

CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES

CARLA KATIANA DOS SANTOS LINS

GISELI KARINE GALDINO DE OLIVEIRA

**A HIDROXIURÉIA PROMOVEDO A ELEVAÇÃO DA HEMOGLOBINA
FETAL EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**

Maceió

2016

CARLA KATIANA DOS SANTOS LINS

GISELI KARINE GALDINO DE OLIVEIRA

**A HIDROXIURÉIA PROMOVEDO A ELEVAÇÃO DA HEMOGLOBINA
FETAL EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**

Trabalho de conclusão de curso,
apresentado ao curso de biomedicina, do
Centro universitário Tiradentes, para
obtenção do título de graduação em
biomedicina.

Orientadora: Renata Almeida Maria Rocha

Co-orientador: Benisio Ferreira da Silva Filho

Maceió

2016

Dedicatória

Dedicamos este trabalho a nossa orientadora e co-orientador, que desde o início do curso foram exemplos de bons profissionais, sempre nos incentivando e nos dando todo apoio necessário na vida acadêmica. A estes, nosso respeito e admiração.

RESUMO

Carla Katiana dos Santos Lins¹; Giseli Karine Galdino de Oliveira¹; Renata Almeida Rocha maria²; Benisio Ferreira da Silva Filho³

1. Acadêmicas do curso de Biomedicina pelo Centro Universitário Tiradentes (UNIT). 2. Biomédica/docente, orientadora do Centro Universitário Tiradentes. 3. Biomédico/ co-orientador pós - doutorando pela Universidade Federal do Paraná.

A hemoglobina (Hb) é uma molécula formada por um par de globinas α e um par de globinas β (hemoglobina A, presente nos adultos). Os genes que controlam a expressão destas proteínas estão localizados no braço curto do cromossomo 16 e 11, respectivamente. A hemoglobina fetal (Hbf) surge a partir do quarto mês gestacional, tendo declínio entre o terceiro e o sexto mês de vida. Durante a síntese proteica pode haver mutações nos genes das globinas, levando à formação de hemoglobinas estruturalmente anormais. Na anemia falciforme, ocorre uma mutação de ponto, onde há a troca do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da globina β . A hidroxiuréia (HU) é uma droga utilizada como quimioterápico no tratamento de neoplasias hematológicas, agindo por meio do bloqueio da síntese de ácidos nucleicos, pela inibição da ribonucleotídeo redutase, promovendo o aumento da produção de HbF. O objetivo deste estudo foi demonstrar o melhor prognóstico de pacientes portadores de anemia falciforme, que possuem maiores níveis de hemoglobina fetal, tratados com hidroxiúreia. A presente pesquisa foi desenvolvida através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva transversal baseada em pesquisa de livros da biblioteca do Centro Universitário Tiradentes. Também foram pesquisados artigos em base de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Google acadêmico, utilizando os descritores: anemia falciforme, hemoglobinopatias, hemoglobina fetal, e hidroxiúreia. Foram pesquisados artigos em português, inglês e espanhol de conteúdo completo, compreendidos entre o período de 1910 a 2014. Há efeitos variados sobre a linhagem eritrocitária, promovendo elevação nos níveis de Hb F em cerca de 60% dos pacientes tratados, há elevação da hemoglobina, do volume corpuscular médio (VCM) e redução do número de reticulócitos. A concentração da HbF apresenta correlação com diminuição das crises dolorosas durante o tratamento. Em portadores de anemia falciforme, o declínio na taxa de hemoglobina total associada à acentuada reticulocitose caracteriza-se a gravidade da anemia hemolítica, sendo

assim, a redução no nível de reticulócitos durante o tratamento, sugere a atenuação na hemólise. Parâmetros preventivos vêm sendo atribuídos possibilitando a melhora clínica, qualidade de vida e o tempo de sobrevivência dos pacientes portadores de DF. Os resultados demonstram que os níveis de hemoglobina fetal podem ser utilizados como fator prognóstico nos pacientes com anemia falciforme, no entanto não deve ser a única ferramenta diagnóstica para prever o quadro clínico destes pacientes.

Palavras-chave: Anemia Falciforme, Hemoglobina S, Hemoglobina Fetal, Hidroxiúrea.

