

ASPECTOS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS DE PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME, NO RECÔNCAVO BAIANO

Ester Costa Lima¹; Darciele Carvalho dos Santos²; Juciara Karla de Souza Lima³; Marcia Marques dos Santos⁴; Wellington Silva⁵.

^{1,2,3,4,5}Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF

^{1,2,3,4,5}Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Biológicas – PPGCSB

ester.lima19@hotmail.com¹; eleniaene@hotmail.com²; jucy_karla@hotmail.com³; promarciamaques@hotmail.com⁴; profwellington@hotmail.com⁵.

RESUMO:

INTRODUÇÃO: As doenças falciformes representam um conjunto de alterações hematológicas no homem resultantes de uma mutação pontual no gene da beta globina da molécula de hemoglobina na sexta posição das cadeias beta, ocasionando a substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina produzindo a hemoglobina S (HbS) ou pela lisina formando a HbC. Este estudo teve por objetivo analisar os aspectos hematológicos e bioquímicos dos pacientes portadores de doenças falciformes no Recôncavo Baiano.

METODOLOGIA: Trata-se de um estudo laboratorial, do tipo descritivo, exploratório, com abordagem quantitativa. A amostra foi composta por 30 (trinta) indivíduos de ambos os sexos portadores de doenças falciformes cadastrados nas Unidades Básicas de Saúde dos municípios de São Félix e Mangabeira/BA. Para isto foi elaborado um questionário contendo treze questões objetivas e coletado 05 (cinco) ml de sangue por via parenteral. Os dados obtidos na pesquisa foram analisados através do teste T para amostras independentes e os cálculos foram feitos no Statistical Package of Social Sciences (SPSS) versão 17.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: Ao fim do estudo percebeu-se que realmente existe diferença entre a gravidade da doença causada pelo genótipo HbSS e HbSC, principalmente quanto ao hematócrito, hemácia, hemoglobina e bilirrubina total. **CONCLUSÃO:** Portanto conclui-se que o genótipo HbSS é responsável pela maior severidade da doença.

Palavras- chave: Doença Falciforme. Alterações bioquímicas e hematológicas. Falcização.

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF), de acordo com Debora Diniz et al. (2009) é uma hemoglobinopatia resultante de uma mutação pontual no gene da globina beta da molécula de hemoglobina, ocasionando a substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina

produzindo a hemoglobina S (HbS) ou pela lisina formando a hemoglobina C (HbC). Com características físico-químicas modificadas, as moléculas da HbS e HbC podem sofrer polimerização, levando à deformação dos glóbulos vermelhos (falcização). Outra característica comum desta doença é a hemólise acelerada o que acaba por gerar anemia e icterícia.

De acordo com a ANVISA (2001), a denominação “anemia falciforme” é reservada para a forma da doença que ocorre na homozigose SS. Além disso, o gene da HbS pode combinar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como HbC, hemoglobina D (HbD), entre outros, gerando combinações que também são sintomáticas, denominadas, respectivamente, hemoglobinopatia SC, hemoblobinopatia SD. No conjunto, todas essas formas sintomáticas do gene da HbS, em homozigose ou em combinação, são conhecidas como doenças falciformes. Apesar das particularidades que as distinguem e de graus variados de gravidade, todas estas doenças têm um espectro epidemiológico, de manifestações clínicas e hematológicas semelhantes.

A heterozigose para Hb S de acordo com Borges-Osório e Robinson (2001), é definida como uma situação relativamente comum, mas clinicamente benigna em que o indivíduo apresenta na eletroforese as hemoglobinas A e S (traço falcêmico), estes são normais clinicamente, mas suas células adquirem a forma de foice *in vitro* ou em condições de baixa tensão de oxigênio. Os portadores do traço apresentam HbS em torno de 22 a 45% , tem tempo e vida normal, no entanto um casal onde ambos são traço, tem 25% de probabilidade para gerar filhos com anemia falciforme (AF).

De acordo com o Departamento de Bioquímica a HbS surgiu há milhares de anos na África, como uma maneira do organismo se proteger da malária. Os contingentes africanos, transportados como escravos para o Brasil a partir do século XVII foram responsáveis pela introdução do gene da hemoglobina S, o qual distribuiu-se heterogeneamente, sendo mais frequente em negros (nordeste).

