

INCIDÊNCIA DE HEMOGLOBINA VARIANTE NA CIDADE DE JALES E REGIÃO

MORANDIN, Mileny;
QUEIROZ, Larissa Moreira;
ARRUDA, Leticia Oliveira de;
FEBOLI, Patrícia;
COELHO, Adônis;
OKUMURA, Jéssika Viviani.

RESUMO

As anemias hereditárias são as doenças monogênicas mais comuns no Brasil e no mundo, sendo as talassemias e doença falciforme as mais frequentes. A doença falciforme (DF) é caracterizada pela presença da hemoglobina (Hb) S, seja em heterozigose (Hb AS) que causa o traço falciforme, em homozigose (Hb SS) que causa a Anemia Falciforme (AF). A Hb S é causada por uma mutação pontual no gene da beta-globina em que ocorre a troca de uma adenina (A) por uma timina (T) resultando em uma substituição do sexto aminoácido, o ácido glutâmico por uma valina. Essa alteração pode gerar o eritrócito no formato de foice, ou meia lua, o que causa eventos clínicos variados decorrentes de duas fisiopatologias: o vaso-oclusão e hemólise. Mesmo havendo um rastreamento realizado pela triagem neonatal, muitos adultos possuem o traço falciforme, ou outras anemias hereditárias heterozigotas, e não sabem por serem assintomáticos. Outras Hb variantes são encontradas com uma frequência, como a Hb C e Hb D. O objetivo desta pesquisa foi realizar o diagnóstico de Hb variantes na cidade de Jales-SP e região, a fim de apresentar a incidência e conscientizar a população. A coleta sanguínea e a separação do grupo de estudo foram realizadas no Centro Universitário de Jales (UNIJALES) bem como os testes básicos de triagem das hemoglobinopatias como eletroforese de hemoglobinas alcalina, ácida, resistência globular osmótica e morfologia eritrocitária. Para os indivíduos com alteração, as amostras foram encaminhadas para o Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas (LHGDH) da UNESP de São José do Rio Preto para a realização dos testes complementares como quantificação da fração globínica por HPLC. O trabalho é aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNESP sob o número CAAE 40425320.4.0000.5466. Foram analisados 105 indivíduos, sendo



81,9% feminino e 18,1% masculino, com média de idade de 30 anos. Destes, N=2 (1,9%) apresentaram o traço falciforme e N=1 (0,9%) a Hb AC. Com o aconselhamento genético foi possível notar que somente uma pessoa com Hb AC sabia da sua condição genética, porém nenhum dos indivíduos tinha entendimento sobre as anemias hereditárias, e a principal dúvida foi quanto a hereditariedade. O diagnóstico desses indivíduos foi de suma importância, pois após orientá-los geneticamente, eles passaram, a saber, da sua condição principalmente quanto em gerar um filho.

Palavras-chave: Anemias hereditárias. Doença Falciforme. Traço Falciforme.

ABSTRACT

Hereditary anemias are the most common monogenic diseases in Brazil and in the world, with thalassemia and sickle cell disease being the most frequent. Sickle cell disease (FD) is characterized by the presence of hemoglobin (Hb) S, either heterozygous (Hb AS) which causes sickle cell trait, or homozygous (Hb SS) which causes Sickle Cell Anemia (FA). Hb S is caused by a point mutation in the beta-globin gene in which an adenine (A) is replaced by a thymine (T) resulting in a replacement of the sixth amino acid, glutamic acid by a valine. This alteration can generate the erythrocyte in the shape of a sickle, or half moon, which causes varied clinical events resulting from two pathophysiologicals: vaso-occlusion and hemolysis. Even with screening performed by neonatal screening, many adults have sickle cell trait, or other hereditary heterozygous anemia, and do not know because they are asymptomatic. Other Hb variants are found with a frequency, such as Hb C and Hb D. The objective of this research was to diagnose variant hemoglobin in the city of Jales-SP and region, in order to present the incidence and raise awareness among the population. Blood collection and separation from the study group were performed at the University Center of Jales (UNIJALES) as well as basic hemoglobinopathies screening tests such as alkaline and acid hemoglobin electrophoresis, osmotic globular resistance and erythrocyte morphology. For individuals with alterations, the samples were sent to the Laboratory of Hemoglobins and Genetics of Hematological Diseases (LHGDH) of UNESP in São José do Rio Preto for additional tests such as quantification of the globin fraction by HPLC. The work is approved by the Research Ethics Committee of UNESP under the number CAAE 40425320.4.0000.5466. 105 individuals were analyzed, 81.9% female and 18.1% male,



with a mean age of 30 years. Of these, $N=2$ (1.9%) presented the sickle cell trait and $N=1$ (0.9%) the Hb AC. With genetic counseling it was possible to notice that only one person with Hb AC knew about their genetic condition, but none of the individuals had an understanding of hereditary anemia, and the main question was about heredity. The diagnosis of these individuals was of paramount importance, because after genetically guiding them, they started to know about their condition, especially in terms of having a child.

