. 1). Durante o período em análise, 86 recém-nascidos (correspondendo a 12,1% dos recém-nascidos rastreados e 3,2 % do total de nados-vivos) apresentaram variantes do padrão normal de hemoglobinas. Destes, 83 recém-nascidos eram portadores de hemoglobinopatias e três apresentavam doença falciforme.

Relativamente aos portadores, foram detetados 68 casos (9,6% dos recém-nascidos rastreados) de portadores de hemoglobina S (Hb AS) e oito casos (1,1%) de possível alfa-talassemia *minor* (pela presença de hemoglobina Bart ( $\gamma_4$ ) ao nascer, subsequentemente não detetável, ou microcitose sem outra etiologia evidente). Importa referir que estes últimos não foram confirmados por estudo molecular. Foram ainda detetados cinco (0,7%) portadores de hemoglobina C (Hb AC), um portador de hemoglobina D-Punjab e um de hemoglobina Hope (Fig. 2). Relativamente ao país de origem confirmado das famílias destas crianças eram 71 de países africanos (Angola, Cabo Verde, Guiné Bissau e São Tomé de Príncipe) e quatro do Brasil. Não foi encontrado nenhum caso apenas com hemoglobina fetal, sugestivo de talassemia *major*.

Relativamente aos três recém-nascidos que apresentavam doença falciforme (0,4%), estes incluíam dois casos de homocigotia para hemoglobina S (Hb SS) e um caso de heterocigotia composta para hemoglobina S e C (Hb SC). Destes, dois não tinham história familiar de hemoglobinopatia, os pais desconheciam o seu estado de portador e não reconheciam a doença como existente na comunidade. Quanto à origem geográfica destas famílias, todas tinham origem em África, uma em Angola e duas na Guiné Bissau.

Em suma, em 2665 crianças nascidas, verificaram-se três novos casos de doença falciforme, correspondendo a 0,1% dos nados-vivos e a um caso por cada 888 nados vivos. Relativamente aos recém-nascidos portadores, registaram-se 83 casos, correspondendo a 3,1% dos nados vivos do período em análise e um caso por cada 32 nados-vivos.

A consulta de rastreio de hemoglobinopatias teve como objetivos a comunicação dos resultados do rastreio às famílias, reforçando o aconselhamento familiar de modo a cumprir as orientações da norma da DGS,<sup>19</sup> e o encaminhamento para consulta de hematologia pediátrica quando justificável. Teve também como objetivo a transmissão de informação ao médico assistente. Foram observados todos os recém-nascidos rastreados em consulta para comunicação dos resultados, mantendo-se em seguimento todos aqueles cujo rastreio apresentava alterações até confirmação do diagnóstico (tanto de doença falciforme como dos portadores de variantes de hemoglobina). Foi iniciado o seguimento em consulta

de hematologia em todos os casos em que se confirmou o diagnóstico de doença falciforme. Não se registou nenhum falso positivo.

## Discussão

O programa implementado de rastreio de hemoglobinopatias permitiu o diagnóstico de três novos casos de hemoglobinopatia *major*, dois deles sem qualquer história familiar prévia conhecida. Dada a transmissão autossómica recessiva, a ausência de história familiar é frequente e os progenitores só conhecem o seu estado de portador se forem ativamente estudados (com eletroforese de hemoglobinas ou prova de falciformação no caso de Hb S), uma vez que são assintomáticos e o hemograma dos portadores não apresenta alterações. Deste modo foi possível iniciar precocemente um seguimento regular destes doentes em consulta de hematologia pediátrica (antes de qualquer manifestação clínica), permitindo implementar programas de educação sobre esta patologia aos progenitores e cuidadores, incluindo o reconhecimento precoce dos sinais de complicações agudas da doença (sepsis, sequestro esplénico agudo, crise aplástica) que podem pôr em risco a vida e exigem intervenção médica atempada. Permitiu igualmente iniciar profilaxia antibiótica conforme preconizado nas orientações de seguimento<sup>20</sup> com amoxicilina 20 mg/kg/dia (desde os 2 meses de idade, dada a não disponibilidade de penicilina oral em Portugal), assim como imunizar adequadamente estes lactentes, nomeadamente com a vacina antipneumocócica conjugada (apenas incluída no programa nacional de vacinação de modo universal para crianças nascidas a partir de 1 de janeiro de 2015), e atualmente com a vacina antimeningocócica B. Os doentes com hemoglobinopatia *major* têm direito a isenção do pagamento dos medicamentos comparticipados ao abrigo da Portaria 11387/2003, e pode ser conferida por qualquer médico após o diagnóstico.

O rastreio neonatal, apesar de dirigido ao diagnóstico de indivíduos com doença (essencialmente a doença falciforme), permitiu também o diagnóstico de indivíduos portadores. A deteção de portadores permite o aconselhamento às famílias, o rastreio de outros familiares (nomeadamente das mães não previamente rastreadas, tendo em vista a possibilidade de novas gestações) e o futuro aconselhamento aos próprios. No caso dos portadores de outras hemoglobinopatias, como a alfa-talassemia (microcitose/presença de Hb Bart apenas no período neonatal), após repetição da eletroforese fora do período neonatal, dada a benignidade da situação, foi apenas comunicado ao médico assistente da família.