Borges-Osório e Robinson (2001) expõem a falcização como um processo decorrente de uma mutação, a qual afeta a solubilidade e a cristalização da hemoglobina sob condições de hipóxia. Com um grau relativamente baixo de hipóxia, a Hb S polimeriza e esses cristais de hemoglobina anormal torcem a membrana da hemácia em forma característica de foice. Algumas células permanecem irreversivelmente falciformes, após episódios repetidos de hipóxia e reoxigenação, sendo destruídas prematuramente em crises hemolíticas. Podem ocorrer crises aplásticas, durante as quais há um agravamento da anemia, diminuindo a quantidade de eritroblastos e reticulócitos, o que eleva as taxas de morbimortalidade nos portadores dessa enfermidade.

O processo de falcização tem início na micro-circulação, após a troca gasosa, a hemoglobina direciona-se ao pulmão para

uma re-oxigenação. Devido à escassez de O₂ na hemoglobina, esta não consegue chegar aos pulmões em decorrência da lentificação do fluxo acarretando a finalização do afoiçamento ainda em território venoso. Contudo se houver uma lentificação do fluxo sanguíneo capilar, o afoiçamento ocorre na própria micro-circulatura, determinando os fenômenos vaso-oclusivos (ZAGO, 2007).

Como consequência do processo de falcização, ocorrem alterações nas células sanguíneas dos pacientes falciformes. Pode-se perceber uma diferença entre os portadores do genótipo SS e os SC, o que determina a gravidade da doença. Os pacientes com genótipos SC, visto os dados hematimétricos e bioquímicos, encontram-se mais próximos da normalidade, entretanto apresentam maior risco para complicações tromboembólicas, retinopatia e necrose papilar renal quando comparados com pacientes HbSS (BALLAS et al, 1982).

A taxa de complicações cerebrovasculares é maior entre indivíduos com genótipo HbSS comparado com os outros genótipos (Ohene-Frempong et al, 1998). Quanto à expectativa de vida, indivíduos HbSS têm em média vinte anos a menos do que os indivíduos HbSC (Platt et al, 1994). No Brasil, Alves (1996) observou que 78,6% dos óbitos devido à doença falciforme

ocorreram até os 29 anos e 37,5% concentraram-se nos menores de 09 anos.

De acordo com Wong et al. (1996), há uma alteração no hemograma dos pacientes portadores de doença falciforme, onde leucócitos, linfócitos e plaquetas geralmente estão aumentadas e a hemoglobina diminuída. Já Naoum (1996), apresenta as alterações bioquímicas decorrentes da DF, onde a bilirrubina indireta está elevada cerca de 05 mg/dL, ácido úrico sérico pode estar aumentado e a ferritina geralmente aumentada. Ao se tratar dos hematócritos percebe uma redução desses, enquanto as enzimas hepáticas (TGO, TGP e gama GT) são pouco alteradas (TRAINA; SAAD, 2007).

Em virtude de tais alterações, os pacientes com doença falciforme passam a apresentar diversos sinais e sintomas, alguns possuem um quadro mais severo e estão sujeitos a varias complicações e constantes internações. Tanto fatores hereditários como adquiridos contribuem para esta variabilidade clínica. Entre os fatores adquiridos, destaca-se o nível socioeconômico, com as consequentes variações nas qualidades de alimentação, de prevenção de infecções e de assistência médica (PERIN et al., 2000).

As manifestações clínicas mais comuns apresentadas pelos pacientes falcêmicos são: as crises dolorosas, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral e

disfunções renais e esplênicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O diagnóstico das doenças falciformes deve ser considerado, principalmente em pacientes afrodescendentes com achados clínicos sugestivos. Os testes realizados, para detecção da doença, geralmente são baseados na mistura da amostra sanguínea com um agente redutor que utiliza o oxigênio do meio, repercutindo na polimerização das moléculas de Hb levando ao afoiçamento das hemácias. Esses tipos de teste indicam a presença de HbS, contudo não fazem distinção entre AF, traço falciforme e heterozigotos compostos como a AF-talassemia α . Em virtude disso faz-se necessário a realização da eletroforese, que confirma a presença da doença e distingue os genótipos da hemoglobina. (PERIN et. al, 2000).

