



## ARTIGO ORIGINAL

## Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina "S" detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical

*Hemoglobin "S" positive newborn detected by cord blood and its characteristics*

Flavia M.G.C. Bandeira<sup>1</sup>, Mariana C. Leal<sup>2</sup>, Rafael R. Souza<sup>3</sup>, Veridiana C. Furtado<sup>4</sup>, Yara M. Gomes<sup>5</sup>, Neusa M. Marques<sup>6</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Verificar a prevalência de Hemoglobina "S" (Hb "S") em recém-nascidos (RN) no Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP) e sua ocorrência segundo o sexo, peso e Apgar

**Metodologia:** Foram analisados 1.988 RN no período de outubro/96 a março/97 para detecção de Hb "S" em sangue de cordão umbilical através de eletroforese de Hb em pH alcalino. Não houve nenhum critério de exclusão. Os dados sobre variáveis dos RN foram obtidos através de consulta aos prontuários médicos. A análise dos dados foi feita através do "software" EPI-INFO 6.0.

**Resultados:** Foram encontrados 105 (5,3%) RN com presença de Hb "S". Destes, 102 (5,1%) apresentavam-se na forma de traço falciforme (Hb "FAS") e 3 (0,2%) sob a forma de doença falciforme (Hb "SC"). Não foi encontrado nenhum RN com homozigose para Hb "S". Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os RN portadores ou não de Hb "S" quanto ao sexo, peso e Apgar.

**Conclusões:** Sugerimos a realização de triagem neonatal de hemoglobinopatias em todos os RN na cidade de Recife com posterior seguimento dos casos positivos e suspeitos e subsequente aconselhamento genético às famílias acometidas.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(3):167-171: recém-nascido, traço falciforme, doença falciforme, triagem neonatal.*

### Abstract

**Objective:** To evaluate the prevalence of Hb "S" in babies born at the Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP) and its occurrence according to sex, birthweight and Apgar.

**Methods:** A cross-sectional descriptive study of all babies born in the IMIP during the period of October/1996 to March/1997 was carried out. Cord blood samples (1,988) were analyzed by alkaline electrophoresis. Data for other infant variables were collected from medical reports. EPI-Info 6.0 was used to analyze the data.

**Results:** We found 105 (5.3%) newborns with the Hb "S", as follows: 102 (5.1%) as sickle cell trait (Hb "FAS"), and 3 (0.2%) as sickle cell disease (Hb "SC"). No cases of homozygotes were found. Newborns with and without Hb "S" did not differ in relation to sex, birthweight and Apgar.

**Conclusions:** We suggest the implementation of a neonatal screening for hemoglobinopathies for all the newborns in Recife, with a further follow up for the suspect or positive cases, focusing on genetic counselling.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(3):167-171: newborns, sickle trait, sickle disease, neonatal screening.*

1. Médica da Fundação HEMOPE, Mestre em Pediatria.
2. Bolsista do PIBIC/CNPq/HEMOPE, aluna do quinto ano do curso de Medicina da UFPE.
3. Bolsista do PIBIC/CNPq/HEMOPE, aluno do terceiro ano do curso de Medicina da UFPE.
4. Biomédica, bolsista da FACEPE, Departamento de Imunologia do CPqAM/FIOCRUZ.
5. Pesquisadora Titular do Departamento de Imunologia do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães CPqAM/FIOCRUZ, Doutora em Ciências.
6. Prof<sup>a</sup>. Adjunta do Departamento Materno Infantil da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, PhD em Medicina.

Instituições: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).  
Fundação HEMOPE.  
Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP).  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães-CPqAM / FIOCRUZ.

Fontes financiadoras: CAPES, FACEPE, CNPq, FIOCRUZ e Helena Laboratories.

### Introdução

O conhecimento da hemoglobinopatia "S" tem longo percurso na história da Medicina: seus primeiros casos foram relatados na América do Norte, em escravos que, durante sua vida, apresentavam doença crônica e à necrópsia apresentavam agenesia do baço<sup>1</sup>.