Uma das limitações deste programa de deteção relaciona-se com a seletividade – não universal. É baseado na escolha da população considerada de risco, de acordo com as orientações da DGS.<sup>19</sup> Sendo a seleção dos recém-nascidos elegíveis para rastreio efetuada com base na origem familiar dos progenitores,<sup>19</sup> podem não ter sido incluídos indivíduos que, apesar de origem em zona considerada de baixo risco, pudessem apresentar variantes de hemoglobina. A origem familiar, obtida por dados fornecidos pelos pais (na grande maioria dos casos, só pela mãe), pode não ser a correta, por desconhecimento ou opção. No entanto, até à data de submissão deste artigo (início de 2017), não foi diagnosticado neste hospital nenhum caso de doença falciforme em crianças nascidas neste período, não detetado por este protocolo. De referir que das crianças acompanhadas neste hospital com o diagnóstico de doença falciforme, 15 nasceram entre 2013-2017; as 13 que nasceram neste hospital foram diagnosticadas e seguidas em consulta ainda no primeiro trimestre de vida e destas seis (46%) não tinham qualquer história familiar, nem tinha sido realizado rastreio pré-natal, sendo o diagnóstico realizado pelo rastreio neonatal.

Uma questão importante relaciona-se com a técnica de colheita utilizada (punção venosa periférica). Apesar da venopunção do recém-nascido ser um procedimento doloroso, que deveria ser evitado, a escolha deste método baseou-se na impossibilidade, durante o internamento, de rastrear em tempo útil as mães não previamente rastreadas, a fim de selecionar para rastreio apenas os recém-nascidos cujas mães fossem portadoras de alterações. Não foi feita colheita do sangue do cordão, por não ser possível assegurar a decisão de forma válida em todos os partos.

Neste sentido propõe-se melhorar e minimizar os procedimentos no recém-nascido, efetuando as colheitas idealmente à mulher grávida (conforme preconizado pela norma da DGS) ou pela colheita de sangue do cordão umbilical ou ainda das puérperas (desde que assegurado o seguimento e rastreio ao recém-nascido em caso de alterações no rastreio materno).

Ainda a salientar que durante o período de seguimento das crianças diagnosticadas com doença falciforme no âmbito deste rastreio (três anos), não se verificaram casos de mortalidade ou morbidade *major*. Todas estas crianças estão imunizadas de acordo com programa nacional de vacinação e com vacinação antipneumocócica, meningocócica B e gripe, e com cumprimento regular da profilaxia antibiótica e reforço vitamínico (ácido fólico).

Um projeto de rastreio neonatal (universal, não dirigido a recém-nascidos de risco) realizado em 1996 pelo INSA e Maternidade Alfredo da Costa (MAC) concluiu que a prevalência de hemoglobinopatias seria demasiado

baixa (não detetado nenhum caso de hemoglobinopatia major numa amostra de 400 recém-nascidos) para tornar rentável um rastreio universal em Portugal, mas sugere a possibilidade de ser realizado um rastreio seletivo a indivíduos de risco.<sup>21</sup> Importa mencionar que a prevalência encontrada neste projeto foi mais elevada do que a do estudo realizado na MAC (0,1% vs 0% de recém-nascidos com doença falciforme; 2,6% vs 1,5% de recém-nascidos portadores de Hb S), o que poderá estar relacionado com o caráter aleatório da amostra no estudo da MAC (não dirigida a uma população considerada de risco) e com as diferentes características da população estudada (variantes demográficas da população portuguesa nos últimos 30 anos).

Considerando estes dados, a ausência de estatísticas nacionais recentes e as características sociodemográficas da zona de implementação desta unidade hospitalar, nomeadamente população com elevada percentagem de famílias oriunda de zonas de risco (um estudo realizado nesta maternidade em 2005-2006 aponta para uma prevalência de recém-nascidos de origem imigrante de 43%, predominantemente africana e brasileira<sup>22</sup>) e com dificuldades na vigilância pré-natal (dados deste estudo revelam 7,5% de gravidezes não vigiadas<sup>22</sup>), a opção por este modelo é certamente discutível, mas os resultados obtidos até à data apontam para a correta implementação do protocolo e para a necessidade da discussão da pertinência e da relação custo-benefício de um rastreio neonatal de hemoglobinopatias.

Tendo em conta a importância do rastreio pré-concepcional e pré-natal, abrindo a possibilidade de opção de diagnóstico pré-natal (e pré-implantatório) e eventual interrupção médica da gravidez, este deve ser otimizado, sendo importante a sensibilização dos profissionais dos cuidados primários para a necessidade de rastreio atempado das mulheres em idade fértil (pré-concepcional) e grávidas oriundas de zonas de risco e respetivo registo.<sup>23</sup> Consideramos ainda que tanto nos casos em que o rastreio materno tem alterações mas o diagnóstico pré-natal não foi realizado, como nos casos

em que o rastreio materno não foi realizado, deve ser privilegiado o rastreio ao recém-nascido, se possível através da colheita de sangue do cordão umbilical. Deste modo, propomos que, à semelhança dos já implementados noutros países, seja discutido este tema com o objetivo de estabelecer programas integrados (que incluam rastreio pré-concepcional, pré-natal e neonatal) e acessíveis a todos os que deles possam beneficiar.