É importante lembrar que os testes para doenças falciformes devem ser repetidos após o sexto mês de vida, uma vez que até esse período a hemoglobina fetal é prevalente, impedindo que a hemoglobina S ou C se expressem, camuflando um possível diagnóstico de doença falciforme. (ANVISA, 2001). A HbF em alta concentração, inibe a polimerização da HbS e, conseqüentemente, reduz a frequência de crises vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda, as taxas de hospitalizações e de mortalidade dos

pacientes (FRANCHESCHI, CORROCHER, 2004).

As doenças falciformes são consideradas crônicas, ou seja, o tratamento é baseado na utilização de ácido fólico para prevenção de infarto da medula óssea e da hidroxiureia, pois esta além de aumentar a produção de hemoglobina fetal, reduz o número de leucócitos, necessidades transfusionais, e a interação dos leucócitos com o endotélio vascular (CONRAN, COSTA, 2009). No entanto no momento das crises busca-se o alívio dos sintomas, onde o mais prevalente é a dor. Os pacientes com doença falciforme necessitam de constantes orientações quanto à alimentação saudável, imunização, hidratação, higiene, a utilização de penicilina profilática para prevenir septicemia e outros cuidados básicos, a fim de evitar as crises algicas e o agravamento da doença (ANVISA, 2001).

Com base no exposto, o presente estudo tem como objetivo analisar os aspectos hematológicos e bioquímicos dos pacientes portadores de doenças falciformes no Recôncavo Baiano.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo laboratorial, do tipo descritivo, exploratório, com abordagem quantitativa. Os voluntários que participaram da coleta receberam orientações quanto à sua participação na pesquisa e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com a Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde, que fornece as diretrizes para a realização de pesquisas envolvendo seres humanos. Quando os voluntários eram menores de 18 anos, seus pais ou responsáveis assinaram o mesmo termo.

A amostra foi composta por 30 (trinta) indivíduos de ambos os sexos, portadores de doença falciforme, cadastrados nas Unidades Básicas de Saúde do município de São Félix e Mangabeira, localizadas no estado da Bahia.

Como instrumento de coleta de dados foi elaborado um questionário contendo 13 questões objetivas, e coletado amostras de 05 ml de sangue por via parenteral em tubo de ensaio com anticoagulante EDTA (0,03%) dos voluntários, para realização de exames hematológicos/bioquímicos no laboratório de análises clínicas ANÁLISE e para eletroforese no laboratório de genética da Faculdade Adventista da Bahia.

Os pacientes também foram submetidos a exames laboratoriais tais como: hemograma, leucograma e dosagens

bioquímicas (bilirrubina total e frações, ferritina, ureia, creatinina, ácido úrico, aspartato aminotransferase (TGO), alanina aminotransferase (TGP), gama-glutamyltransferase (gama GT)).

Para obtenção do hemolisado as hemácias foram lavadas três vezes em solução salina isotônica e lisadas em 1,5 volume de água e 0,4 volume de clorofórmio (CHCl_3) à temperatura ambiente por 15 minutos, após agitação vigorosa. O estroma foi removido por centrifugação a 2.500 rpm (rotações por minuto) por 30 minutos e a solução de hemoglobina obtida foi utilizada para as análises qualitativa e quantitativa.

A eletroforese do hemolisado foi realizada em fitas de acetato de celulose em tampão Tris – Borato – EDTA pH 8,9, por 50 minutos, a 220Volts de acordo com Weatherall & Clegg (1981). A hemoglobina A_2 foi quantificada após eletroforese de 10 μl do hemolisado em fitas de acetato de celulose em tampão Tris- Borato – EDTA pH 8.9. A banda correspondente a HbA_2 foi eluída em 3ml do tampão ou água destilada, enquanto as demais hemoglobinas presentes (HbS , HbA_1 , etc.) foram eluídas juntamente, em 15ml do tampão ou água. Após eluição, o valor das absorbâncias das duas frações foram aferidas a 415nm e calculada a percentagem correspondente à Hb A_2 , de acordo com a

seguinte fórmula: % de HbA₂ = (DO HbA₂ / HbS x 5 + HbA₂) x 100.

