

## **\_Prevalência ao nascimento da drepanocitose nos distritos de Lisboa e Setúbal: resultados preliminares do estudo-piloto de rastreio a 24.130 recém-nascidos**

*Birth prevalence of sickle cell disease in Lisbon and Setúbal districts: preliminary results of the screening study of 24,130 newborns in Portugal*

Diogo Rodrigues, Ana Marcão, Lurdes Lopes, Laura Vilarinho

[laura.vilarinho@insa.min-saude.pt](mailto:laura.vilarinho@insa.min-saude.pt)

Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto, Portugal

### **\_Resumo**

As hemoglobinopatias são as doenças hereditárias mais frequentes a nível mundial e que resultam de mutações que afetam os genes responsáveis pela síntese das cadeias de globina da hemoglobina. Trata-se de uma patologia cada vez mais disseminada à escala global, e consequentemente, é cada vez maior a importância do rastreio neonatal da drepanocitose para a diminuição da morbilidade e mortalidade através de adoção de medidas preventivas o mais precocemente possível. Em maio de 2021 iniciou-se, em Portugal, o estudo-piloto do rastreio neonatal da drepanocitose nos distritos de Lisboa e Setúbal. Num total de 24.130 recém-nascidos rastreados nestes distritos, identificaram-se 27 casos positivos e 626 portadores de variantes anormais de hemoglobina, dos quais 537 eram portadores de hemoglobina S. A partir de fevereiro de 2022, este estudo-piloto foi alargado a nível nacional, passando a abranger todos os recém-nascidos em Portugal.

### **\_Abstract**

*The haemoglobinopathies are the most common genetic disorders worldwide and result from mutations in the genes responsible for the synthesis of the globin chains of hemoglobin. It is an increasingly widespread pathology on a global scale, and consequently, the neonatal screening for sickle cell disease is very importante to reduce morbidity and mortality through the implementation of preventive measures as early as possible. In May 2021, the pilot study of neonatal screening for sickle cell disease start in Lisbon and Setúbal districts. In a total of 24130 newborns screened in these districts, we found 27 positive cases and 626 carriers of abnormal hemoglobin variants, of which 537 are hemoglobin S carriers. In February 2022, this pilot study was extended to all newborns in Portugal.*

### **\_Introdução**

Os eritrócitos são células complexas, anucleadas, com ciclo médio de vida de 120 dias. Um dos componentes básicos que garante a sua integridade é a hemoglobina (Hb), que é também responsável pelo transporte de oxigénio até aos tecidos. As hemoglobinas são moléculas tetraméricas constituídas por um par de cadeias polipeptídicas do tipo alfa- $\alpha$  com 141 aminoácidos e um par do tipo não alfa (beta- $\beta$ , gamma- $\gamma$  ou delta- $\delta$ ), com 146 aminoácidos (1).

Num adulto, normalmente temos hemoglobina A ( $\alpha_2\beta_2$  – cerca de 97%), hemoglobina A2 ( $\alpha_2\delta_2$  – inferior a 3,5%) e podemos ainda encontrar de forma residual hemoglobina fetal (F) ( $\alpha_2\gamma_2$  – inferior a 1%). No entanto, no caso dos recém-nascidos estas proporções são diferentes e normalmente apresentam cerca de 90% de hemoglobina F e o restante percentual de hemoglobina A. Após o nascimento verifica-se um acentuar de produção de hemoglobina A e um decréscimo exponencial de hemoglobina F, sendo que entre os 6 a 9 meses de idade podemos ter valores a rondar os 5% de hemoglobina F (1,2).

As hemoglobinopatias são as doenças hereditárias mais frequentes a nível mundial, têm uma transmissão autossómica recessiva e resultam de mutações que afetam os genes responsáveis pela síntese das cadeias de globina da hemoglobina (3,4). Podem ser classificadas em quantitativas (talassémias), se resultam da diminuição ou ausência de síntese de uma ou mais cadeias de globina, ou em qualitativas, se apresentam variantes estruturais como é o caso da Hemoglobina S, característica da drepanocitose ou Anemia de Células Falciformes (2,3).