ABSTRACT

Hemoglobin (Hb) is a molecule formed a pair of α globin and β globin (hemoglobin A, present in adults). The genes that control the expression of these proteins are located on the short arm of chromosome 16 (position 16:11), respectively. Fetal Hemoglobin (Hbf) increase amount on fourth month of pregnancy, and decline between the third and sixth month of life. During protein synthesis may be mutations in globin genes, leading to the formation of structurally abnormal hemoglobins. In sickle cell anemia, a point mutation occurs where there is the exchange of glutamic acid for valine in position 6 of the β globin. Hydroxyurea (HU) is a drug used as chemotherapeutic in the treatment of hematologic malignancies, acting by blocking the synthesis of nucleic acids by inhibiting ribonucleotide reductase, promoting increased HbF production. The objective of this study is to demonstrate the clinical improvement in patients with sickle cell anemia, which have higher fetal hemoglobin levels. This research was developed through literature review of cross descriptive exploratory-based library books Research University Center Tiradentes. They were also researched database of articles Scielo (Scientific Electronic Library Online), BVS (Virtual Health Library) and Google Scholar using the key words: sickle cell anemia, hemoglobinopathies, fetal hemoglobin, and hydroxyurea. Articles were searched in English, Spanish and Portuguese full content as well, ranging from the period 1910-2014. There are varying effects on erythrocyte lineage, promoting increased levels of Hb F in 60% of treated patients, there is elevation of hemoglobin, the MCV (mean corpuscular volume) and reducing the number of reticulocytes. The concentration of HbF correlates with decrease of painful crises during treatment. In sickle cell disease, the decline in the total hemoglobin

concentration associated with sharp reticulocytosis characterized severity of hemolytic anemia, therefore, the reduction in reticulocyte levels during treatment, suggests attenuation hemolysis. Preventive parameters have been assigned enabling clinical improvement, quality of life and survival time of patients with DF patients. The results demonstrate that the levels of fetal hemoglobin can be used as a prognostic factor in patients with sickle cell anemia, however should not be the only diagnostic tool to predict the clinical picture of these patients.

Keywords: Sickle Cell Anemia, Hemoglobin S, Fetal hemoglobin, hydroxyurea.

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) pode ser definida por meio de quatro discursos dominantes: da biologia molecular, medicina clínica, antropologia biológica e da genética. A biologia molecular relata a anemia como uma mutação da hemoglobina que leva as células se tornar falcizadas (drepanócitos). A medicina clínica se debruça sobre as várias manifestações e consequências desse 'afoçamento' das células, bem como sobre os tratamentos mais adequados. É de grande importância avaliar variabilidade clínica da doença, visto que, os pacientes apresentam-se com inúmeras complicações e frequentes hospitalizações. A ciência genética interpreta a AF como de herança mendeliana, associada a uma mutação de ponto na globina β . A antropologia biológica e a genética populacional consideram a anemia falciforme, sob certas condições, como uma instância de adaptação ao meio ambiente sob influência da seleção natural (FRY, 2005).

É uma doença hereditária causada pela alteração do gene que produz a molécula de hemoglobina, essa hemoglobina faz parte da composição das hemácias sendo responsável pelo transporte do oxigênio; em sua estrutura molecular pode ocorrer mutações em razão da alteração genética. A hemácia possui uma estrutura bicôncava, na AF essa hemácia adquire a forma de foice, recebendo o nome de hemácia falciforme (CAVALCANTI, 2007).

O primeiro caso de anemia falciforme foi identificado nos Estados Unidos, por James B. Herrick em um estudante negro proveniente do Caribe, em 1910. A partir daí a condição foi associada ao corpo negro, a tal ponto que entre as décadas de 1920 e 1940 ela serviu como uma espécie de marcador racial definidor de quem seria ou não negro (RAMALHO, 2008; HERRICK, 1910).

Em 1949 James V. Neel e E. A. Beet estabeleceram o discernimento genético entre o ‘traço falciforme’ e a anemia propriamente dita. O indivíduo que recebe o alelo de apenas um dos seus genitores, portanto heterozigoto, é apenas portador do ‘traço’, pois a quantidade de hemoglobina alterada é equivalente à quantidade de hemoglobina normal o que impede a modificação estrutural da maioria das hemácias do organismo. Ele não desenvolve a doença, mas pode transmitir o alelo para seus filhos. Quando recebe o mesmo alelo de ambos os pais, o indivíduo (homozigoto) terá a anemia falciforme (FRY, 2005).