A HbF foi quantificada pelo método de desnaturação alcalina, baseado na sua maior resistência frente às outras hemoglobinas (cerca de um minuto). A técnica consiste na adição de 0,2 mL de hemolisado a 3,2 mL de solução de hidróxido de sódio (0,083 N). Após 01 minuto, foram acrescentados 6,8 mL de solução de sulfato de amônio saturada (S.A.S.) a 50% e, após incubação a 10 min a temperatura ambiente, o conteúdo foi filtrado em papel Watman - #42. O padrão é constituído de 0,1 mL do hemolisado e 5,0 mL de hidróxido de amônio (0,04 M), que após homogeneização, 0,05 mL desta solução foi transferido para 5,0 mL de hidróxido de amônio à mesma concentração. A percentagem de HbF foi calculada após a leitura espectrofotométrica em comprimento de onda 415nm, utilizando-se a fórmula: % HbF = DO do filtrado / DO do padrão (RAMALHO, 1986).

Os dados obtidos na pesquisa foram analisados através do teste T para amostras independentes e os cálculos foram feitos no SPSS versão 17.0.

RESULTADOS

Entre os pacientes com doença falciforme que foram analisados, 14

apresentaram o genótipo HbSS, 16 HbSC totalizando 30 pacientes. Dos portadores de HbSS 06 eram do sexo masculino e 08 do feminino, tendo como média de idade 7,2 anos. Já entre os portadores de HbSC 09 eram do sexo masculino e 07 do feminino e a média de idade era de 15,2 anos.

Os dados hematológicos e hematemétricos encontram-se na tabela 2, ao observá-la nota-se uma diferença significativa ao se relacionar os portadores de HbSS e HbSC quanto ao hematócrito ($p < 0,001$). O paciente normal possui o hematócrito de 36 - 47% sendo que os HbSS obtiveram resultado de 24,64% e HbSC 33,12%. Quanto ao número de hemácias por milhão o valor normal é em volta de 4 - 5,5, e os pacientes HbSS tiveram 3,1 na contagem das hemácias, e os HbSC 3,9 com uma significância de $p < 0,001$. A hemoglobina em pacientes normais varia de 11,5 - 16 g/dL e a dos portadores de HbSS foi de 7,5 enquanto a dos HbSC de 10,30 com a significância de $p < 0,001$. No entanto o VCM (80-97 fL), HCM (27-31,2 pg) e CHCM (31,8-37,4 g/dL), não tiveram uma diferença significativa ao se relacionar os pacientes HbSS com HbSC, mas comparando-se com os níveis normais o VCM em ambos mantiveram-se na normalidade e o HCM juntamente com o CHCM estavam discretamente reduzidos.

O número de plaquetas mantiveram-se nos níveis de normalidade em ambos os genótipos, esta assim como todo o leucograma não obtiveram diferença significativa. Os leucócitos de uma pessoa normal estão entre 4.000-10.200 K/ μ L sendo que os HbSC estavam dentro destes índices, já os HbSS estavam aumentados. Os segmentados normalmente variam de 30-75%, os basófilos de 0-2% e os monócitos de 0-10%, estes encontravam-se sem alterações nos genótipos HbSS e HbSC, no entanto os eosinófilos que em indivíduos normais são de 1-4% e os linfócitos de 15-35%, estavam aumentados em ambos os genótipos.

Tabela 1: Dados hematológicos e hematimétricos dos pacientes com doença falciforme.