#### O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- Os resultados deste programa de rastreio numa população selecionada apresentaram uma prevalência de hemoglobinopatias mais elevada face a estudos anteriores realizados no nosso país, incluindo casos de hemoglobinopatia major;
- Foi possível implementar um processo de deteção neonatal de hemoglobinopatias e seu seguimento em ambulatório;
- Apesar dos limites e controvérsias do percurso analisado, estes dados sublinham a relevância destas situações genéticas e a necessidade de reflexão sobre o rastreio das hemoglobinopatias no nosso país no século XXI.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Agradecimentos

As autoras agradecem à Dr.<sup>a</sup> Lucinda Silva e à Dr.<sup>a</sup> Alexandra Santos, do Laboratório de Patologia – Secção de Hematologia, pela sua indispensável e qualificada colaboração.

#### Apresentações e Prémios

Apresentado como comunicação oral na Reunião da Secção de Hematologia e Oncologia Pediátrica, da Sociedade Portuguesa de Pediatria, a 23 de maio de 2015.

#### Referências

1. Thom CD, Dickson CF, Olson JS, Gell DA, Weiss M. Normal and abnormal hemoglobins. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, editors. Nathan's and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015.p.630-72.
2. Hardison RC, Chui DH, Riemer C, Giardine B, Lehmväslaiho H, Wajzman H, et al. Databases of human hemoglobin variants and other resources of the globin gene server. Hemoglobin 2001;25:183-93.
3. Huisman TH. The structure and function of normal and

4. Hoppe CC. Newborn screening for hemoglobin disorders. Hemoglobin 2011;35:556-64.
5. McCavit TL. Sickle cell disease. Pediatr Rev 2012;33:195-204.
6. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. Blood 2010;115:4331-6.
7. Kutlar A. Laboratory diagnosis of the hemoglobinopathies [consultado em 29 de outubro de 2017]. Disponível em <https://www.uptodate.com>
8. Bain BJ. Neonatal / newborn haemoglobinopathy screening in Europe and Africa. J Clin Pathol 2009;62:53-6.

9. Gaston MH, Verter JJ, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 1986;314:1593-9.
10. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: Effect on mortality. *Pediatrics* 1988;81:749-55.
11. Consensus conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA* 1987;258:1205-9.
12. Streetly A, Latinovic R, Hall K, Henthorn J. Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: Screening results for 2005-7. *J Clin Pathol* 2009;62:26-30.
13. Bardakdjian-Michau J, Bahuau M, Hurtrel D, Godart C, Riou J, Mathis M, et al. Neonatal screening for sickle cell disease in France. *J Clin Pathol* 2009;62:31-3.
14. Jans S, van El C, Houwaart S, Westerman M, Janssens R, Lagro-Janssen A, et al. A case study of haemoglobinopathy screening in the Netherlands: Witnessing the past, lessons for the future. *Ethn Health* 2012;17:217-39.
15. Vichinsky E. Sickle cell trait [consultado em 29 de outubro de 2017]. Disponível em <https://www.uptodate.com>
16. Martins MC, Olim G, Melo J, Magalhães HA, Rodrigues MO. Hereditary anaemias in Portugal: Epidemiology, public health significance, and control. *J Med Genet* 1993;30:235-9.
17. Inez F, Sequeira M, Santos P, Santos R, Nunes E. Contribuição do rastreio de portadores para a prevenção da  $\beta$ -talassemia e da drepanocitose na população portuguesa: Estudo multicêntrico. *Arq INSA* 1993;19:27-31.
18. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2011 resultados definitivos – Portugal. Lisboa: INE; 2012.
19. Direção Geral da Saúde. Prevenção das formas graves de hemoglobinopatia. Circular Normativa nº. 18/DSMIA (07/09/04). Lisboa: DGS; 2004.
20. European Network for Rare and Congenital Anaemias. Sickle cell disorders: Recommendations 2009-2013 [consultado em 29 de outubro de 2017]. Disponível em: [https://www.enerca.org/media/upload//arxius/Training/enerca\\_wp4\\_recommendations.pdf](https://www.enerca.org/media/upload//arxius/Training/enerca_wp4_recommendations.pdf)
21. Peres MJ, Carreiro MH, Machado MC, Seixas T, Picanço I, Batalha L, et al. Rastreio neonatal de hemoglobinopatias numa população residente em Portugal. *Acta Med Port* 1996;9:135-9.
22. Machado MC, Santana P, Carreiro MH, Nogueira H, Barroso MR, Dias A. Iguais ou diferentes? Cuidados de saúde materno-infantis a uma população de imigrantes. Lisboa: Bial; 2006.
23. Costa S, Madeira S, Sobral M, Delgadinho G. Hemoglobinopatias em Portugal e a intervenção do médico de família. *Rev Port Med Geral Fam* 2016;33:416-24.