A Hb "S" surge em decorrência de uma mutação na cadeia beta da globina (substituição de ácido glutâmico pela valina na posição 6). Essa mutação faz com que a Hb "S" sofra polimerização quando em baixas concentrações de oxigênio, acarretando mudança em sua forma, o que conseqüentemente conduz à deformação da hemácia, aumentando a viscosidade sanguínea com formação de

cristais tactóides. Essas alterações são a base da fisiopatologia das síndromes falciformes<sup>2,3</sup>. Essa hemoglobina anormal foi trazida para as Américas através da migração forçada de escravos africanos a partir do século XVI<sup>4</sup>, daí ser uma alteração predominante da raça negra. O gene da Hb "S" é um gene de alta frequência em toda a América: no Brasil é mais freqüente nas regiões sudeste e nordeste<sup>4,5</sup>.

A anemia falciforme (AF) é a doença hereditária mais prevalente no Brasil, chegando a acometer 0,1% a 0,3% da população negra, com tendência a atingir parcela cada vez mais significativa da população devido ao alto grau de miscigenação em nosso país<sup>6</sup>. Dados com base na prevalência permitem estimar a existência de 2 milhões de portadores do gene da Hb "S"; mais de 8.000 afetados com a forma homocigótica (Hb "SS"); e outro tanto de afetados com outras formas de doenças falciformes (DF) como Hb "SC", Hb "SD", "Sb" talassemia etc. Estima-se o nascimento de 700 a 1.000 casos novos anuais de DF no país<sup>7</sup>.

O indivíduo é dito portador do traço falciforme (TF) quando herda um gene da Hb "A" de um dos pais e um gene da Hb "S" do outro. São considerados e evoluem como pessoas normais. Tanto a contagem eritrocitária como a morfologia celular sangüínea são geralmente normais nos portadores dessa condição. A sobrevida das hemácias também é normal<sup>8,9</sup>.

Vários estudos concluíram que as seguintes condições poderiam estar associadas ao portador do TF: infarto esplênico, bacteriúria, pielonefrite e bacteriúria na gravidez, hipostenúria e hematuria. Quanto à gestação e ao desenvolvimento do concepto de uma mãe portadora do TF, a única associação que se mostrou significativa em revisão da literatura foi a presença de bacteriúria materna e pielonefrite<sup>10</sup>. Baixo peso ao nascer foi citado em pequena série de casos. Em estudo realizado na Índia, foi encontrada diminuição do tamanho do fêmur e baixo peso ao nascer entre filhos de mães portadoras de traço "S"<sup>13</sup>. Posteriormente outros estudos realizados não confirmaram esses achados<sup>12,13</sup>.

O Comitê de Genética da Academia Americana de Pediatria<sup>14</sup>, sugere uma rotina a ser seguida desde o diagnóstico neonatal de hemoglobinopatias (ou o mais precoce possível) até o acompanhamento das crianças e famílias atingidas. As estratégias adotadas para essa triagem são a) teste seletivo de casais sabidamente portadores de TF ou que tenham algum filho doente, ou de recém-nascidos (RN) de mães portadoras de TF detectadas no pré-natal; e b) triagem universal de todos os RN<sup>15</sup>.

No presente trabalho, procuramos verificar a prevalência de Hb "S" em RN no IMIP, com intuito de indicar a triagem neonatal de hemoglobinopatias para todas as crianças.

### Metodologia

Este estudo foi realizado no Instituto Materno Infantil de Pernambuco-IMIP, cuja maternidade faz parte do

Centro de Atendimento à Mulher (CAM) e é considerada de referência em nosso estado. É um hospital conveniado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e recebe grande contingente da população procedente da região metropolitana com características sócio-econômicas menos favorecidas. Sua maternidade apresenta uma média de 18 partos/dia.

O estudo foi descritivo do tipo corte transversal. Os estudos transversais favorecem a obtenção de informações sobre frequência e características de uma determinada doença através do fornecimento de um "instantâneo" do estado de saúde de uma população em um determinado período de tempo. Esses dados podem ser de grande utilidade para os administradores de saúde, pois podem permitir efetivo planejamento de programas educacionais e de prevenção<sup>16-18</sup>.

