

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**TRIAGEM NEONATAL DE HEMOGLOBINOPATIAS NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL NO  
PERÍODO DE 2004 A 2014**

Carolina dos Santos Cardoso

Porto Alegre, novembro de 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**TRIAGEM NEONATAL DE HEMOGLOBINOPATIAS NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL NO  
PERÍODO DE 2004 A 2014**

Trabalho apresentado na Disciplina de  
Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia da Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul.

Carolina dos Santos Cardoso

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Simone Martins de Castro

Orientadora

Juliana Longo Macedo

Co-orientadora

Porto Alegre, novembro de 2015.

Este artigo foi elaborado segundo as normas da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (Anexo I) na qualidade de “Artigo Original”. A versão em língua inglesa será elaborada após as correções e sugestões da banca revisora.

## **Triagem neonatal de hemoglobinopatias no estado do Rio Grande do Sul no período de 2004 a 2014**

Carolina dos Santos Cardoso<sup>1</sup>, Juliana Longo Macedo<sup>2</sup>, Simone Martins de Castro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup> Laboratório do Serviço de Referência em Triagem Neonatal RS – HMIPV – PMPA, Porto Alegre, RS, Brasil

### **Autor correspondente:**

Prof<sup>a</sup> Dra. Simone Martins de Castro

Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Avenida Ipiranga, 2752, sala 304B, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP 90.610-000

E-mail: simonecastro13@gmail.com

## **Resumo**

**Introdução:** As hemoglobinopatias são as doenças genéticas mais comuns em todo o mundo e representam um problema de saúde pública onde sua prevalência é alta, além de significativa morbidade.

**Objetivo:** Estabelecer a prevalência de hemoglobinopatias em recém-nascidos triados pelo Serviço de Referência do estado do Rio Grande do Sul no período de 2004 a 2014.

**Materiais e Métodos:** Foi realizada uma análise retrospectiva onde foram analisados dados de 1.165.818 recém-nascidos (RN) triados pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal do estado do RS- HMIPV/PMPA, no período de 2004 a 2014. Amostras de sangue seco em papel filtro foram analisadas anteriormente através dos métodos de Cromatografia Líquida de Alta Pressão e Focalização Isoelétrica.

**Resultados:** O percentual de cobertura médio foi de 75,9%, na rede pública do RS e destes 17.562 (1,51%) RN apresentaram padrão hemoglobínico alterado. Entre as hemoglobinas alteradas, a mais prevalente foi a Hb S totalizando (14.385) ou (81,9%). Os diferentes perfis encontrados foram a anemia falciforme (95 Hb FS) e as síndromes falciformes (14.220 Hb FAS, 49 Hb FSA, 19 Hb FSC, 1 Hb FSD e 1 Hb FSV). Também foram encontrados 2.258 casos de Hb FAC, 455 Hb FAD, 436 FAV, 18 Hb FAH, 5 Hb FCA, 2 Hb FC, 2 Hb FVA e 1 Hb FCD. A distribuição dos doentes falciformes mostra maior concentração na região Metropolitana de Porto Alegre, seguida da região Sudeste.

**Conclusão:** O grande número de heterozigotos encontrados evidencia a necessidade de programas preventivos, como o aconselhamento genético e investigação de membros da família. O diagnóstico correto das hemoglobinas variantes previne a aplicação de terapias e procedimentos equivocados e, juntamente com sua notificação, é essencial para o planejamento de políticas públicas em saúde. A variabilidade de perfis hemoglobínicos identificados nesta amostra reflete a heterogeneidade da população do sul do país.

**Palavras-chave:** hemoglobinopatias, triagem neonatal, anemia falciforme, papel filtro, RS

## Introdução

As hemoglobinopatias são definidas como desordens hereditárias que alteram a codificação das cadeias globínicas alfa ( $\alpha$ ) e beta ( $\beta$ ) da molécula de hemoglobina. São caracterizadas pela redução da síntese de uma ou mais cadeias globínicas, denominadas talassemias, ou pela síntese de uma cadeia globínica estruturalmente anormal. Tem padrão de herança autossômico recessivo<sup>1</sup> e são as desordens hereditárias mais prevalentes nos seres humanos<sup>2</sup>. Atualmente já foram descritas mais de mil hemoglobinas variantes, destacando-se a hemoglobina S(Hb S) e C(Hb C), que são as mais frequentes<sup>3</sup>.

A hemoglobina S ocorre por uma mutação de ponto na posição 6 do gene da globina  $\beta$ , onde há troca do ácido glutâmico por uma valina. Essa variante precipita e polimeriza, modificando o formato da hemácia, que adquire formato de foice, e com isso aumenta a viscosidade sanguínea. As hemácias falciformes são sequestradas pelo baço, o que acarreta uma anemia hemolítica crônica. As manifestações clínicas são observadas apenas em algumas síndromes falciformes, entre elas os indivíduos homozigotos (Hb SS), denominado anemia falciforme. Os indivíduos heterozigotos (Hb AS) são chamados de portadores de traço falciforme e, geralmente, não apresentam sintomas, exceto quando há diminuição da pressão parcial de oxigênio<sup>3</sup>. O diagnóstico de heterozigotos é importante para o aconselhamento genético.

A hemoglobina C é gerada por uma mutação de ponto na posição 6 do gene da globina  $\beta$ , onde há troca do ácido glutâmico por uma lisina. Apenas os indivíduos homozigotos (Hb CC) demonstram sintomas, que são ocasionados pela capacidade de induzir a desidratação do eritrócito e de formar cristais intracelulares. Isso gera uma anemia hemolítica que varia de leve a moderada<sup>3</sup>.