	SS	SC	P
Hematócrito %	24,64 (\pm 5,1)	33,12 (\pm 3,76)	0,00 1
Hemácias milhões/μL	3,1 (\pm 0,76)	3,9 (\pm 0,48)	0,00 1
Hemoglobina g/dL	7,5 (\pm 1,58)	10,30 (\pm 1,54)	0,00 1
VCM fL	81,50 (\pm 10,14)	83,65 (\pm 4,95)	0,45
HCM pg	25,38 (\pm 4,52)	25,88 (\pm 2,55)	0,70
CHCM g/dL	31,06 (\pm 2,20)	30,84 (\pm 1,72)	0,76
Plaquetas K/μL	329,50 (\pm 194,50)	381,71 (\pm 153,42)	0,63
Leucócitos K/ μL	12042,86 (\pm 3694,43)	10139,38 (\pm 3101,18)	0,13
Bastonetes %	1,0 (\pm 0,47)	1,7 (\pm 1,57)	0,19
Segmentados %	48,36 (\pm 16,87)	53,06 (\pm 11,31)	0,37

Eosinófilos %	5,36 (\pm 3,83)	5,13 (\pm 5,34)	0,89
Basófilos %	0,25 (\pm 0,46)	0,0 (\pm 0,0)	0,17
Linfócitos %	41,64 (\pm 16,14)	36,19 (\pm 10,82)	0,28
Monócitos %	3,71 (\pm 3,17)	3,75 (\pm 3,04)	0,97

A tabela 3 apresenta as dosagens bioquímicas e das hemoglobinas variantes. O ácido úrico

em seus níveis normais varia de 1,5-6mg/dL, a ureia de 15-45mg/dL, o TGP até 32 U/L, GGT de 5-38 U/L, onde os genótipos SS e SC estão nos parâmetros normais e sem diferença significativa em ambos. A creatinina normalmente está entre 0,6-1,1 mg/dL sendo que os portadores de HbSS e HbSC possuem valores abaixo desses níveis, já o TGO (10-40 U/L) a ferritina (6-70 ng/mL) e a bilirrubina total (até 1,2 mg/dL), direta (até 0,4 mg/dL) e indireta (até 0,9mg/dL) nos HbSS estavam aumentados e a bilirrubina indireta no HbSC estava dentro da normalidade. Ao se relacionar a bilirrubina total nos portadores de HbSS e HbSC encontrou-se diferença significativa (p=0,02).

Tabela 2: Dosagens bioquímicas e hemoglobinas variantes dos pacientes com doença falciforme.

	SS	SC	P
Acido úrico	5,55 (\pm 1,14)	4,38 (\pm 1,12)	0,14
Ureia	16,0 (\pm 3,94)	20,34 (\pm 5,28)	0,16

Creatinina	0,42 (±0,13)	0,57 (±0,17)	0,09
TGO	58,20 (±29,11)	42,71 (±18,82)	0,28
TGP	20,60 (±3,21)	30,0 (±16,20)	0,23
GGT	18,0 (±2,0)	32,34 (±21,83)	0,23
Bilirrubina Total	2,47 (±1,23)	1,24 (±0,38)	0,02
Bilirrubina Direta	0,82 (±0,53)	0,44 (±0,18)	0,10
Bilirrubina Indireta	1,65 (±1,13)	0,79 (±0,26)	0,07
Ferritina	324 (±214,57)	207,42 (±141,23)	0,32
HbF%	4,71 (±6,24)	1,60 (±1,76)	0,06
HbS%	92,51 (±6,67)	53,31 (±7,94)	0,001
HbC%	—	48,21 (±11,07)	—
HbA2%	2,74 (±1,94)	—	—

DISCUSSÃO

A observação dos resultados hematológicos e bioquímicos confirma as diferenças entre as doenças falciformes. Nota-se uma redução mais acentuada nos níveis de hemoglobina dos portadores de HbSS quando comparados com os HbSC. A queda nos níveis de hemoglobina caracteriza uma insuficiência transitória da eritropoese. Além disso, a crise de sequestro esplênico é definida pela queda nos níveis basais de hemoglobina, hiperplasia compensatória da medula óssea e aumento rápido do baço. Essa

complicação ocorre em geral após os dois anos de idade, entretanto, pode ocorrer mesmo em adultos portadores de esplenomegalia (PASQUINI et al, 2005).