Key-words: Hereditary anemias. Sickle Cell Disease. Sickle Cell Trait.

1. INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias hereditárias são as doenças monogênicas (doenças com a alteração em um único gene) mais comuns no mundo (WEATHERALL; CLEGG, 2001). De acordo com o comprometimento e característica, são divididas em dois grandes grupos: as hemoglobinas (Hb) variantes e as talassemias.

As Hb variantes são causadas por mutações, geralmente pontuais, nos genes das globinas, que resultam em Hb com estrutura alterada, e com características bioquímicas diferentes. As variantes mais frequentes são a Hb S, Hb C e Hb D (WEATHERALL; CLEGG, 2001). A Hb S é resultado de uma mutação com troca do vigésimo nucleotídeo, adenina por uma timina ($G\underline{A}G \rightarrow G\underline{T}G$), no gene da beta-globina (HBB) e resulta na substituição do sexto aminoácido, o ácido glutâmico (com características hidrofílicas) por uma valina (com características hidrofóbicas) ($HBB^{GLU6VAL}$) (TAYLOR et al., 2008). Durante a passagem na microcirculação, no eritrócito desoxigenado, a molécula de Hb S tende a formar polímeros os quais causam danos à membrana, rompendo o citoesqueleto e originando a célula em formato de foice (ZAGO; PINTO, 2007). Outra Hb variante é a Hb C, que ocorre devido a mutação no décimo nono nucleotídeo com troca de uma glicina por adenina ($G\underline{A}G \rightarrow \underline{A}AG$), resultando na troca do sexto aminoácido, o ácido glutâmico por uma lisina ($HBB^{GLU6LYS}$) (ITANO; NEEL, 1950; PIEL et al., 2013). A alteração de aminoácidos favorece a precipitação da Hb alterada formando cristais intra-eritrocitários e conferindo à célula aparência de alvo “célula em alvo”, os quais distorcem a membrana celular ocasionando à hemólise e à retirada prematura da célula pelo baço (DIGGS; BELL, 1965).



A Doença Falciforme (DF) engloba o grupo de hemoglobinopatias caracterizadas pela presença da Hb S, seja em homozigose (Hb SS), denominada de anemia falciforme (AF), ou associada a outras alterações de hemoglobinas, formando heterozigotos compostos como Hb S/ β talassemia, Hb SC, Hb SD, dentre outros (SERJEANT, 2013). A AF é a forma clínica mais grave da DF (FRENETTE; ATWEH, 2007) e a mais comum em todo o mundo. A cada ano nascem aproximadamente 3.500 crianças com Hb SS no Brasil (CANÇADO; JESUS, 2007).

A principal alteração eritrocitária causada pela AF leva a eventos clínicos variados decorrentes de duas fisiopatologias: a vaso-oclusão e hemólise. A vaso-oclusão é caracterizada pela obstrução da microcirculação por adesão eritrocitária e leucocitária na parede dos vasos sanguíneos. A hemólise é o rompimento da membrana dos eritrócitos levando a liberação do seu conteúdo que são as hemoglobinas e grupo heme livres. Esses dois eventos iniciais geram manifestações clínicas como crises de dor, síndrome torácica aguda (STA), acidente vascular encefálico (AVE), priapismo, osteonecrose e etc (AKINSHEYE et al., 2011).

O tratamento para a AF é a transfusão sanguínea quando necessária; uso de hidroxiureia, um medicamento que equilibra a quantidade de Hb S e diminui os sintomas e a cura é por meio do transplante de medula óssea (STYLES; VICHINSKY, 1997).