O tratamento consiste no uso profilático de penicilina, aplicação de vacina antipneumococo e outros cuidados intensivos que aumentam significativamente a qualidade de vida e sobrevivência dos indivíduos portadores das hemoglobinopatias<sup>4</sup>.

A população brasileira caracteriza-se por sua vasta heterogeneidade genética, ocasionada pelos diversos grupos raciais formadores e pelos diferentes graus de miscigenação nas regiões do país<sup>5</sup>. Um grande estudo da distribuição de hemoglobinopatias realizado no Brasil mostrou que 3,08% dos indivíduos analisados possuíam padrões hemoglobínicos alterados e destes 2,49% eram variantes estruturais<sup>6</sup>. Estudos efetuados na Bahia indicam que a frequência de Hb AS oscila entre 9,8% na população geral<sup>7</sup> e 15,4% nos afrodescendentes<sup>8</sup>. A Tabela 1 apresenta diferentes estudos realizados no Brasil.

No ano de 2001, reconhecendo sua relevância na saúde pública do país, o Ministério da Saúde incluiu a análise de hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), através da Portaria 822/01<sup>9</sup>. O diagnóstico e tratamento precoces aumentam a sobrevivência dos afetados e melhoram a sua qualidade de vida. Além disso, o aconselhamento genético, em um contexto educativo, pode contribuir para reduzir a incidência destas alterações<sup>3</sup>.

O diagnóstico é feito na triagem neonatal (TN), conhecido pelo nome popular de “Teste do Pezinho”<sup>10</sup>. O PNTN tem como objetivo detectar, confirmar, diagnosticar, acompanhar e tratar os casos suspeitos numa fase assintomática.

No Rio Grande do Sul (RS), o Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), está localizado no Hospital Materno Infantil Presidente Vargas - Prefeitura Municipal de Porto Alegre (HMIPV-PMPA). O SRTN é composto pelas unidades que coletam os testes, pelo laboratório de triagem, serviço de busca ativa e ambulatório com equipe multiprofissional. O SRTN recebe amostras de todo o estado do RS.

Este estudo tem por objetivo avaliar a prevalência dos padrões hemoglobínicos triados pela SRTN em diferentes regiões do estado do RS. Este dado torna-se de extrema relevância para, em concordância com o já realizado em outros estados, determinar a prevalência de indivíduos portadores em homozigose e heterozigose de hemoglobinas variantes em nossa população, e assim, tomar as condutas clínicas e de aconselhamento familiar pertinentes, auxiliando o planejamento de políticas públicas em saúde.

Tabela 1 - Estudos das doenças falciformes e heterozigose para hemoglobinas variantes em recém-nascidos em diferentes regiões do Brasil.

| População                      | N         | Doença Falciforme<br>N (prevalência)   | Heterozigose<br>N - % (prevalência)                                    | Referência         |
|--------------------------------|-----------|--|--|--------------------|
| Rio Grande do Sul<br>(Sul)     | 1.165.818 | Hb FS: 95<br>(1:12.272)  | Hb FAS: 14.220 (1:82)<br>Hb FAC: 2258 (1:516)<br>Hb FAD: 455 (1:2.562) | Presente<br>Estudo |
| Santa Catarina<br>(Sul)        | 378.337   | Hb FS + FSC: 24<br>(1:15.764)<br>(Hb FS: 16Hb FSC: 8)<br>Hb S (1:14.446)                 |  | (11)               |
| Paraná<br>(Sul)                | 548.810   | Hb SS: 12 (1:45.734)<br>Hb S/tal $\beta$ : 15<br>(1:36.587)                              | Hb AS: 8.321 - 1,52%<br>(1:66)   | (12)               |
| São Paulo<br>(Sudeste)         | 1.565.439 | Hb SS: 393 (1:3.983)<br>Hb SC: 251 (1:6.236)<br>Hb S/tal $\beta$ : 52<br>(1:30.104)      | Hb AS: 38.922 – 2,49%<br>(1:40)<br>Hb AC: 12.271 - 0,78%<br>(1:126)    | (13)               |
| Campinas<br>(Sudeste)          | 281.884   | Hb SS: 29(0,01%)<br>(1:9720)<br>Hb SC: 26 (0,009%)<br>(1:10.842)<br>Hb S/ $\beta$ tal: 4 | Hb AS: 5197 (1,98%)<br>Hb AC: 1615 (0,57%)                             | (14)               |
| Rio de Janeiro<br>(Sudeste)    | 541.248   | FSC + FSA + FC + SS:<br>410 (1:1.320)  | Traço Hb S: 24.409 (1:<br>22)  | (15)               |
| Salvador – Bahia<br>(Nordeste) | 167.897   | Anemia Falciforme<br>257 (1:650)   |  | (16)               |



## **Materiais e Métodos**

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo transversal, por meio de análise do banco de dados do SRTN de todos os RN, de 2004 a 2014, atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no estado do RS. O número total de nascidos vivos no Estado foi obtido por pesquisa no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc)<sup>17</sup>. Foram analisados os resultados dos padrões hemoglobínicos de todos os RN, de janeiro de 2004 a dezembro de 2014, que foram submetidos à TN. Os métodos utilizados foram Cromatografia Líquida de Alta Pressão (HPLC; *Bio-Rad Variant Hemoglobin Testing System-Sickle Cell Short Program*) e/ou Focalização Isoelétrica (FIE; *Perkin Elmer*). Quando o padrão hemoglobínico se mostrou alterado, os pais do bebê foram convocados para complementação do resultado. Os padrões foram classificados em: Hb FA (normal), Hb FAS, Hb FAC, Hb FAD, Hb FAV, Hb FS, Hb FSC, Hb FSD, Hb FSA, Hb FCD, Hb FAH, Hb FCA, Hb FC, Hb FSV e Hb FVA.