O hematócrito avalia o percentual do sangue que é ocupado pelas hemácias que normalmente está em torno de 45%, com a doença falciforme há uma redução dos valores da hemoglobina e do hematócrito, associada ao aumento do número de reticulócitos e à diminuição da vida média dos eritrócitos (ANVISA, 2001). Um glóbulo vermelho normal, dura em média 120 dias, enquanto um glóbulo falciforme dura em torno de 15-20 dias. A anemia para essas pessoas não é a complicação mais grave em razão dos mecanismos compensatórios internos (AAFESP, 2007).

Os exames laboratoriais indicam que os índices hematimétricos em doentes falciformes encontram-se geralmente nos parâmetros normais, caracterizando-se com células normocíticas e normocrômicas, apesar da evidente aniso-poiquilocitose com presença de células falciformes (NAOUM e NAOUM, 2004). Além disso, há um aumento da Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) devido à desidratação celular decorrente de repetidos episódios de falcização e desfalcização, onde as células falciformes tendem a perder K⁺ e água (ANVISA, 2001). O estudo em questão

obteve resultados que vão de encontro a esses dados da literatura, onde o VCM manteve-se normal, o HCM e o CHCM reduzidos em ambos os genótipos, provavelmente devido ao tamanho da amostra (Tabela 1).

Na doença falciforme as plaquetas podem estar discretamente elevadas e ocorre uma leucocitose moderada (12.000 a 17.000/mm³), frequentemente apresentando desvio à esquerda com bastonetes (NAOUM e NAOUM, 2004). Os neutrófilos parecem ser as células mais importantes que participam do processo de vaso-oclusão, já que estas são as células de defesa mais abundantes na circulação e as primeiras a identificarem um processo inflamatório. No entanto os eosinófilos e outros tipos celulares como hemácias e plaquetas também contribuem para a vaso-oclusão. Canalli et al. (2004) demonstrou que os eosinófilos de pacientes com anemia falciforme são numericamente maiores e apresentam propriedades adesivas aumentadas corroborando com os resultados obtidos na tabela 1.

Quanto às dosagens bioquímicas na doença falciforme há um aumento na produção de ácido úrico devido à expansão da hematopoiese, mas os níveis séricos de ácido úrico se mantêm geralmente normais devido à secreção tubular aumentada. Os pacientes somente apresentam hiperuricemia com a progressão da falência renal (ATAGA

e ORRINGER, 2000). Assim como o ácido úrico, a ureia normalmente está aumentada com a doença falciforme, no entanto a tabela 2 mostra valores normais.

Os pacientes com doença falciforme podem apresentar alterações nos túbulos proximais traduzindo-se por aumento da secreção de creatinina, que embora raramente tenha significado patológico pode causar alterações na bioquímica sanguínea. O aumento da creatinina significa que há uma redução no ritmo de filtração glomerular (FG), e a redução um aumento da filtração (JOHNSON, 1991). Contudo, a tabela 2 demonstra uma diminuição dos níveis de creatinina.

Na vigência de situações como infecção e crise vaso-oclusiva a ferritina sérica, uma das principais proteínas de reserva de ferro no organismo, pode aumentar sendo que esse aumento não reflete piora do acúmulo de ferro. Geralmente, observa-se o retorno aos valores basais dentro de algumas semanas (BALLAS, 2001).

O sequestro hepático que ocorre nesses pacientes caracteriza-se por pouca alteração das enzimas hepáticas. Em média o TGO e TGP, enzimas que avaliam a função hepática, raramente excedem 300 IU/L. Todavia há uma acentuada elevação da bilirrubina, com predomínio de bilirrubina conjugada na maioria dos casos. A elevação da bilirrubina

ocorre como consequência da hemólise, colestase intra-hepática e alteração renal (TRAINA e SAAD, 2007).

CONCLUSÃO

Pode-se concluir com base nos valores hematológicos, hematimétricos e bioquímicos que os portadores do genótipo HbSS apresentaram alterações mais acentuadas se comparados aos do genótipo HbSC com parâmetros mais próximos da normalidade. No entanto, as variáveis que apresentaram alterações significativas entre os genótipos foram o hematócrito, a contagem de hemácias, a hemoglobina e os níveis de bilirrubina total, onde os pacientes HbSS apresentaram dados mais discrepantes, comprovando que o genótipo HbSS é responsável por uma maior severidade da doença. Todavia, faz-se necessário estudos mais minuciosos para esclarecer melhor os resultados obtidos.