A hidroxiureia (HU) foi aprovada pela *Food and Drugs Administration* (FDA) com a finalidade de auxiliar no tratamento de doenças neoplásicas. Contudo no ano de 1980 o fármaco começou a fazer parte da terapia da doença falciforme. A utilização deste fármaco teve resultados positivos, sendo considerado até os dias de hoje um avanço importante na redução dos números de óbitos e complicações, resultando também em uma melhora significativa na qualidade de vida e bem estar do indivíduo. Alguns de seus efeitos benéficos incluem: diminuição de internações hospitalares, transfusões sanguíneas e episódios de crises de dor (OLIVEIRA et al, 2019).

Além da AF, existe o traço falciforme que é o indivíduo heterozigoto (AS) para a presença da Hb S. O indivíduo com traço falciforme é assintomático, porém, é a pessoa que pode transmitir o gene alterado para o filho. Dois indivíduos com traço falciforme possuem a probabilidade de ter 25% de chance de filhos com AF, a forma mais grave da doença (MELO-REIS et al, 2006).

A anemia falciforme historicamente foi trazida do continente africano para o Brasil. O Brasil é um país que possui uma miscigenação muito grande, portanto é necessário o exame para diagnosticar a doença falciforme, já que essa é considerada um



problema de saúde pública. A partir de 2001, o diagnóstico das anemias hereditárias entrou para o teste do pezinho, este exame é feito no 4º ou 5º dia de vida da criança (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001). Quando a criança nasce ela não apresenta características fisiológicas para um diagnóstico de AF, por isso o exame é indispensável, tendo em vista que após o diagnóstico o indivíduo terá que fazer acompanhamento pelo resto da vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; MELO-REIS et al, 2006).

Dados de uma pesquisa realizada, destacou que a OMS (Organização Mundial da Saúde) calcula que a cada ano no mundo todo, nasçam aproximadamente 300 mil indivíduos com hemoglobinopatias, dessas, mais de 200 mil apresentam a anemia falciforme (WATANABE et al., 2008).

Dos nascimentos estima-se que apenas 2% destes nascidos com a doença conseguem resistir até os 5 anos de idade, por conta da infecção bacteriana ser a causa maior de complicações desse público. Os sintomas mais comuns são: febre, sequestro esplênico, síndrome mão-pé e também a (STA) síndrome torácica aguda (LOBO et al., 2003).

Mesmo havendo um rastreamento realizado pela triagem neonatal, muitos adultos possuem o traço falciforme, ou outras anemias hereditárias heterozigotas, e não sabem por serem assintomáticos. O diagnóstico desses indivíduos é de suma importância, pois ao orientá-los geneticamente, eles passam, a saber, da sua condição principalmente quanto em gerar um filho.

2. OBJETIVO GERAL

O objetivo desta pesquisa foi realizar o diagnóstico de hemoglobinas variantes na cidade de Jales-SP e região a fim de apresentar a incidência e conscientizar a população. A partir disso, fazer uma orientação genética.

2.1. OBJETIVO ESPECÍFICO

- Realizar os testes para diagnóstico de hemoglobinas variantes;
- Apresentar a incidência na população de estudo;
- Realizar a conscientização da população afetada por meio de orientação genética.

3. METODOLOGIA



O trabalho foi realizado por meio da investigação de 105 indivíduos moradores de Jales/SP e região. As informações dos pacientes encontram-se nos resultados. No Centro Universitário de Jales (UNIJALES) foi realizado a coleta da amostra biológica (4 mL de sangue periférico em tubo contendo 5% de EDTA) e os testes básicos para a triagem das anemias hereditárias, sendo a eletroforese de hemoglobinas em pH alcalino (pH 8,4) e ácida (pH 6,2), a morfologia eritrocitária e a resistência globular osmótica em NaCl 0,36%. As amostras que apresentaram alterações foram encaminhadas para o Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas (LHGDH) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP de São José do Rio Preto/SP) para a realização dos testes complementares como quantificação das hemoglobinas por HPLC.

Por envolver amostra biológica de seres humanos e de acordo com a Resolução 466/2012, o trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com o CAAE nº 40425320.4.0000.5466.

Testes básicos para caracterização do perfil hemoglobínico

Eletroforese de hemoglobinas em pH alcalino (8.6)

Técnica qualitativa utilizada para detecção de Hb anormais, principalmente as variantes. A leitura se baseia nas diferentes cargas elétricas das Hb que acarretam mobilidades eletroforéticas diferentes das Hb normais (MARENGO-ROWE, 1965).

Eletroforese de hemoglobinas em pH ácido (6.8)

Técnica utilizada para diferenciar alguns tipos de Hb que migram em posições semelhantes na eletroforese em pH alcalino, e caracterização semiquantitativa de Hb Fetal (VELLA, 1968).