Os dados foram agrupados conforme a divisão regional do Estado do RS, estabelecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): região noroeste rio-grandense, região nordeste rio-grandense, região metropolitana de Porto Alegre, região sudeste rio-grandense, região centro-oriental rio-grandense, região centro-ocidental rio-grandense e região sudoeste rio-grandense (Figura 1). Foram obtidos o número total de exames triados, número total de nascidos vivos e o total de exames com resultado alterado, durante o período de estudo, e estratificados por ano, por município, por região e relacionados com a população. Foram utilizadas as estimativas populacionais da Fundação de Economia e Estatística do Rio Grande do Sul (FEE-RS)<sup>18</sup>, visto que o último censo populacional feito pelo IBGE foi do ano de 2010. Os dados obtidos foram organizados em um banco de dados do Microsoft Office Excel® 2007 e a análise foi realizada através do programa SPSS 20.0.

O presente estudo foi delineado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul (HMIPV-POA) (CAAE: 48575715.2.0000.5329).

## **Resultados**

De janeiro de 2004 a dezembro de 2014, 1.165.818 amostras de sangue seco de RN, foram triadas pelo SRTN-RS. A Tabela 2 apresenta o número de nascidos vivos, a taxa de cobertura da TN e o número de testes alterados para hemoglobinas variantes para o período em estudo. O percentual de cobertura médio foi de 75,9%, na rede pública do RS e destes 17.562 (1,51%) RN apresentaram padrão hemoglobínico alterado.

Tabela 2 - Taxa de cobertura e porcentagem de hemoglobinas alteradas por ano, nos recém-nascidos. RS, Brasil, período 2004 a 2014.

| Ano          | Nascidos Vivos   | Bebês Triados<br>Nº | Bebês Triados<br>(%) | Hb Alterada<br>Nº | Hb Alterada<br>(%) |
|--------------|------------------|---------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| 2004         | 152 820          | 115 823             | 75,79                | 1 660             | 1,43               |
| 2005         | 146 995          | 116 809             | 79,46                | 1 669             | 1,43               |
| 2006         | 141 299          | 107 033             | 75,75                | 1 641             | 1,53               |
| 2007         | 133 333          | 100 502             | 75,38                | 1 431             | 1,42               |
| 2008         | 135 137          | 107 010             | 79,19                | 1 554             | 1,45               |
| 2009         | 133 570          | 100 771             | 75,44                | 1 576             | 1,56               |
| 2010         | 133 143          | 100 578             | 75,54                | 1 517             | 1,51               |
| 2011         | 137 605          | 103 734             | 75,38                | 1 581             | 1,52               |
| 2012         | 138 786          | 102 487             | 73,84                | 1 642             | 1,60               |
| 2013         | 140 776          | 104 834             | 74,47                | 1 710             | 1,63               |
| 2014         | 143 005          | 106 237             | 74,29                | 1 581             | 1,49               |
| <b>Total</b> | <b>1.536.469</b> | <b>1.165.818</b>    | <b>75,88</b>         | <b>17.562</b>     | <b>1,51</b>        |

Fontes: SINASC E VEGA TRIAGEM; Hb=hemoglobina

Entre as hemoglobinas alteradas, a mais prevalente foi a Hb S, totalizando (14.385) ou (81,9%). Os diferentes perfis encontrados foram a anemia falciforme (95 Hb FS) e as síndromes falciformes (14.220 Hb FAS, 49 Hb FSA, 19 Hb FSC, 1 Hb FSD e 1 Hb FSV). Também foram encontrados 2.258 casos de Hb FAC, 455 Hb FAD, 436 FAV (variantes raras não identificadas), 18 Hb FAH, 5 Hb FCA, 2 Hb FC, 2 Hb FVA e 1 Hb FCD (Tabela 3).

Tabela 3 – Prevalência dos perfis hemoglobínicos alterados dos neonatos, RS, Brasil, período 2004 a 2014.

| Hemoglobinas Neonatos | Nº Absoluto de Hb Alterada | %          |
|-----------------------|----------------------------|------------|
| FAS                   | 14.220                     | 81,0       |
| FAC                   | 2.258                      | 12,9       |
| FAD                   | 455                        | 2,6        |
| FAV                   | 436                        | 2,5        |
| FS                    | 95                         | 0,5        |
| FSA                   | 49                         | 0,3        |
| FSC                   | 19                         | 0,1        |
| FAH                   | 18                         | 0,1        |
| FCA                   | 5                          | 0,0        |
| FC                    | 2                          | 0,0        |
| FVA                   | 2                          | 0,0        |
| FSD                   | 1                          | 0,0        |
| FCD                   | 1                          | 0,0        |
| FSV                   | 1                          | 0,0        |
| <b>Total</b>          | <b>17.562</b>              | <b>100</b> |

Fonte: VEGA TRIAGEM

A análise da distribuição das hemoglobinas alteradas nas diferentes regiões do estado do RS demonstra que a maior porcentagem, em relação à população, se encontra na região Sudoeste (0,20%), seguida das regiões Metropolitana e Sudeste (0,19%) (Tabela 4).