O tamanho da amostra foi calculado com base no estudo realizado por Silva et al.<sup>19</sup> em que foi encontrada uma prevalência de 2,88% de portadores de TF entre doadores de sangue na cidade de Recife. Com a hipótese de encontrar uma prevalência de TF de 4% nos RN em um universo tendendo ao infinito e levando em conta uma precisão de 1%, foi utilizada a fórmula para cálculo de amostra para proporção simples<sup>20</sup>, obtendo-se uma amostra mínima de 1.476 RN. O mês de outubro de 1996 foi escolhido para início da coleta dos dados por questões operacionais, uma vez que não existe sazonalidade na ocorrência de Hb "S". Essa etapa estendeu-se até março de 1997, quando foi atingido um total de 1.988 RN. Durante este período todos os RN deveriam ser examinados, independentemente de sexo, condições de vitalidade, idade gestacional ou via do parto.

O presente estudo teve início após aprovação pela Comissão de Ética do IMIP. Foram feitas reuniões na maternidade para esclarecimento aos profissionais que direta ou indiretamente participariam do mesmo. Antes da coleta de dados era solicitado o consentimento das genitoras que no mesmo momento recebiam informações sobre a pesquisa. O projeto foi aprovado pela Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia - FACEPE, que concedeu bolsa de iniciação científica, através do programa PIBIC, a dois estudantes que participaram de todas as etapas do trabalho.

O sangue de cordão umbilical nas quantidades mínima de 1 ml e máxima de 5 ml foi coletado pela auxiliar de sala ou pelo médico pediatra (que no momento prestava assistência ao RN) e colocado em um tubo contendo EDTA a 5%. Essas amostras foram submetidas a eletroforese de hemoglobina em pH alcalino e ao teste de solubilidade. As amostras positivas para Hb "S" ou Hb "C", através da eletroforese em pH alcalino, foram submetidas à eletroforese de hemoglobina em pH ácido (teste confirmatório).

### Variáveis do recém-nascido

- Sexo.

- Presença de Hb "S", definida pela eletroforese em pH alcalino, como "FA" - hemoglobina normal, "FAS" -

traço falciforme, "FAC" - traço C, "FSC" - doença falciforme, "FSS" - anemia falciforme.

- Peso do RN em g, categorizado em < 2.500g - baixo peso,  $\geq 2500$ g - peso insuficiente e adequado.

- Apgar do RN no primeiro e no quinto minuto, categorizado em  $\leq 6$  - algum grau de hipóxia, e  $> 6$  - RN sem asfixia.

#### Análise estatística

Foi utilizado o pacote estatístico EPI-INFO 6.0 para criação do banco e análise dos dados. A entrada de dados foi dupla, feita por dois digitadores, com posterior comparação dos dois arquivos através do programa *Validate*. Para variáveis categóricas (como prevalência de Hb "S"), utilizou-se o teste do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) a fim de comparar frequências. Para variáveis contínuas (peso do recém-nascido), foram calculadas médias e utilizado o teste t de Student para comparação de médias. Foi considerado o intervalo de confiança de 95% para aceitação de diferenças nos testes estatísticos e um  $p < 0,05^{20}$ .

## Resultados

**Triagem de Hb "S"** - Do total de amostras analisadas através da eletroforese de Hb em pH alcalino ( $n=1.988$ ), foram encontrados 105 (5,3%) RN que apresentavam presença de Hb "S". Dos 105 RN portadores de Hb "S", 102 apresentavam-se na forma de traço falciforme (Hb "FAS") correspondendo a 97,1% do total de positivos; e três (2,9%) eram portadores de doença falciforme (Hb "FSC"). Não foi encontrado nenhum RN com Hb "FSS". Foi ainda evidenciado que 11 RN (0,6%) eram portadores de traço C (Hb "FAC"), e os demais 1.872 (94,1%) apresentaram padrão eletroforético normal (Hb "FA").

**Sexo do RN e presença de Hb "S"** - A análise mostrou que 5,2% dos RN de sexo masculino e 5,5% dos RN de sexo feminino tiveram teste positivo para Hb "S" ( $p=0,81$ ). Não houve, portanto, diferença estatisticamente significativa na ocorrência de positividade para Hb "S" por sexo.

**Presença de Hb "S" e peso do RN** - A média de peso entre os RN positivos foi de 3.090g (DP 583g) e, entre os negativos, foi de 3.095g (DP 606g), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $t = 0,08$ ;  $p = 0,92$ ). Para os 3 casos de doença falciforme (Hb "SC"), a média de peso foi de 3.598g (DP 303g). Entre os RN positivos, 14,3% tinham peso < 2.500g. Entre os RN negativos 14,7% tinham baixo peso, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0,97$ ) (Tabela 1).