Resistência Globular Osmótica

Técnica utilizada para detectar talassemias do tipo beta, principalmente na forma heterozigota, pois nesses casos os eritrócitos microcíticos são mais resistentes à hemólise nesta solução. A resistência globular não é específica para talassemia beta heterozigota, já que resultados positivos são encontrados também em anemias carenciais e em outras

hemoglobinopatias, como nos heterozigotos para Hb C (SILVESTRONI; BIANCO, 1975).

Testes complementares para diagnóstico preciso

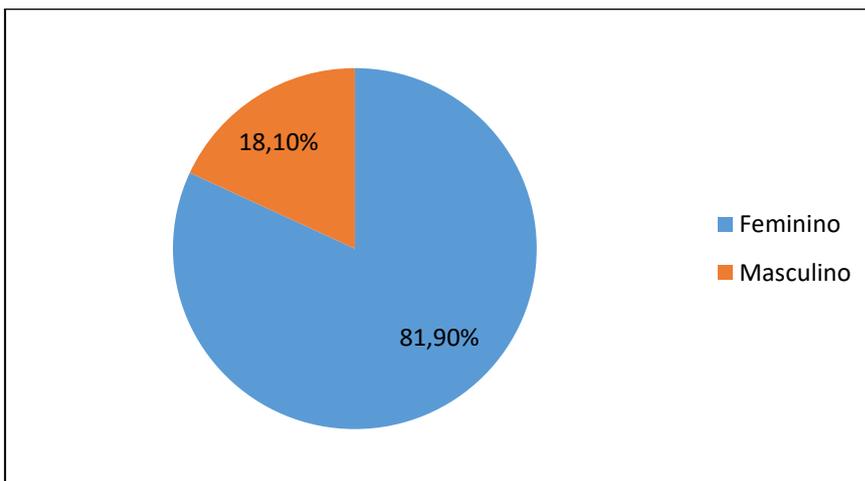
Perfil hemoglobínico e quantitativo das frações por Cromatografia líquida de alta performance (HPLC)

O equipamento a ser utilizado será o TRINITY BIOTECH, que permite a quantificação precisa das diferentes frações de Hb em uma amostra a partir de valores percentuais, de tempo de retenção e emitidos em cromatograma que incluiu valores numéricos e perfil cromatográfico.

4. RESULTADOS

Ao todo foram analisadas 105 (100%) amostras sanguíneas de indivíduos residentes na cidade de Jales e região. Destes, 86 (81,9%) do sexo feminino e 19 (18,1%) do sexo masculino. A média de idade dos pacientes foi de 30 anos, sendo o mínimo 18 anos e o máximo 68 anos (Figura 1).

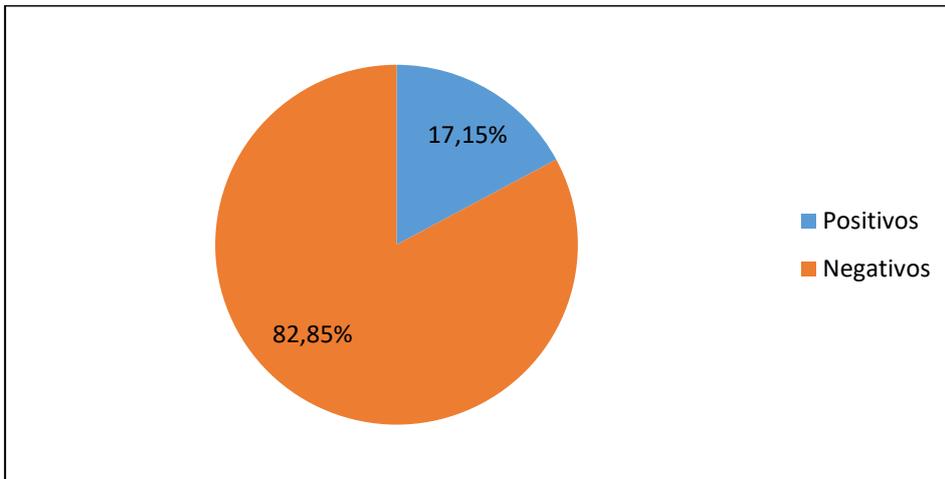
Figura 1. Apresentação do grupo amostral segundo os sexos



Fonte: Próprio Autor (2021).