Tabela 4 - Prevalência das hemoglobinas alteradas por Região do RS, 2004 a 2014.

| Mesorregião RS   | Nº Absoluto de Hb Alterada | População Estimada em 2014 | % Na População | % Do Total   |
|------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|--------------|
| Sudoeste         | 1501                       | 733 486                    | 0,20           | 8,5          |
| Metropolitana    | 9684                       | 5 026 827                  | 0,19           | 55,1         |
| Sudeste          | 1817                       | 947 285                    | 0,19           | 10,3         |
| Centro-oriental  | 1034                       | 816 805                    | 0,13           | 5,9          |
| Centro-ocidental | 717                        | 551 765                    | 0,13           | 4,1          |
| Noroeste         | 1787                       | 2 006 066                  | 0,09           | 10,2         |
| Nordeste         | 1022                       | 1 125 040                  | 0,09           | 5,8          |
| <b>Total</b>     | <b>17.562</b>              | <b>11.207.274</b>          | <b>0,16</b>    | <b>100,0</b> |

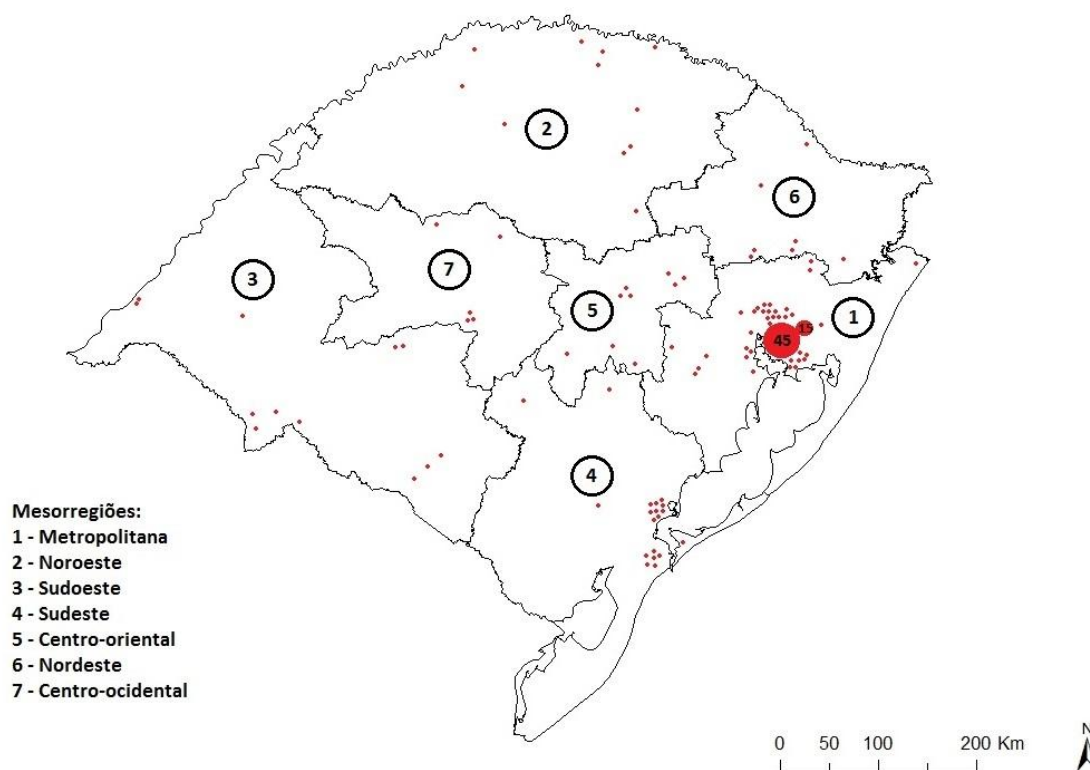
Fontes: VEGA TRIAGEM E FEE-RS

A Tabela 5 e a Figura 1 mostram a distribuição dos doentes triados nas diferentes regiões do estado do RS, onde a maior prevalência de hemoglobinopatias foi encontrada na região metropolitana, que concentra 57,1% dos doentes diagnosticados. Na figura cada ponto representa um doente dos perfis FS, FSC ou FSA.

**Tabela 5 - Distribuição dos diferentes casos diagnosticados com hemoglobinopatias nas regiões do RS, 2004 – 2014.**

| Mesorregião RS          | População<br>Estimada | FS        | FSC       | FSA       | FSD + FCD + FC +<br>FSV + FCA + FVA | Total      | %<br>Total |
|-------------------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-------------------------------------|------------|------------|
| <b>Metropolitana</b>    | 5 026 827             | 54        | 14        | 29        | 3                                   | 100        | 57,1       |
| <b>Sudeste</b>          | 947 285               | 14        | 1         | 5         | 2                                   | 22         | 12,6       |
| <b>Sudoeste</b>         | 733 486               | 5         | 2         | 6         | 3                                   | 16         | 9,1        |
| <b>Noroeste</b>         | 2 006 066             | 9         | 1         | 2         | 2                                   | 14         | 8,0        |
| <b>Centro-oriental</b>  | 816 805               | 7         | 0         | 2         | 1                                   | 10         | 5,7        |
| <b>Nordeste</b>         | 1 125 040             | 1         | 1         | 5         | 1                                   | 8          | 4,6        |
| <b>Centro-ocidental</b> | 551 765               | 5         | 0         | 0         | 0                                   | 5          | 2,9        |
| <b>Total</b>            | <b>11.207.274</b>     | <b>95</b> | <b>19</b> | <b>49</b> | <b>12</b>                           | <b>175</b> | <b>100</b> |

Fonte: VEGA TRIAGEM E FEE-RS



**Figura 1 - Distribuição das Síndromes Falciformes (FS/FSC/FSA) nas mesorregiões do Estado do RS, 2004 - 2014.**

As cidades com maior prevalência de traço falciforme (Hb FAS), em relação à sua população, são Alvorada e Viamão, onde Alvorada tem a frequência de 1:348 e Viamão 1:472. Na tabela 6 estão listadas as vinte cidades do RS com maior prevalência de traço falciforme, quando comparadas com sua população.