### *Rastreio neonatal da drepanocitose*

A drepanocitose é uma doença monogénica, mas clinicamente heterogénea. As manifestações clínicas são dependentes de fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Historicamente, foi em 1910 que J. Herrick realiza a primeira descrição clínica da doença (4). Em 1949, L. Pauling revela que se trata de uma doença genética e em 1954 A. C. Allison refere que os portadores de drepanocitose apresentam resistência à malária.

Atualmente, temos conhecimento que a variante estrutural de hemoglobina que desencadeia a drepanocitose, resulta de uma mutação no gene *HBB* (c.20 A>T), que origina a substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da  $\beta$ -globina (Glu6Val,  $\beta$ S) e origina eritrócitos em forma de “foice”. A hemoglobina S acaba por precipitar em ambiente de hipoxia e liga-se à membrana dos eritrócitos conferindo-lhes uma condição de maior rigidez e com menor resistência à hemólise. A forma mais comum e mais grave de drepanocitose está associada à forma homocigótica (HbSS), mas existem outras formas associadas à heterocigotia para a hemoglobina S e para outras hemoglobinas, nomeadamente HbSC, HbSD e HbS/ $\beta$  talassémia (1,4).

Apesar de ser uma doença característica de zonas de risco como África, América Latina, subcontinente indiano e bacia do Mediterrâneo, com os atuais fluxos migratórios passou a ser um problema de saúde pública na Europa (2,4-6).

Em Portugal, a forma mais frequente é a HbSS, que apresenta um quadro clínico de anemia e hemólises crónicas, com agudizações como por exemplo, crises vasoclusivas e/ou anemia aguda bem como um aumento da suscetibilidade a infeções sistémicas. O quadro inaugural da doença pode ser fatal, como consequência de acidente vascular cerebral, sequestro esplénico ou sépsis (7,8).

Apesar da elevada morbidade e mortalidade antes dos cinco anos, associadas a esta condição, a qualidade e esperança média de vida tem revelado melhorias significativas devido, à administração profilática de penicilina oral, à vacinação antipneumocócica e à educação dos pais relativamente às complicações associadas à patologia (4,9).

A prevenção de alterações neurológicas e a terapia atempada com hidroxiureia (hidroxicarbamida) também tem contribuído para melhorar o prognóstico que lhe está associado (4). Assim sendo, o rastreio neonatal da drepanocitose desempenha um papel importante para a diminuição da morbidade e mortalidade através de adoção de medidas preventivas (4,7,8) o mais precocemente possível.

### *Estudo-piloto do rastreio da drepanocitose no Programa Nacional de Rastreio Neonatal*

Em março de 2021, e após o parecer favorável da Comissão de Ética do Hospital Fernando da Fonseca (Amadora-Sintra), deu-se início ao rastreio da drepanocitose nos recém-nascidos deste Hospital. Esta colaboração foi baseada no historial do Hospital Fernando da Fonseca tendo em conta o elevado número de pessoas com raízes do continente africano a residir na área de influência deste Hospital.

O estudo-piloto para o rastreio neonatal da drepanocitose teve o parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) e em maio de 2021, a Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética do Departamento de Genética Humana do INSA iniciou o referido estudo, numa primeira fase nos distritos de Lisboa e Setúbal, para posteriormente ser alargado a nível nacional. Pretende-se estudar 100 000 recém-nascidos no espaço temporal de 1 a 2 anos e os principais objetivos deste estudo são: 1) determinar a prevalência ao nascimento da drepanocitose em Portugal; 2) avaliar a estratégia para integrar o rastreio da drepanocitose no painel das doenças sistematicamente rastreadas do Programa Nacional de Rastreio Neonatal, com a metodologia adequada, testada e adaptada à realidade portuguesa.

O rastreio neonatal de uma patologia exige a existência no Serviço Nacional de Saúde de Centros de Tratamento com consulta especializada, neste caso de Hematologia-Pediátrica. Assim, foram selecionados quatro Centros de Tratamento que cumpriam essa exigência: o Hospital Fernando Fonseca, o Hospital Santa Maria (Centro



Hospitalar Lisboa-Norte), o Hospital Dona Estefânia (Centro Hospitalar Lisboa-Central) e o Hospital Garcia da Orta.

Outro aspeto tido em consideração foi a criação de um folheto informativo para os pais (figura 1) que é fornecido nas consultas de vigilância da gravidez ou na altura

do nascimento do bebé, onde consta a apresentação do estudo-piloto do rastreio da drepanocitose, informação sobre a doença e também os contactos, tanto da unidade laboratorial que executa o estudo-piloto, como da própria Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias, que apoia a realização deste estudo.