Quanto os resultados para os testes básicos das análises das hemoglobinopatias, 18 (17,15%) foram positivos para a resistência globular osmótica e 87 (82,85%) negativos, como ilustrado na figura 2.

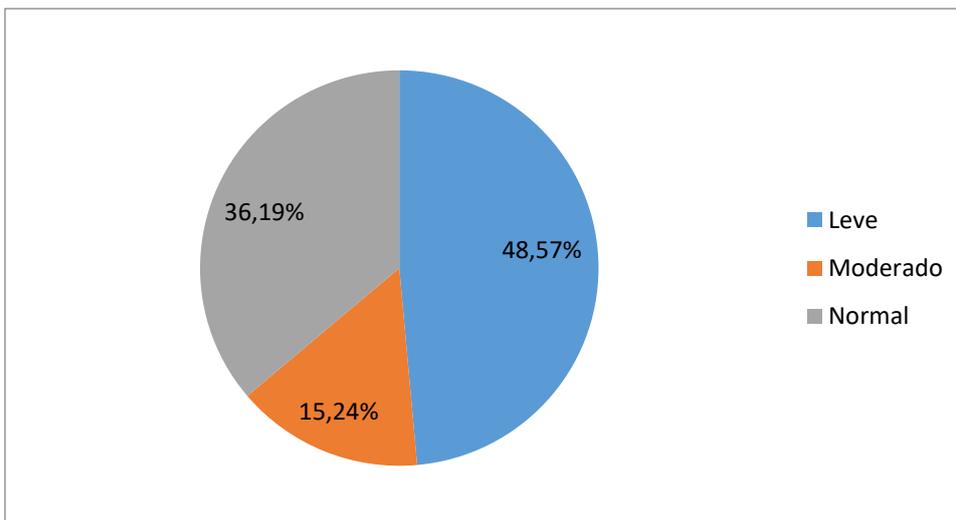
Figura 2. Resultado em porcentagem do teste de Resistência Globular Osmótica



Fonte: Próprio Autor (2021).

Nos dados da morfologia eritrocitária foi identificado 51 (48,57%) indivíduos com resultado leve, 16 (15,24%) moderado e 38 (36,19%) normal. Foi considerado leve para a morfologia eritrocitária quando na análise menos de 25% dos eritrócitos apresentavam microcitose, e/ou hipocromia, e/ou poiquilocitose, conforme a figura 3.

Figura 3. Resultado em porcentagem do teste de morfologia eritrocitária

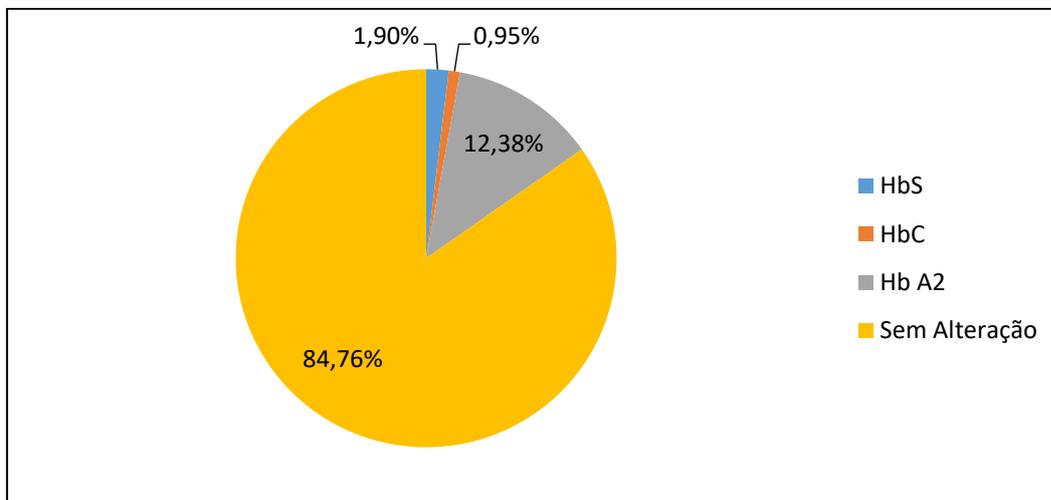


Fonte: Próprio Autor (2021).

Na eletroforese alcalina, 15 indivíduos apresentaram alguma alteração, sendo 2 (1,90%) com perfil de Hb AS, 1 (0,95%) correspondeu a Hb AC e o restante 13 (12,38%)

com alteração na porcentagem de Hb A2, sendo necessária a investigação por HPLC (figura 4).