**Presença de Hb "S" e Apgar no primeiro minuto** - Encontramos, entre os RN positivos para Hb "S", 13,3% com Apgar  $\leq 6$  e, entre os RN negativos, 9,8% nestas condições no primeiro minuto, não havendo diferença significativa entre os dois grupos, ( $p = 0,30$ ). Todos os RN portadores de Hb "SC" apresentaram Apgar  $\geq 6$  no 1º minuto (Tabela 1).

**Presença de Hb "S" e Apgar no quinto minuto** - No quinto minuto, somente 1,0% dos RN positivos, e 2,4% dos negativos apresentaram algum grau de hipóxia, não se observando diferença estatística significativa entre eles ( $p = 0,55$ ). Todos os RN portadores de Hb "SC" apresentaram Apgar  $\geq 6$  no 5º minuto (Tabela 1).

## Discussão

A anemia e a doença falciforme são as alterações genéticas mais frequentes em nosso país<sup>7,21</sup>. De acordo com dados do Ministério da Saúde inseridos no Programa

**Tabela 1** - Distribuição percentual de algumas variáveis do RN segundo a positividade da Hb "S" no sangue de cordão umbilical de amostras estudadas entre out/96 e mar/97 no IMIP

Dados dos RN	Hb "S" positivo		Hb "S" negativo		Total		Estatística
	n	%	n	%	n	%	
Peso < 2.500g	15	14,3	276	14,7	291	14,6	$\chi^2 < 0,01$ $p = 0,97$
Apgar 1º min $\leq 6$	14	13,3	182	9,8	196	10,0	$\chi^2 = 1,04$ $p = 0,30$
Apgar 5º min $\leq 6$	1	1,0	44	2,4	45	2,3	$\chi^2 = 0,36$ $p = 0,55$

de Anemia Falciforme<sup>7</sup>, nascem ao ano cerca de 700 a 1.000 crianças acometidas. Sabe-se que o diagnóstico precoce possibilita o acompanhamento dessas crianças antes do surgimento de sintomatologia e complicações, proporcionando a chance de melhor qualidade de vida e menor mortalidade, principalmente por problemas infecciosos. A proposta de diagnóstico neonatal das síndromes falciformes já é bastante conhecida e teve impulso na década de 70 nos EUA e na Jamaica, entre outros locais. Alguns trabalhos demonstram com clareza a importância desse procedimento na redução de septicemia por germes encapsulados em menores de 5 anos de idade<sup>22,23</sup>.

A prevalência de 5,1% de traço falciforme encontrada nos RN no IMIP apresentou-se acima da relatada por Naoun<sup>24</sup>, que, em levantamento específico da prevalência de traço falciforme por unidade da Federação, apontou a região Norte - Nordeste com as maiores frequências. Pernambuco apresentou 1,33% entre 451 indivíduos estudados, e a Bahia foi o estado com maior prevalência, ficando com 5,55% entre 1.422 indivíduos analisados. No entanto, a faixa etária desses indivíduos não foi discriminada. Não dispomos de outros dados para Recife ou para o IMIP.

As técnicas laboratoriais, empregadas para a detecção de Hb "S" em sangue de cordão umbilical, no presente estudo, foram as mais simples e nem por isso menos sensíveis. Inúmeros trabalhos demonstram a eficácia da eletroforese de Hb em pH alcalino seguida de eletroforese de Hb em pH ácido para a detecção de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical<sup>25-27</sup>.

Segundo Ramalho et al.<sup>6</sup>, a investigação realizada em 220 RN de Campinas encontrou 2,72% de traço falciforme na amostra como um todo, sendo 3,13% de RN com traço falcêmico em filhos de negróides e caucasoídes, e 8,89% entre filhos de negróides. Esse resultado é compatível com estudos realizados para a população brasileira, sem discriminação de faixa etária<sup>24</sup>. No presente estudo, entre os filhos de mães de cor preta e parda, 5,4% apresentaram Hb "S" e, entre os filhos de mães brancas, 4,6% deles, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os mesmos. Isso pode ser explicado pela evidente miscigenação racial ocorrida em nosso estado, que recebeu importante contingente de escravos africanos e pela dificuldade de caracterização dos grupos por cor de pele. Partindo desse princípio, a triagem de hemoglobinopatias em RN no IMIP não deve ser baseada no critério de cor ou raça materna para determinar qual RN será submetido ao procedimento.