Figura 1: Folheto informativo sobre o rastreio neonatal da drepanocitose para os pais, realizado pela Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo do INSA, em colaboração com a Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias.

**RASTREIO NEONATAL DA DOENÇA FALCIFORME (DREPANOCITOSE)**

**Sobre a Doença Falciforme (Drepanocitose)**

A Drepanocitose é uma doença genética que causa anemia severa, oclusão de pequenos vasos sanguíneos e lesões em vários órgãos. Os doentes têm episódios frequentes de dores violentas e um risco elevado de infeções, sequestro esplénico e AVC. O diagnóstico é muitas vezes tardio, com grave prejuízo para a criança. Um acompanhamento clínico precoce e rigoroso permite reduzir, consideravelmente, a frequência dos episódios dolorosos e outras complicações, proporcionando ao doente uma melhor qualidade de vida. Este teste permite rastrear com grande sensibilidade os recém-nascidos em risco de desenvolver a doença, mas testes posteriores de confirmação, que poderão incluir estudos moleculares, são sempre necessários. Estas são as razões pelas quais o Programa Nacional de Rastreio Neonatal vos propõe a inclusão do vosso filho no Rastreio da Doença Falciforme (Drepanocitose).

**Queridos pais,**

O Programa Nacional de Rastreio Neonatal realiza, desde 1979, testes de rastreio de algumas doenças graves em todos os recém-nascidos, o chamado "teste do pezinho". Estes testes permitem identificar as crianças que sofrem destas doenças e que devem ser tratadas o mais precocemente possível. O Programa Nacional de Rastreio Neonatal iniciou o estudo piloto do rastreio da Drepanocitose.

O objetivo é que as crianças identificadas com a Drepanocitose possam ser acompanhadas nos Serviços de Saúde desde o seu nascimento, de modo a evitar, tanto quanto possível, as complicações desta doença.

**PROGRAMA NACIONAL DE RASTREIO NEONATAL**

**Perguntas Frequentes**

**Ainda tenho dúvidas. Onde posso encontrar mais informação sobre a doença?**

A Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias (APPDH), fornece apoio e excelente informação dirigida a todos os interessados.

**Não quero participar no rastreio da Doença Falciforme (Drepanocitose). Posso realizar os restantes testes de rastreio?**

Sim. O rastreio neonatal, assim como qualquer dos testes que dele fazem parte, é inteiramente voluntário. Se deseja ficar de fora do rastreio da Doença Falciforme (Drepanocitose) informe o profissional de saúde responsável pela colheita, que tem obrigação de anotar o seu pedido na respectiva ficha. A recusa em participar no rastreio não prejudica os seus direitos, nem o acompanhamento do seu filho pelos serviços de saúde.

**Mais Questões?**

Esta brochura não substitui as informações que podem e devem ser prestadas pelo vosso médico e outros profissionais de saúde. Podem também contactar, para esse efeito:

- O Programa Nacional de Rastreio Neonatal, utilizando o formulário de contacto do site [www.insa.pt](http://www.insa.pt) ou [www.diagnosticoprecoce.pt](http://www.diagnosticoprecoce.pt)
- O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, (INSA), na morada: Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética Rua Alexandre Herculano, nº 321 4000-055 Porto Tel. 223401157 / 68
- A Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias (APPDH), na morada: Av. de Professor Ruy Luís Gomes nº11 R/Ch-Dto 2810-274 Almada Tel. 967690577 | 964455227 Email. [sede.appdh@gmail.com](mailto:sede.appdh@gmail.com) [www.appdh.org.pt](http://www.appdh.org.pt)



## \_Objetivo

Com este trabalho pretende-se apresentar os resultados preliminares do estudo-piloto para o rastreio da drepanocitose nos distritos de Lisboa e Setúbal, e a prevalência ao nascimento desta doença nesta área geográfica.

## \_Material e métodos

A partir das amostras de sangue seco em cartão de Guthrie, cuja finalidade era a realização do rastreio neonatal das doenças incluídas no painel de doenças rastreadas, foram estudados 24.130 recém-nascidos nos distritos de Lisboa e Setúbal, no espaço temporal de 9 meses (maio 2021 a janeiro 2022), onde se estimava que houvesse uma maior incidência da patologia.