Figura 4. Alterações encontradas na eletroforese alcalina



Fonte: Próprio Autor (2021).

Após a realização do HPLC, o resultado final encontrado foi: dois indivíduos com traço falciforme, um heterozigoto para a Hb AC, e um com beta-talassemia heterozigota. Como esse trabalho é sobre as hemoglobinas variantes, abaixo será relatado somente sobre a Hb S e C, sendo que na população amostral do trabalho, a presença das hemoglobinas variantes foi de 2,8%.

Constamos a presença de 2 pessoas com Hb S sendo do sexo feminino, uma delas com 23 anos tendo a presença de Hb A (51,8%); Hb S (41,6%); Hb F (1,3%), com a resistência globular osmótica negativa, e a morfologia eritrocitária normocitose, resultado final de traço falciforme (Hb AS) com presença de Hb F. O segundo individuo com 24 anos, possui Hb AS, com resistência globular osmótica negativo, e a morfologia eritrocitária moderada. Esta paciente não teve resultado do HPLC, pois foi possível confirmar o traço falciforme na eletroforese ácida, perfil hemoglobínico final Hb AS. Para Hb C tivemos uma única alteração, sendo do sexo feminino, com 37 anos de idade, com Hb A (48,7%); Hb C (39,4%); Hb F (5,3%), sua resistência globular osmótica foi negativa, com morfologia eritrocitária leve, resultado final de Hb AC e presença de Hb F.

Para as pessoas com as hemoglobinopatias, foi realizado o aconselhamento genético, com explicação do laudo e da condição genética. Posterior a isso, cinco



questionamentos foram realizados, sendo: Você conhecia as anemias hereditárias?; Tem alguém na família com anemia?; Você tem ou teve algum sintoma de anemia durante a vida?; Você sabe a hereditariedade para as gerações futuras?; Você tem alguma dúvida?.

No aconselhamento genético das pessoas com o traço falciforme, ambas relataram desconhecer as hemoglobinopatias antes desse trabalho. A paciente com Hb AC, já tinha sido diagnosticada com hemoglobinopatia, mas no diagnóstico anterior o resultado foi traço falciforme.

Todas relataram que alguém na família sempre dizia ter anemia. Uma disse que quando era criança tinha muita anemia e na vida adulta é esporádico, as outras disseram se lembrar de ter anemia somente quando criança. Quanto aos sintomas durante a vida, uma relatou se cansar muito em atividades físicas. A hereditariedade, ou seja, como essa alteração genética pode ser passada para suas gerações, foi a maior dúvida de todo grupo de pesquisa, e após o aconselhamento ficou mais esclarecido. Uma única dúvida após o aconselhamento foi da pessoa de 23 anos com traço falciforme que questionou se poderia doar sangue.

5. DISCUSSÃO

Diante dos resultados obtidos e apresentados acima, destaca-se a importância do diagnóstico das anemias hereditárias e do aconselhamento genético do indivíduo, pois, ao saber da sua condição é possível esclarecer as dúvidas o que auxiliará nas escolhas futuras.

No teste de Resistência Globular Osmótica houve um grande número de resultados positivos (17,15%). Isso não significa que a pessoa tenha alguma hemoglobinopatia, provavelmente estes resultados estão relacionados com uma anemia ferropriva, que consiste na falta de ferro dentro do eritrócito, podendo ser causada pela ingestão de alimentos ou sua má absorção, não sendo assim uma herança genética. Este dado é refletido na morfologia eritrocitária sendo que 15,24% das pessoas do grupo amostral apresentaram alterações moderadas, isso mostra a importância de vários testes para o diagnóstico das anemias hereditárias.

Conforme os dados do presente estudo, 2,8% dos indivíduos são heterozigotos para hemoglobinopatias, sendo 1,9% com traço falciforme e 0,9% de Hb AC, um pouco abaixo do encontrado a nível nacional como apresentado por Rosenfeld e colaboradores



(2019) os quais encontraram em média 3,7% da população brasileira, com a presença de hemoglobinopatias, sendo 2,49% traço falciforme e 0,04% Hb C. Esses dados evidenciaram que a maior frequência de alteração vem através de homens com faixa etária de 45 a 59 anos, tendo maior foco na região Norte e Nordeste. Comparando com os nossos dados notamos uma diferença, pois todas as alterações encontradas no presente trabalho são em indivíduos do sexo feminino, tendo em base uma faixa etária de 22 a 38 anos de idade, todas elas encontradas na região Sudeste.