Sabe-se que os RN portadores de Hb "S", tanto os traços quanto os doentes, não apresentam tendência maior de intercorrências neonatais<sup>15,28</sup>. Esse fato pode ser explicado pela predominância de Hb Fetal, estando a Hb "S" em quantidade reduzida, em torno de 10%; portanto, incapaz de trazer problemas no período neonatal imediato<sup>29</sup>.

Os genes que controlam a síntese da cadeia  $\beta$  da globina nas hemoglobinas "A", "S" e "C" não são ligados ao sexo, portanto não é esperada diferença na prevalência do fenótipo  $\beta^{30}$ . Como era de se esperar, não foi observada diferença entre a presença de Hb "S" entre os dois sexos nos RN no IMIP. Em estudo realizado em 3.976 RN negros por Kramer, Rooks e Pearson<sup>31</sup> em New-Haven, EUA, foi encontrada uma maior proporção de meninas do que meninos portadores de Hb "S", fato este não explicado pelos autores. Foster et al.<sup>30</sup> realizaram estudo para confrontar esses dados e, analisando 70.000 RN triados para hemoglobinopatias entre junho/73 e mar/79, em Kingston, Jamaica, encontraram 10,1% de RN do sexo masculino portadores de Hb "AS" e 10,01% de RN femininos; 0,33% de RN masculinos portadores de Hb "SS" e 0,32% de RN femininos.

Não houve diferença de média de peso ao nascer dos RN no IMIP com e sem Hb "S". Baill & Witter<sup>12</sup>, no seu estudo de caso-controle realizado em Baltimore, EUA, também não evidenciaram diferença no peso dos RN, caso estes fossem portadores do traço falciforme ou não. Okonofua, Odutayo e Onwudiegwu<sup>13</sup>, comparando 56 gestantes portadoras de traço falciforme com 60 controles normais ("AA"), em Ile-Ife, Nigéria, também não encontraram diferença em relação à média de peso dos RN em ambos os grupos.

Com relação aos Apgar de primeiro e quinto minutos, não foi observada diferença entre os RN portadores e não portadores de Hb "S" nos RN no IMIP. Durante a revisão bibliográfica, não foi encontrada referência especial a essas variáveis, no entanto, como era de se esperar, a simples presença de Hb "S" no sangue do RN não seria indicador de pior prognóstico neonatal em relação à asfixia.

Os dados apresentados revelam uma prevalência de Hb "S" compatível com as estimativas para o estado de Pernambuco. A semelhança relativa à presença de Hb "S" entre os filhos de mães de cor preta ou parda em relação aos de mães de cor branca sugere que não seja indicada a triagem de hemoglobina "S" pela cor da genitora. Esse fato é reforçado pela não interferência da presença de Hb "S" nas condições de nascimento, o que corrobora com a indicação da triagem neonatal de hemoglobinopatias de forma universal. Os resultados obtidos no presente trabalho permitem recomendar a realização da triagem neonatal de hemoglobinopatias em todos os RN na cidade do Recife, através da eletroforese de Hb em pH alcalino, e o seguimento dos casos positivos e aconselhamento genético às famílias acometidas.

#### Referências bibliográficas

1. Ruiz MA. Síndromes Falcêmicas. *Bol Soc Bras Hematol Hemot* 1985; 7:47-51.
2. Naoum PC. Diagnóstico das Hemoglobinopatias. São Paulo: Ed. Sarvier; 1987. 242 p.