A evidência de James Herrick às hemácias falcizadas derivou de seu interesse nas recentes técnicas de diagnóstico laboratoriais, sobretudo pelas análises de sangue (CAVALCANTI, 2007).

Considera-se que a anemia falciforme foi um dos mais sensatos exemplos da seleção natural, visto que o gene da hemoglobina modificada, chamada HbS, permaneceu estável durante gerações em virtude da proteção contra a malária que possuem os portadores de traço falciforme. Essa relação foi concebida com base na presença de portadores do traço falciforme em regiões da África endêmicas de malária e na observação de sua maior resistência à infecção pelo *Plasmodium falciparum*, em comparação aos demais indivíduos. Na década de 1990, investigações foram feitas com enfermos de anemia falciforme indicaram que o gene HbS teria surgido em mais de uma região da África e em localidades da Arábia Saudita (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004; FAILACE, 2009).

No Brasil durante os anos de 1930 e 1940, a ligação da anemia falciforme à raça negra foi frequentemente acrescida da visão de que a miscigenação provocava uma epidemiologia singular da doença no país. Tal interpretação revelou exata consonância com a ideia, que então se começava a elaborar, de que a singularidade do Brasil se exprimia por sua larga população miscigenada. Ademais, diferentemente do período atual, em que há consenso científico sobre a origem africana dessa doença, naqueles anos não era unânime a crença de que a anemia falciforme ocorria apenas em indivíduos negros e que surgira em populações africanas (CAVALCANTI, 2011). O objetivo do presente trabalho é demonstrar a o melhor prognóstico de pacientes portadores de anemia falciforme, que possuem maiores níveis de hemoglobina fetal, tratados com hidroxiúreia.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Hemoglobina

A hemoglobina é uma molécula globular formada por quatro cadeias de globinas que constituem dois pares: um par de cadeias α - similares e um par de cadeias β - similares (HbA, forma mais comum no adulto). É produzida durante eritropoese, acumulando-se em grande quantidade durante a fase dos eritroblasto basófilos, policromatófilos e ortocromáticos, estendendo-se aos reticulócitos e restos de mRNA. A heme e a globina são sintetizadas separadamente, unindo-se quando a molécula da globina está quase completa (A heme é uma molécula planar formada pela condensação de 4 núcleos pirrólicos, contendo em seu centro um átomo de ferro na forma Fe^{++} . Sua síntese começa na mitocôndria, prossegue no citoplasma e termina na mitocôndria. Cada cadeia de globina tem uma bolsa onde se fixa a heme (LEONELI et al., 2000).

Os genes das globinas são similares, e contem 429 nucleotídeos (cadeias α -símile) e 444 (cadeias β -símile) distribuídos em 3 éxons, ou seja, três regiões codificadoras. Antes dos éxons existem os íntrons (extensões não codificantes que serão removidas no processo de splicing). Os éxons e íntrons são transcritos do DNA para o mRNA. No início do RNA mensageiro é acrescentado o capeamento e no final a calda poli – A, processos responsáveis por dar instabilidade e indicar o final do mRNA, consecutivamente. Após o splicing, o mRNA sai do núcleo e vai para o ribossomo, localizado no retículo endoplasmático rugoso, onde ocorre a tradução do códon do mRNA e anticódon do tRNA em proteína de estrutura primária. Um grupo de proteínas denominadas chaperonas serão responsáveis pelo dobramento das estruturas primárias em terciárias. A estrutura quaternária é formada quando ocorre a ligação das quatro globinas e o heme (ALBERTS et al., 2010).

Os genes que controlam as globinas estão localizados no braço curto do cromossomo 16 (cluster dos genes α - similares) e no braço curto do cromossomo 11 (cluster do gene β -símile) (SONATI; COSTA, 2008).