**Tabela 6- Prevalência de traço falciforme (Hb FAS) nos vinte municípios com maior frequência no RS, separadas por região e comparadas com sua população estimada em 2014.**

| <b>Município do RS</b>       | <b>Região do Estado</b> | <b>Nº absoluto de Hb FAS</b> | <b>População Estimada do Município em 2014</b> | <b>Frequência</b> | <b>% Hb FAS frente a sua população</b> |
|------------------------------|-------------------------|------------------------------|--|-------------------|--|
| <b>Alvorada</b>              | Metropolitana           | 607                          | 211.097  | 1:348             | 0,29                                   |
| <b>Viamão</b>                | Metropolitana           | 534                          | 252.189  | 1:472             | 0,21                                   |
| <b>Bagé</b>                  | Sudoeste                | 260                          | 122.737  | 1:472             | 0,21                                   |
| <b>Porto Alegre</b>          | Metropolitana           | 3002                         | 1.480.967                                      | 1:493             | 0,20                                   |
| <b>Uruguaiana</b>            | Sudoeste                | 245                          | 128.197  | 1:523             | 0,19                                   |
| <b>Santana do Livramento</b> | Sudoeste                | 159                          | 83.115   | 1:523             | 0,19                                   |
| <b>Pelotas</b>               | Sudeste                 | 623                          | 342.876  | 1:550             | 0,18                                   |
| <b>Canoas</b>                | Metropolitana           | 619                          | 349.023  | 1:564             | 0,18                                   |
| <b>Rio Grande</b>            | Sudeste                 | 372                          | 211.410  | 1:568             | 0,18                                   |
| <b>Alegrete</b>              | Sudoeste                | 131                          | 77.157   | 1:589             | 0,17                                   |
| <b>Guaíba</b>                | Metropolitana           | 163                          | 100.586  | 1:617             | 0,16                                   |
| <b>Gravataí</b>              | Metropolitana           | 369                          | 272.948  | 1:740             | 0,13                                   |
| <b>Santa Maria</b>           | Centro-ocidental        | 366                          | 275.777  | 1:753             | 0,13                                   |
| <b>São Leopoldo</b>          | Metropolitana           | 289                          | 225.236  | 1:779             | 0,13                                   |
| <b>Cachoeirinha</b>          | Metropolitana           | 161                          | 127.943  | 1:795             | 0,13                                   |
| <b>Novo Hamburgo</b>         | Metropolitana           | 293                          | 244.090  | 1:833             | 0,12                                   |
| <b>Santa Cruz do Sul</b>     | Centro-oriental         | 146                          | 127.516  | 1:873             | 0,11                                   |
| <b>Sapucaia do Sul</b>       | Metropolitana           | 159                          | 140.265  | 1:882             | 0,11                                   |
| <b>Passo Fundo</b>           | Noroeste                | 196                          | 196.587  | 1:1.003           | 0,10                                   |
| <b>Caxias do Sul</b>         | Nordeste                | 218                          | 473.955  | 1:2.174           | 0,05                                   |

Fonte: VEGA TRIAGEM E FEE-RS

De acordo com o fluxo do Serviço de Referência, toda a vez que o RN apresenta padrão hemoglobínico alterado os pais são convidados a comparecer na unidade de saúde e podem determinar seus perfis hemoglobínicos. Do total de pais convocados, 11.424 pais e 13.190 mães compareceram e tiveram seus perfis determinados pelo laboratório. No estudo familiar foram detectados 246 casos (1,4%) de casais ambos heterozigotos, ou seja, casais com 25% de risco para gerar uma prole afetada. Em 12.271 (69,9%) casais não foram considerados de risco e 5.045 (28,7%), mãe e/ou pai não compareceram para confirmação diagnóstica.

## Discussão

Hemoglobinopatias são reconhecidas como uma das patologias genéticas mais comuns mundialmente. Entre elas a doença falciforme e a  $\beta$  talassemia tem maior impacto na morbidade e mortalidade, afetando milhões de indivíduos no mundo<sup>19</sup>. Devido a essa grande prevalência, os programas de TN com teste de hemoglobina tem se multiplicado por todo o mundo, em virtude dos benefícios do diagnóstico e profilaxia precoce que podem reduzir a morbidade e mortalidade nos primeiros cinco anos de vida dos doentes falciformes<sup>20</sup>. Ademais, o diagnóstico precoce proporciona a identificação de casais de risco, por meio do teste dos pais, aos quais deverá ser dado aconselhamento genético que esclarecerá sobre uma futura gestação. Conhecimento sobre as eventuais complicações, uso profilático de penicilina, administração da vacina antipneumococo e outros cuidados, incluindo o uso de hidróxiureia<sup>21</sup>, aumentam significativamente a sobrevida e melhoram a qualidade de vida<sup>22</sup>. Essa conduta reduz as sequelas e ameniza as complicações, como as crises dolorosas e sequestros esplênicos, resultando numa vida melhor.