3. Eaton W, Hofrichter J. Sick cell Hemoglobin Polymerization. In: Embury S, Hebbel R, Mohandas N, Steinberg S. Sick cell disease: basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 53-87.
4. Nagel R. Origins and dispersion of sickle gene. In: Embury S; Hebbel R, Mohandas N Steinberg, S. Sick cell disease. basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 353-80.
5. Salzano, FM, Tondo CV. Incidence, effects and management of sickle cell disease in Brazil. Am J Pediatr Hematol Oncol 1985; 7:240-44.
6. Ramalho AS, Jorge RN, Oliveira JÁ, Pereira DA. Hemoglobina S em recém-nascidos brasileiros. J pediatr (Rio J.) 1976; 41:9-10.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Assistência e Promoção à Saúde. Coordenação de Sangue e Hemoderivados. Programa de Anemia Falciforme (Portaria 951 MS) Brasília: 1996; 13p.
8. Janerich DT, Kelly JH, Ziegler FD, Selvin S, Porter IH, Robinson JB et al. Age trends in the prevalence of the sickle cell trait. Health Serv Rep 1973; 88:804-07.
9. Barbedo MMR, Mc Curdy PR. Red cell life span in sickle cell trait. Acta Hematol 1974; 51:339-43.
10. Sears DA. The morbidity of sickle cell trait. A review of literature. Am J Med 1978; 64: 1021-36.
11. Roopnarinesingh S, Ramsewak S. Decreased birthweight and femur length in fetuses of patients with sickle cell trait. Obstet Gynecol 1986; 68:46-8.
12. Baill IC, Witter FR. Sick cell trait and its association with birthweight and urinary tract infections in pregnancy. Int J Gynecol Obstet 1990; 33:19-21.
13. Okonofua FE, Odutayo R, Onwudiegwu U. Maternal sickle cell trait is not a cause of low birth weight in Nigerian neonates. Int J Gynecol Obstetr 1990; 32:331-33.
14. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Health supervision for children with sickle cell diseases and their families. Pediatrics 1996; 98:467-72.
15. World Health Organization. Hereditary Diseases Programme. Guidelines for the control of haemoglobin disorders. Geneva; 1994. p.89.
16. Hennekens C, Buring JE. Epidemiology in Medicine. Boston: Little Brown and Company; 1987. p.383.
17. Abramson JH. Survey methods in community medicine. 4ª ed. Londres: Churchill Livingstone; 1990.p.339.
18. Pereira MG. Epidemiologia teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. p.583.
19. Silva LM, Araújo AS, Carvalho MG, Silva RS. Estudos de hemoglobinas humanas na população de Recife. Ciênc Cult 1984; 36:851.
20. Kirkwood BR Ed. Essential of medical statistics, London: Blackwell Science; 1995.p.234.
21. Tavares-Neto J, Naoum PC, Adorno J, Azevedo P, Brito F, Caldas M et al. Hemoglobinopatias no Distrito Federal-Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 1986; 19:13-19.
22. Vichinsky EP. Comprehensive care in sickle cell disease: it's impact on morbidity and mortality. Semin Hematol 1991; 28:220-26.
23. Gutiérrez MJ. Detección neonatal de falcémia. Implementación de un programa piloto en la República Dominicana. Arch Domin Pediatr 1992; 28:19-23.
24. Naoum PC. Hemoglobinopatias e Talassemias. São Paulo: Ed. Sarvier; 1997. 171p.
25. Serjeant BE, Forbes M, Williams LL, Serjeant GR. Screening cord bloods for detection of sickle cell disease in Jamaica. Clin Chem 1974; 20: 666-69.
26. Kramer MS, Rooks Y, Jonhston D, Pearson H. Accuracy of cord blood screening for sickle hemoglobinopathies - three to five years follow up. JAMA 1979; 241:485-486.
27. Ruiz MA, Guerra CC, Naoum PC. Detecção de hemoglobinas anormais em sangue de cordão de recém-nascidos na cidade de Santos, SP, através de eletroforese em gel de ágar amido. Bol Soc Bras Hematol Hemot 1986; 8:8-13.
28. Naghma, Rehan. Growth status of children with and without sickle cell trait. Clin Pediatr 1981; 20:705-8.
29. Kramer MS, Rooks Y, Pearson HA. Growth and development in children with sickle cell trait: a prospective study of matched pairs. N Engl J Med 1978; 299:686-89.
30. Foster K, Forbes M, Hayes R, Serjeant GR. Cord blood screening for sickle hemoglobin: evidence against a female preponderance of Hb S. J Pediatr 1981; 98:79-81.
31. Kramer MS, Rooks Y, Pearson HA. Cord blood screening for sickle hemoglobinopathies: evidence for a female preponderance of Hb S. J Pediatr 1978; 93:998-1004.

## Endereço para correspondência:

Dra. Flavia M.G.C. Bandeira  
Fundação HEMOPE - Rua Joaquim Nabuco, 171 - Graças  
Recife - PE - CEP 52011-000  
Fone: (081)416.4600 - Fax: (081) 421.6946  
E-mail: brunband@elogica.com.br