Optou-se pela eletroforese capilar – *Sebia Capillarys® neonat fast automated system* – por se tratar de uma metodologia validada internacionalmente para a realização deste rastreio. Trata-se de um método que permite identificar hemoglobina S, bem como outras formas de hemoglobinas associadas a síndromes drepanocíticas graves e que, de acordo com as recomendações internacionais, deverão também ser identificadas no rastreio neonatal. São exemplos concretos as hemoglobinas C e D, prevalentes em populações do norte de África e da região mediterrânica, com estreitas relações com a população portuguesa.

Esta técnica já era utilizada na Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo do INSA desde 2014, com bons resultados, no âmbito da prestação de serviços que o INSA está a disponibilizar a vários países africanos. Atualmente, com o lançamento do *Capillarys 3 DBS* que tal como o seu antecessor é um instrumento que efetua a eletroforese de forma totalmente automatizada, a partir de sangue seco colhido em cartão de Guthrie, mas que agora permite a análise de amostras em microplacas e utiliza 12 capilares para realizar múltiplas separações eletroforéticas em simultâneo, com elevado rendimento (>70 amostras/hora) e com capacidade para processamento autónomo até 768 amostras.

## \_Resultados

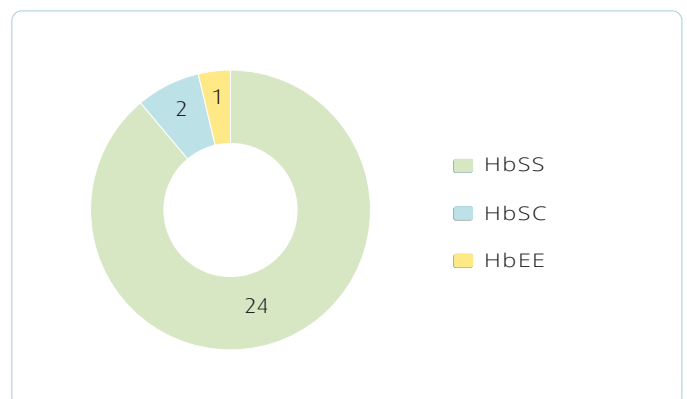
Durante os 9 meses deste estudo-piloto, foram rastreados 24.130 recém-nascidos nos distritos de Lisboa e Setúbal. Foram diagnosticados e reportados 27 casos positivos (1/894) com alterações de hemoglobina, dos quais: 24 casos homocigóticos HbSS, 2 casos heterocigóticos HbSC e 1 caso homocigótico HbEE ([gráfico1](#)).

Todos os casos positivos do rastreio foram devidamente reportados a um dos quatro Centros de Tratamento definidos para avaliação clínica, confirmação do resultado do rastreio e acompanhamento do doente em causa ([tabela 1](#)).

Sob ponto de vista epidemiológico, foram detetados 626 portadores de hemoglobinas alteradas, com presença de hemoglobina A, dos quais: 537 casos apresentaram perfis de HbAS, 43 de HbAC, 23 de HbAE e 23 de HbAD/G/K, mas não reportados.

Nos casos em que se obteve um perfil de hemoglobinas alterado como consequência de transfusão de sangue realizada antes da colheita para o rastreio neonatal, os pais foram notificados para efetuar nova colheita 4 meses após a data da última transfusão de sangue.

**Gráfico 1:** Distribuição dos 27 casos positivos do estudo-piloto do rastreio da drepanocitose reportados para Centro de Tratamento (maio 2021 a janeiro 2022).





**Tabela 1:** Síntese informativa dos casos positivos do estudo-piloto do rastreio da drepanocitose, com alteração do perfil de hemoglobinas.