A ocorrência encontrada no estudo de 1,9% de traço falciforme é idêntica ao relatado por Murao e Ferraz (2007), que apresentam, segundo os Programas Nacionais de Triagem Neonatal, a ocorrência de 1,9% do traço falciforme para a região sudeste.

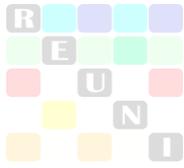
Conforme relata Silva (2017) a presença da hemoglobina S é mais frequente nas regiões sudeste e nordeste, acometendo de 0,1 a 0,3% da população negra, e que nascem cerca de 1.000 crianças por ano com a anemia falciforme e de 160.000 a 200.000 com o traço falciforme.

O gene da hemoglobina S tem uma ampla distribuição nos continentes, como na África Equatorial, Arábia, Índia, Israel, Turquia, Grécia e Itália. Os portadores são assintomáticos e não possuem nenhuma anormalidade para ser detectada em 'olho nu' como outras doenças que possuem características fenotípicas. A expectativa de vida dessas pessoas é semelhante a da população geral (MURAO, M et al, 2007).

Embora se saiba que a ocorrência da hemoglobina S vem de etnia afrodescendente, um estudo na cidade de Macapá mostrou que a prevalência da hemoglobina S teve maior incidência na população autointitulada de mestiços, com o valor de 54,11% e também no gênero masculino 69% (PEREIRA, et al. 2020). Os mestiços apresentados nessa pesquisa não citaram quais as misturas de etnias.

Quanto à doação de sangue muitos desconhecem as condições tanto para doadores, quanto para os receptores com traço ou doença falciforme. Os indivíduos com o traço falciforme associado com a hemoglobina A podem doar sangue normalmente, já os doentes falciformes possuem uma restrição por causa da sua taxa de hemoglobina e das hemácias falciformizadas (PEREIRA, et al, 2020). Porém, há algumas restrições de doação, como por exemplo, alguns estados com baixa incidência de anemias hereditárias não aceitam doadores de sangue com traço falciforme, como o estado de São Paulo.

Após a quantificação das cadeias globínicas por HPLC, uma paciente com traço falciforme e outra ckm Hb AC apresentaram elevação na Hb F, a qual é esperada de 0 a 1% no indivíduo adulto. Um estudo realizado por Gualandro (2009) em um grupo de



pacientes residentes em Fortaleza (CE), vem ressaltando a importância dos níveis de hemoglobina fetal na evolução clínica da anemia falciforme. Constatou-se que os pacientes que possuíam concentração de Hb F maior do que a normalidade tinham menores crises vasos-oclusivas e menor prevalência de úlcera de perna.

Os indivíduos normais produzem 0,6% de Hb F, embora pode chegar até 5% sua média, enquanto nos pacientes com AF, a concentração de Hb F varia de 0,5% a 30%, com uma média de aproximadamente 8%. A produção de Hb F alta não tem consequências clínicas nas pessoas saudáveis, gerando em pacientes falciforme e beta talassêmicos grandes benefícios clínicos (GUALANDRO; 2009). Ainda não é bem explicado, mas a maioria das hemoglobinopatias causa aumento da Hb F. Talvez isso ocorra devido ao seu efeito protetor.

Foi observado também que das três pessoas diagnosticadas com anemias hereditárias, somente uma sabia que tinha a presença da hemoglobina C, isso reflete como a heterozigose para as anemias hereditárias tornam os indivíduos assintomáticos, porém, os mesmos podem repassar o gene alterado para as próximas gerações.

O aconselhamento genético é um fator primordial na vida de indivíduos com anemias hereditárias, pois, consiste em auxiliar os indivíduos geneticamente para sua tomada de decisões para conceber um filho. Diferentemente do que muitos possam pensar, o aconselhamento tem como finalidade proporcionar um entendimento às pessoas quanto sua condição genética para reprodução em suas gerações futuras, não excluindo os direitos dos pais quanto optarem a gerar um filho, não tendo qualquer relação com a eugenia (RAMALHO, et al, 2006). Com o aconselhamento genético dos indivíduos do presente estudo, foi possível verificar a importância do mesmo para os heterozigotos das anemias hereditárias.