Um dos principais objetivos do PNTN é garantir que 100% dos nascidos vivos do país tenham acesso aos testes<sup>9</sup>, entretanto o presente estudo mostrou uma taxa de cobertura anual média de 75,88%, muito semelhante aos 77% encontrados em estudo anterior no estado<sup>23</sup>. Comparando com dados dos outros estados da região Sul, o percentual fica abaixo do encontrado em Santa Catarina (90%)<sup>11</sup> e no Paraná (100%)<sup>12</sup>. Somando os exames realizados em laboratórios de rede privada no estado, acredita-se que haja uma cobertura de 99% dos RNs, porém não há dados concretos quanto ao número e resultados da rede privada, o que dificulta o conhecimento da real abrangência do PNTN no estado.

Entre os diferentes perfis hemoglobínicos, possíveis de detecção pelos métodos de triagem em papel filtro disponíveis no mercado, apenas os genes Hb S, Hb C e  $\beta$  talassemia representam problema de saúde pública no Brasil<sup>24</sup>. A anemia falciforme é a mais prevalente e a que tem uma expressão clínica mais significativa, acarretando consequências sociais e financeiras prejudiciais para seus portadores e para o país<sup>25</sup>.

No Brasil ocorreram muitos fluxos migratórios ao longo dos séculos. Quando o país foi descoberto era habitado por Ameríndios, depois chegaram os Portugueses, e entre os séculos XVI e XIX, ingressaram os Africanos, que foram trazidos como escravos. Entre os séculos XIX e XX chegaram os Alemães, Italianos e Espanhóis<sup>26</sup>, além de outros grupos étnicos em menores proporções. Esta segunda onda de imigração ocorreu principalmente no estado de São Paulo e na região Sul do Brasil<sup>27</sup>, portanto a similaridade entre os resultados encontrados em Campinas (São Paulo)<sup>13</sup> e no Rio Grande do Sul, com menores frequências de Hb S e Hb C, não são um

achado inesperado. A proporção das raças varia conforme a região do país, por exemplo, o percentual do componente africano é menor no sul (11%), enquanto os maiores valores são encontrados no nordeste e sudeste (18-20%)<sup>28</sup>. A diversidade desses grupos raciais formadores, juntamente com a miscigenação, está intimamente relacionada com a grande heterogeneidade genética da população brasileira, que se diversifica nas diferentes regiões do país<sup>29</sup>. Em concordância a essa diversidade, nossos resultados para síndromes falciformes (1:10.226 ou 0,0098%) se aproximam do estado de Santa Catarina (1:15.764)<sup>11</sup> de população de composição étnica semelhante e diferem quando comparados com outras regiões do país em que há maior imigração africana, como Sudeste e Nordeste, que apresentam 1:1.320 no Rio de Janeiro<sup>15</sup> e 1:650 na Bahia<sup>16</sup>.

Em relação aos heterozigotos (Hb FAS, FAC, FAD e FAV), portadores silenciosos ou indivíduos traço, identificamos a prevalência em 1,49% (1:67) do total de RN triados, representando 98,90% de todos os resultados com perfil hemoglobínico anormal. A detecção dos indivíduos portadores tem grande importância para programas de aconselhamento genético, além da possibilidade de identificação dos casais de risco. No entanto, muitos dos casais convocados (28,7%) não compareceram para o teste. A detecção de casais de risco tem oportunizado programas de aconselhamento genético, podendo auxiliar as políticas de saúde dos municípios do RS.

No total de perfis hemoglobínicos alterados na rede pública do estado do RS, que totalizaram 1,5% dos RN triados, predominou amplamente o perfil Hb FAS ou traço falciforme, seguido de Hb FAC e Hb FAD. A distribuição das alterações se deu de forma desigual entre as diversas mesorregiões, com menor prevalência nas regiões Noroeste e Nordeste. As duas regiões tiveram prevalências de 0,09% na população, que se justifica pela sua composição étnica e maior colonização alemã e italiana, respectivamente. As maiores porcentagens se encontram nas regiões Sudoeste (0,20%), Sudeste e Metropolitana (0,19%), onde houve a maior concentração da população negra, em decorrência de predomínio do trabalho escravo durante o período colonial<sup>30</sup>.

A distribuição dos doentes falciformes mostra maior concentração na região Metropolitana de Porto Alegre, seguida da região Sudeste. No estado, as cidades com maior prevalência de falciforme são Alvorada (0,29%) e Viamão (0,21%), ambas localizadas na região Metropolitana e ambas localidades onde antigamente haviam quilombos. Entretanto, é importante ressaltar que mesmo dentro de uma mesma mesorregião, podemos encontrar grandes disparidades na prevalência das hemoglobinopatias. Como exemplo, podemos citar a cidade de Novo Hamburgo, que também faz parte da região Metropolitana, mas tem uma menor prevalência (0,12%) devido à sua colonização alemã.

No presente estudo, além da Hb S, Hb C e Hb D, encontramos 439 RN heterozigotos para variantes hemoglobínicas raras (FAV, FVA e FSV). A maioria dessas hemoglobinas não produz efeitos clínicos significativos, nem alterações hematológicas, sendo assintomáticas. Porém, algumas das hemoglobinas variantes podem ocasionar patologias, motivo pelo qual devem ser identificadas por laboratórios especializados. Sendo assim, a TN constitui-se em uma grande oportunidade da detecção dessas hemoglobinas, além das tradicionalmente identificadas nos métodos convencionais<sup>4</sup>.