N.º Casos	Data de nascimento	Idade Gestacional (semanas)	Peso (g)	Género	Fenótipo	Centro de tratamento
27	17/01/2022	39	3055	F	FS	Hospital Garcia de Orta
26	04/01/2022	38	2900	F	FS	Hospital Dona Estefânia
25	01/01/2022	41	3390	F	FS	Hospital Santa Maria
24	26/12/2021	41	3300	M	FS	Hospital Santa Maria
23	30/12/2021	40	3280	M	FS	Hospital Garcia de Orta
22	16/12/2021	39	2990	M	FS	Hospital Dona Estefânia
21	15/12/2021	39	2896	M	FS	Hospital Garcia de Orta
20	14/12/2021	39	2900	F	FS	Hospital Garcia de Orta
19	24/11/2021	39	4585	F	FE	Hospital Santa Maria
18	15/11/2021	38	?	M	FS	Hospital Santa Maria
17	16/11/2021	39	2570	M	FS	Hospital Fernando da Fonseca
16	09/11/2021	39	3705	M	FS	Hospital Santa Maria
15	28/10/2021	40	2950	M	FS	Hospital Santa Maria
14	26/09/2021	39	3320	M	FS	Hospital Santa Maria
13	25/09/2021	40	2910	M	FS	Hospital Fernando da Fonseca
12	19/09/2021	41	?	F	FSC	Hospital Santa Maria
11	16/09/2021	39	3985	M	FS	Hospital Dona Estefânia
10	11/09/2021	39	3525	M	FS	Hospital Garcia de Orta
9	24/08/2021	37	3210	M	FS	Hospital Fernando da Fonseca
8	18/08/2021	38	2920	F	FS	Hospital Fernando da Fonseca
7	23/07/2021	41	3260	M	FS	Hospital Fernando da Fonseca
6	02/06/2021	32	1445	M	FS	Hospital Santa Maria
5	02/06/2021	39	?	M	FS	Hospital Garcia de Orta
4	12/05/2021	39	3275	F	FSC	Hospital Santa Maria
3	28/04/2021	40	4670	M	FS	Hospital Santa Maria
2	27/04/2021	39	3560	F	FS	Hospital Fernando da Fonseca
1	21/04/2021	37	3645	M	FS	Hospital Fernando da Fonseca



## **Discussão**

A incidência da drepanocitose na Europa tem sofrido alterações devido aos movimentos populacionais provenientes de regiões onde a doença é muito frequente. Esta doença tornou-se um problema de saúde pública e um desafio para os sistemas de saúde europeus. Inglaterra foi o primeiro país europeu a introduzir o rastreio neonatal da drepanocitose à escala nacional e posteriormente, foi alargado ao Reino Unido. Malta, Espanha e Países Baixos também já incluíram o rastreio neonatal da drepanocitose no seu painel de doenças rastreadas a nível nacional (5,6).

Por outro lado, e tendo em consideração a concentração de imigrantes, têm-se verificado a inclusão da drepanocitose como rastreio regional em mais alguns países europeus. Na Bélgica, o rastreio é realizado apenas nas regiões de Bruxelas e Liège, na Alemanha é realizado nas regiões de Berlim, Hamburgo e sudoeste da Alemanha. Em Itália, é realizado o rastreio universal na região de Padova-Monza, enquanto que em Novara, Ferrara e Modena o rastreio é realizado, mas de forma direcionada. Isto também se verifica na Irlanda e em França, onde o rastreio neonatal da drepanocitose é realizado a nível nacional de forma direcionada, e voluntariamente no caso irlandês (5,6).

Também em Portugal, o fluxo migratório fez com que o peso da doença tenha vindo a aumentar, e além dos imigrantes provenientes de África e América Latina, também o sudoeste asiático tem contribuído para o aumento de imigrantes em Portugal e consequentemente para a disseminação de hemoglobinopatias como é o caso da drepanocitose.

Como consequência da implementação do estudo-piloto nos distritos de Lisboa e Setúbal, 27 recém-nascidos foram identificados e precocemente diagnosticados, e estão a ser devidamente acompanhados por médicos especialistas de Hematologia nos respetivos Centros de Tratamento. Desses 27 doentes, 7 foram encaminhados para o Hospital Fernando da Fonseca, 11 para o Hospital Santa Maria, 3 para o Hospital Dona Estefânia e 6 para Hospital Garcia da Orta (tabela 1). Foi possível identificar 626 casos, não reportados, de hemoglobinas alteradas, dos quais 537 casos eram portadores de hemoglobina S.

De acordo com os resultados obtidos, verificamos que a prevalência da drepanocitose nos distritos de Lisboa e Setúbal é bastante elevada. Foram diagnosticados 26 casos de drepanocitose (24 casos – HbSS e 2 casos – HbSC) num universo de 24.130 recém-nascidos, ou seja, uma prevalência de 1 doente por cada 928 nascimentos.