6. CONCLUSÃO

Concluimos que a presente pesquisa proporcionou resultados significativos para as hemoglobinopatias, sendo a taxa de ocorrência dos heterozigotos de 2,8%, com 1,9% da presença do traço falciforme e 0,9% da Hb AC. O aconselhamento genético foi de suma importância, pois orientou os indivíduos do presente estudo, os quais ficaram sabendo melhor da sua condição genética, sobre as anemias hereditárias e de como ocorre à herança e a transmissão dos genes alterados entre as gerações.



REFERÊNCIAS

AKINSHEYE, I.; ALSULTAN, A.; SOLOVIEFF, N.; et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. **Bood**. v.118, n.1, p.19-27, 2011

CANÇADO, R.D.; JESUS, J.A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 29, n. 3, p. 203-206, 2007.

DIGGS, L. W.; BELL, A. N. N. Intraerythrocytic hemoglobin crystals in sickle cell-hemoglobin C disease. *Blood*, p. 218–223, 1965.

FRENETTE, P. S.; ATWEH G. F. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts and future promise. **Journal of Clinical Investigation**, v.117, n. 4, p.850-858, 2007.

GUALANDRO, Sandra F.M. A associação de anemia falciforme e hemoglobina fetal. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2009. 31(6): 403-404.

ITANO, H. A.; NEEL, J. V. A new inherited abnormality of human hemoglobin. *Pathology*, v. 36, p. 613–617, 1950.

LOBO, C. L. C. et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev. Panam. Salud. Publica/Pan. Am. J. Public. Health.*, 2003, v. 13, n. 2, p. 154-159. Disponível em: < <https://scielosp.org/article/rpsp/2003.v13n2-3/154-159/pt/>>

MARENCO-ROWE, A. J. Rapid electrophoresis and quantitation of haemoglobins on cellulose acetate. **Journal of clinical pathology**, v. 18, n. 6, p. 790–792, nov. 1965

MELO-REIS, P.R. et al. A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. vol.28 no.2, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Portaria nº 866 de 2001. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html



MURAO, Mitiko. FERRAZ, Maria H.C. Traço falciforme-heterozigose para hemoglobina S. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(3): 223-225.

OLIVEIRA, Emanuel Almeida Moreira de et al. Evaluation of hydroxyurea genotoxicity in patients with sickle cell disease. Einstein (São Paulo) [online]. 2019, v. 17, n. 4

PEREIRA, Yasmim R et al. Prevalência de traço falciforme em doadores de sangue do hemocentro da cidade de Macapá. Revista Eletrônica Acervo científico. 2020. v 9. p 4-5.

PIEL, F. B. et al. The distribution of haemoglobin C and its prevalence in newborns in Africa. Scientific reports, v. 3, p. 1671, 2013.

RAMALHO, Antonio S. Aconselhamento Genético, Orientação Genética e Informação Genética. Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e Outras Hemoglobinopatias. Brasília, Ministério da Saúde. 2006. pp. 1-7..

ROSENFELD, Luiz G. et al. Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa nacional de saúde 2014-2015. Rev. Bras. Epidemiologica. 2019.

SERJEANT, G.R. The natural history of Sickle Cell Disease. **Cold Spring Harb Perspect Med** 2013;3:a011783

SILVA, Ingrid M.G.A. Incidência das hemoglobinopatias diagnosticadas pelo teste do pezinho em um laboratório privado de João Pessoa-PB no período de janeiro a junho de 2017. Universidade federal da Paraíba. 2017.p 21.

SILVESTRONI, E.; BIANCO, I. Screening for microcytemia in Italy: analyses of data collected in the past 30 years. American Journal of Human Genetics, v. 27, n. 2, p. 198-212, 1975.

STYLES, L.A.; VICHINSKY, E.P. New therapies and approaches to transfusion in sickle cell disease in children. Curr Opin Pediatr 1997; 9:41-45



TAYLOR, J.G.; ACKAH, D.; COBB, C.; et al. Mutations and polymorphisms in hemoglobin genes and the risk of pulmonary hypertension and death in sickle cell disease. *American Journal of Hematology*. v.83, n.1, p.6-14, 2008.

WATANABE, A.M. et al. Prevalência da hemoglobina S no Estado do Paraná, Brasil, obtida pela triagem neonatal. *Rev. Cad. Saúde Pública*, 2008, v. 24, n 5, p. 993-1000. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X20080005000006&script=sci_abstract&tlng=pt>

WEATHERALL, D.J.; CLEGG, J.B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. **Bulletin of the World Health Organization**. v.78, n. 8, p. 704-712, 2001

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007.