## **Conclusão**

O programa de triagem neonatal une tecnologia, informação e conhecimento visando o diagnóstico precoce das síndromes falciformes e a inserção dos portadores em programas de prevenção e tratamento. O grande número de heterozigotos encontrados evidencia a necessidade de programas preventivos, como o aconselhamento genético e investigação de membros da família. O diagnóstico correto das hemoglobinas variantes previne a aplicação de terapias e procedimentos equivocados e, juntamente com sua notificação, é essencial para o planejamento de políticas públicas em saúde. A variabilidade de perfis hemoglobínicos identificados nesta amostra reflete a heterogeneidade da população do sul do país.

## **Conflito de Interesse**

Os autores declaram nenhum potencial conflito de interesse.



## Referências:

1. Zago MA. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu; 2004.
2. Weatherall DJ, Williams TN, Allen SJ, O'Donnell A. The population genetics and dynamics of the thalasseмии. **Hematol Oncol Clin North Am**. 2010;24(6):1021-31. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075278>>
3. 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. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16832542> >
4. Ministério da Saúde; Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2002. Disponível em: < <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf> >
5. Viana-Baracioli LMS, Bonini-Domingos CR, Pagliusi RA, Naoum PC. Prevenção de hemoglobinopatias a partir do estudo em gestantes. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2001;23(1):31-9. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842001000100005&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842001000100005&script=sci_arttext) >
6. Naoum PC, Alvares FF, Bonini-Domingos CR, Ferrari F, Moreira HW, Sampaio ZA. Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. **Rev Bras Pat Clin**. 1987; 23: 68-79.
7. Azevêdo ES, Alves AF, Da Silva MC, Souza MG, Muniz Dias Lima AM, Azevedo WC. Distribution of abnormal hemoglobins and glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in 1200 school children of Bahia, Brazil. **Am J Phys Anthropol**. 1980;53(4):509-12. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7468787> >
8. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rêgo M, Reis MG, et al. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. **Cad Saude Publica**. 2005;21(1):292-8. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2005000100032&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2005000100032&script=sci_arttext) >

9. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN. Diário Oficial da União. 2001. Disponível em: < [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822\\_06\\_06\\_2001.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html) >
10. Ministério da Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 2004;2.
11. Nunes AK, Wachholz RG, Rover MR, Souza LC. [Prevalence of disorders detected by newborn screening in Santa Catarina]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**. 2013;57(5):360-7. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302013000500005&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302013000500005&script=sci_arttext) >
12. Watanabe AM, Pianovski MA, Zanis Neto J, Lichtvan LC, Chautard-Freire-Maia EA, Domingos MT, et al. [Prevalence of hemoglobin S in the State of Paraná, Brazil, based on neonatal screening]. **Cad Saude Publica**. 2008;24(5):993-1000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18461228> >
13. Hadachi S, Iskandar M. Triagem neonatal de hemoglobinopatias – Serviço de referência em triagem neonatal (SRTN) Apae São Paulo – Abstract. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2009; 31(4):54
14. Brandelise S, Pinheiro V, Gabetta CS, Hambleton I, Serjeant B, Serjeant G. Newborn screening for sickle cell disease in Brazil: the Campinas experience. **Clin Lab Haematol**. 2004;26(1):15-9. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14738432> >
15. Botler J, Camacho LA, Cruz MM. Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian newborn screening program. **Cad Saude Publica**. 2012;28(9):1623-31. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033178> >
16. Almeida A, Godinho TM, Teles MS, Rehem APP, Jalil HM, Fukuda TG. Avaliação do programa de triagem neonatal na Bahia no ano de 2003. **Rev Bras Saúde Matern Infant**. 2006; 85-91. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v6n1/a10v6n1> >

17. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC. Disponível em: < <http://www.datasus.saude.gov.br> > . Acesso em: 17 Set, 2015.
18. Fundação de Economia e Estatística do Rio Grande do Sul. Estimativa Populacional 2014. Disponível em: < <http://www.fee.rs.gov.br/indicadores/populacao/estimativas-populacionais/> > Acesso em: 19 Out, 2015
19. da Fonseca SF, Amorim T, Purificação A, Gonçalves M, Boa-Sorte N. Hemoglobin A2 values in sickle cell disease patients quantified by high performance liquid chromatography and the influence of alpha thalassemia. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2015;37(5):296-301. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26408362> >
20. Grosse R, Lukacs Z, Cobos PN, Oyen F, Ehmen C, Muntau B, et al. The Prevalence of Sickle Cell Disease and Its Implication for Newborn Screening in Germany (Hamburg Metropolitan Area). **Pediatr Blood Cancer**. 2015. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26275168> >
21. Field JJ, Nathan DG. Advances in sickle cell therapies in the hydroxyurea era. **Mol Med**. 2014;20 (1):37-42. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25549232> >
22. Odame I. Perspective: we need a global solution. **Nature**. 2014;515(7526):10. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25390135> >
23. Lervolino LG, Baldin PE, Picado SM, Calil KB, Viel AA, Campos LA. Prevalence of sickle cell disease and sickle cell trait in national neonatal screening studies. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2011;33(1):49-54. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842011000100015](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842011000100015) >
24. Ramalho AS, Magna LA, Paiva-E-Silva RB. A portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. **Cad Saúde Pública**. 2003; 1195-9. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/csp/v19n4/16867.pdf> >
25. Santos-Silva MC. The importance of the hemoglobinopathy detection in National Neonatal Sreening Programs. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2005;14(1); 43-7. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842005000100011](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842005000100011) >

26. Salzano FM, Bortolini MC. The evolution and genetics of Latin American populations. Cambridge: **Cambridge University Press**. 2002. Disponível em: < <http://catdir.loc.gov/catdir/samples/cam031/2001025508.pdf> >
27. Salzano FM, Freire-Maia N. Problems in human biology. A study of Brazilian populations. Detroit, USA: **Wayne State University Press**. 1970. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1706735/pdf/ajhg00369-0095b.pdf> >
28. Wagner SC, de Castro SM, Gonzalez TP, Santin AP, Zaleski CF, Azevedo LA, et al. Neonatal screening for hemoglobinopathies: results of a public health system in South Brazil. **Genet Test Mol Biomarkers**. 2010;14(4):565-9. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20722469> >
29. Orlando GM, Naoum PC, Siqueira FAM, & Bonini-Domingos CR. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2000;22(2). Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842000000200007](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842000000200007) >
30. Cesar G. História do Rio Grande do Sul: Período Colonial. Porto Alegre: Editora Globo; 1970.