Estes números são facilmente justificados pelo facto de estarmos perante uma população que ao longo dos anos tem estado sujeita a um aumento de imigrantes e consequentemente tem originado grandes comunidades nos distritos de Lisboa e Setúbal em que os cruzamentos são muito comuns dentro dessas comunidades e como tal a probabilidade de surgirem casos positivos de drepanocitose também seja superior nessas mesmas comunidades.

## **Conclusão**

A Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética iniciou em 2021 o estudo-piloto do rastreio neonatal da drepanocitose nos distritos de Lisboa e Setúbal e os dados preliminares deste estudo demonstram uma grande prevalência ao nascimento desta doença (1/928 RN), após o estudo de 24.130 recém-nascidos (RN)

Em fevereiro de 2022, o estudo-piloto foi expandido a todos os RN com nascença em território nacional, para assim se determinar qual a prevalência da doença em Portugal.

O principal objetivo do rastreio neonatal da drepanocitose é reduzir a morbidade e mortalidade associada à doença, proporcionando às crianças com a patologia uma melhor qualidade e esperança média de vida.

## **Agradecimentos:**

À Dra. Anabela Serrão do Hospital Santa Maria (CH Lisboa-Norte), à Dra. Paula Kjollerström do Hospital Dona Estefânia (CH Lisboa-Central), à Dra. Cristina Trindade e à Dra. Teresa Faria, do Hospital Fernando da Fonseca e ainda à Dra. Sofia Fraga e ao Dr. João Franco do Hospital Garcia da Orta, pela colaboração desde o início do estudo-piloto.

Um agradecimento muito especial à Dra. Cristina Trindade do Hospital Fernando da Fonseca e à Doutora Celeste Bento (Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias), pelas suas colaborações e contributos ao longo de todo o processo de implementação do estudo-piloto do rastreio neonatal da drepanocitose em Portugal.



### Referências bibliográficas:

- (1) Martínez E, Conde J. Drepanocitosis. IN: Sanjurjo P, Baldellou A (eds). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditárias. 2.ª ed. Madrid: Ergón, 2006, pp. 845-59.
- (2) Teixeira AT, Garcia C, Ferreira T, et al. Rastreio Neonatal de Hemoglobinopatias: a experiência de um Hospital de Nível II na Área Metropolitana de Lisboa. *Acta Pediatr Port.* 2018;49(3):228-34. <https://ojs.pjp.spp.pt/article/view/11781/11055>
- (3) Miranda A, Costa S, Seuanes F, et al. Estudo Bioquímico de portadores de hemoglobinopatias. *Boletim Epidemiológico Observações.* 2013;2(6):16-18. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/1745>
- (4) Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010 Dec 11;376(9757):2018-31. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61029-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61029-x)
- (5) Lobitz S, Telfer P, Cela E, et al.; with the endorsement of EuroBloodNet, the European Reference Network in Rare Haematological Diseases. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol.* 2018 Nov;183(4):648-660. <https://doi.org/10.1111/bjh.15600>
- (6) Daniel Y, Elion J, Allaf B, et al. Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Europe. *Int J Neonatal Screen.* 2019 Feb 12;5(1):15. <https://doi.org/10.3390/ijns5010015>
- (7) Costa SN, Madeira S, Sobral MA, et al. Hemoglobinopatias em Portugal e a intervenção do médico de família. *Rev Port Med Geral Fam.* 2016;32(6):416-24. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v32i6.11963>
- (8) Sánchez JM, Magdaleno MS, Prieto AG, et al. Cribado neonatal de drepanocitosis en Castilla y León: Estudio descriptivo. *Bol Pediatr.* 2021;61:160-65. [https://sccalp.org/uploads/bulletin\\_article/pdf\\_version/1637/BolPediatr2021\\_61\\_160-165.pdf](https://sccalp.org/uploads/bulletin_article/pdf_version/1637/BolPediatr2021_61_160-165.pdf)
- (9) Peres MJ, Carreiro MH, Machado MC, et al. Rastreio neonatal de hemoglobinopatias numa população residente em Portugal. *Acta Med Port.* 1996;9:135-39. <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/2569/1982>