REFERÊNCIAS

Alves, A.L. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. **Inf Epidemiol SUS**. n. 4. v. 5. p. 45-53, 1996.

ATAGA, K.I; ORRINGER, E. P. **Renal abnormalities in sickle cell disease**. *Am J Hematol*. v. 63. p. 205-211, 2000.

ASSOCIAÇÃO de Anemia Falciforme do Estado de São Paulo. Disponível

em:<<http://www.aafesp.org.br/publicacoes-sobre-anemia-falciforme.shtml>>. Acessado em: 08 out. 2012.

BALLAS, S. K., et al. Clinical, hematological, and biochemical features of *Hb SC* disease. **Am J Hematol** Vol. 13, p. 37-51, 1982.

BALLAS, S.K. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. **Semin Hematol**. v. 38. p. 30-36, 2001.

BOREGES-OSÓRIO, M.R; ROBINSON, W.M. **Genética Humana**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.

CANALLI, A. A. et al. **Increased adhesive properties of eosinophils in sickle cell disease**. *Experimental Hematology*. v. 32. p. 728-734, 2004.

CONRAN, N; COSTA, F.F. **Hemoglobin disorders and endothelial cell interactions**. *Clinical Biochemistry*, 2009.

DEPARTAMENTO de bioquímica. Anemia falciforme. Disponível em: <<http://www.virtual.epm.br/material/tis/curr-bio/trab99/anemia/historico.htm>>. Acessado em: 07 Nov. 2012.

DOENÇA, Manual de Condutas Básicas Na. Falciforme MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Especializada Série A. **Normas e Manuais Técnicos Brasília-DF-2006** http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_condutas_doenca_falciforme.pdf.

FRANCESCHI, L.; CORROCHER, R. Established and experimental treatments for sickle cell disease. **Haematologica**. n.3. v. 89. p. 348-356, 2004.

DINIZ, Debora et al. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. 2009.

JOHNSON, C. **Renal complications of the sickle cell disease.** Education Program Book, American Society of Hematology, p. 44-50, 1999.

MANUAL de diagnóstico e tratamento de doença falciformes. Brasília: ANVISA, 2001. Disponível em:<
[http://200.189.113.52/ftp/hemepar/facilforme diagnostico.pdf](http://200.189.113.52/ftp/hemepar/facilforme_diagnostico.pdf)>. Acessado em 29 nov. 2011.

NAOUM, P. C. Radicais livres em eritrócitos falcêmicos e talassemicos. **Boletim da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, n. 18. p.75-81.

NAOUM, P. C; NAOUM, F. A. HbSS-Doença Falciforme. Disponível em:<
<http://www.hemoglobinopatias.com.br/d-falciforme/anemiafalc.htm>>. Acessado em: 09 out. 2012.

OHENE-FREMPONG, K; WEINER, S.J; SLEEPER, L.A; et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. **Blood**. v. 91, p. 288-294. 1998.

PASQUINI, R; PASSETO, R. **Hematologia fundamentos e prática.** São Paulo: Atheneu, 2005.

PERIN, C. Filho, EC; Becker, FL; Baldisserotto, FM.; et. al. **Anemia falciforme.** Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, 2000.

PLATT, O. S., et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. **N. Engl. J. Med.** v. 330. p. 1639-1644, 1994.

RAMALHO, A. S. **As Hemoglobinopatias hereditárias: um problema de saúde pública no Brasil.** Ribeirão Preto: Editora da Revista Brasileira de Genética, 1986.

TRAINA, Fabíola; SAAD, Sara TO. Complicações hepáticas na doença falciforme. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 29, n. 3, p. 299-303, 2007.

ZAGO, Marco Antonio; PINTO, Ana Cristina Silva. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev bras hematol hemoter**, v. 29, n. 3, p. 207-14, 2007.

WONG, W. et al. Hematologic profile and lymphocyte subpopulations in hemoglobin SC disease: comparison with hemoglobin SS and black controls. **American Journal of Hematology**. v. 52. p.150-154, 1996.