## Anexo 1

### Normas da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (RBHH)

Information for authors/ Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia/ Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy

The Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, ISSN 1516 8484, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Associazione Italo-Brasiliana di Ematologia and Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so.

The responsibility for opinions expressed in articles is solely of the authors.

Manuscripts should not be submitted simultaneously to more than one journal. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Reproduction, in full or partial, translated into other languages requires prior permission of the editors.

The journal publishes the following sessions: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors. All manuscripts must be submitted in English.

#### PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

##### General information

For any manuscript to be evaluated, it must be accompanied by the following documentation:

- Conflict of interest: Situations that may improperly influence the development or the conclusions of the work such as participation in drug- or equipment-producing companies cited or used in the work, as well as competitors of these companies should be mentioned. Financial assistance, payments received for consultancies, relationships related to employment, etc. are also considered sources of conflict.
- Approval of the study by a Research Ethics Committee recognized by the National Research Ethics Committee (CONEP);
- Articles that deal with clinical research involving human beings must include a statement in the Methods Section that all study participants signed an informed consent form. Authors should also confirm that the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration as revised in 2008;
- For works involving animal experimentation, the authors should confirm in the Methods Section that the study followed the rules contained in the Ethical Code for Animal Experimentation of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [WHO Chronicle 1985; 39 (2): 51-6] and the principles of the Brazilian College of Animal experimentation - COBEA ([www.cobea.org.br](http://www.cobea.org.br)). Authors must complete the Declaration - Statement of Human and Animal Rights.

All randomized controlled trials and clinical trials submitted for publication must be registered in a clinical trials database. This is a guideline of the International Clinical Trial Registry Platform (ICTPR) of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The instructions for the registry are available at <http://www.icmje.org/clintrialup.htm> and registration can be attained in the Clinical Trials Database of the National Library of Medicine available at <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

#### Technical requirements

1. Article identification: a) A concise however informative title; b) Complete names of authors without abbreviations and their institutions; c) Department and official name of the institution(s) to which the work should be attributed; d) Name, full address including telephone and e-mail of corresponding author; e) financial support (if any).

2. Abstract and keywords: Abstract in English of not more than 250 words. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. Specify up to five keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine available at: <http://www.sgponline.com.br/rbhh/sgp/naveg/mesh.asp>. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary.

3. Manuscript content: a) Original Article: Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references; b) Special Article: With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance; c) Review Articles: narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references; d) Update in the Specialty: on a theme, method, treatment, etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles; e) Case Report: should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references; f) Letters to the Editor: a maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations; g) Images in Clinical Hematology: Maximum 100 words, two images, three authors and three references; h) Scientific comments: will only be accepted by invitation of the editors.

4. Acknowledgements: Should be addressed to collaborators who deserve recognition, but whose participation does not justify their inclusion as an author such as technical assistants, as well as financial support received.

5. References: References should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al. Examples of references: Printed documents

- Journals: Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.

- Books: Chalmers J. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd Editorial Offices; 1997. 249 p.
- Book chapters: F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Céligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. Non-Hodgkin's Lymphomas. Paris: Éditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
- Annals: Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak N. Prevalência de testes sorológicos relacionados à hepatite B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: 19º Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 26º Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. Anais. p.103.
- Theses: Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p.

#### Electronic documents

- Articles in Periodicals: Almeida ID, Coitinho AS, Juckowsky CA, Schmalfluss T, Balsan AM, Röhsig LM. Controle de esterilidade de produtos de células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet] 2010 [cited 2010 Jun 10]; 32(1):23-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop03010.pdf>
- Books: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. [Internet]. Boston: Butterworths; 1990. [cited 2010 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm>
- Illustrations and photos: Must have a resolution of at least 1000 dpi. Color figures should be in CMYK and will be published in color only if essential and must be in TIFF, JPEG or CDR format. Do not send the figures within the text.
- Tables: should be numbered consecutively using Arabic numerals and cited in the text in numerical order. If the table requires special symbols, it should be sent as a high resolution image (1000 dpi) in TIFF or JPG format.

#### SUBMISSION

The submission of the manuscript must be via the website of the Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, (Journal of Hematology and Hemotherapy) [www.rbhh.org](http://www.rbhh.org). A copyright transfer form (available on the website) must be completed and signed by all authors and sent to the editorial office e-mail [brazilbloodjournal@yahoo.com.br](mailto:brazilbloodjournal@yahoo.com.br).

When a manuscript is accepted for publication, the author(s) will be requested to complete a conflict of interest form which must be sent to the editorial office.

It is the responsibility of authors to obtain written permission to reproduce any previously published data included in the manuscript.

The editors can publish papers that do not exactly follow the instructions after careful evaluation always taking into account the interests of the readership.

Correspondence address:

Fernando Ferreira Costa/ Editor in Chief/ Rua Carlos Chagas, 480/ Campinas, SP, Brazil/

CEP: 13083-970