Os genes do cluster β -símile estão no braço curto do cromossomo 11, na ordem $5'-\epsilon-G^A\gamma-\psi\beta-\delta-\beta-3'$, a mesma ordem em que são ativados no período ontogenético. O gene ϵ é ativo durante o período de desenvolvimento embrionário, enquanto os genes γ predominam no período fetal. Ambos os genes δ e β são ativos em adultos, embora a transcrição do gene δ seja muito pouco eficiente, explicando a

por que a HbA₂ representa uma baixa percentagem nos adultos, tendo maior prevalência a HbA₁. Acerca de 90kb acima do gene β , localiza-se a Locus control Region (LCR), que favorece a ligação de fatores de transcrição ao complexo β -símile e favorecem sua expressão (SONATI; COSTA, 2008).

O cluster α -símile está no braço curto do cromossomo 16. Inclui um gene e um pseudogene ξ , uma duplicação de genes α inativos (pseudogenes), além de uma duplicação de genes α ativos ($\alpha 1$ e $\alpha 2$) que não diferem nas suas regiões codificadoras, e por isso produzem o mesmo tipo de cadeias α . Estes genes estão dispostos nos cluster na seguinte ordem: 5'- ξ - $\psi\xi$ - $\psi\alpha 2$ - $\psi\alpha 1$ - $\alpha 2$ - $\alpha 1$ - θ -3'. Nesse cluster existe uma região controladora semelhante ao LCR, que favorece a expressão dos genes α , cujo principal componente é denominado HS-40 (NAOUM, 2000).

2.2. Hemoglobina Fetal

Durante a fase fetal a hemoglobina fetal (HbF) predomina, sendo acompanhada por pequenas quantidades de HbA. Esta situação se inverte próximo ao nascimento, quando a produção de hemoglobina F vai sendo progressivamente substituída pela hemoglobina A (AKINSHEYE et al., 2011)

A hemoglobina fetal possui duas cadeias alfa e duas cadeias gama ($2\alpha 2\gamma$), enquanto a hemoglobina A tem duas cadeias alfa e duas cadeias beta ($2\alpha 2\beta$). Ao nascer, os eritrócitos dos bebês ainda se constituem por 60% de HbF, tendo uma substituição completa entre o terceiro e o sexto mês de vida, embora níveis discretamente elevados persistam durante os primeiros anos de vida (FLEURY, 2007).

A HbF é produzida pelos genes da globina γ e está restrita a um pequeno contingente de eritrócitos, as células falciformes (células F), cujo número é determinado geneticamente. Nos pacientes com AF, as células F contêm cerca de 20% de HbF e 80% de HbS, enquanto os outros eritrócitos contêm somente HbS. Sabe-se hoje que a presença de HbF pode alterar os sítios de contato entre as moléculas de HbS de tal maneira que a formação do polímero fica prejudicada, com consequente redução no processo de falcização (FIGUEIREDO, 2007; SANKARAN, 2008).

2.3. Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias, ou doenças da hemoglobina, são condições hereditárias caracterizadas por mutações dos genes das globinas humanas, levando a alterações quantitativas da sua síntese ou à formação de hemoglobinas estruturalmente anormais, comprometendo as suas vitais funções. São as doenças genéticas mais comuns na espécie humana, atingindo 7% da população mundial (ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, 2013).

O tipo de variabilidade mais comum no complexo gênico das globinas alfa ou beta é aquele produzido por variações de sequências que alteram o sítio de reconhecimento de uma enzima de restrição. Estas alterações ocorrem aproximadamente a cada cem bases ao longo do genoma. Para HbS, a mutação pode ser detectada pela ação da enzima de restrição Hpa I no sítio de 5kb a 3' do gene β (TEXEIRA, 2014).

A substituição de um nucleotídeo no gene de globina é a mutação mais simples e mais comum, produzindo a troca de um aminoácido na cadeia da globina. Dependendo do local e tipo de troca, a mudança poderá ser inócua, gerando uma hemoglobina (Hb) sem defeito funcional, e sem manifestação clínica, ou poderá ter defeitos variados, formando uma Hb instável (FAILACE, 2009).

Se houver a introdução de um códon precoce de término (do tipo TAA ou TAG), será produzido um segmento instável da globina e se degradará rapidamente, não tendo qualquer utilidade funcional (TEXEIRA, 2014).

O erro também poderá ocorrer no códon de término, fazendo com que a síntese da globina não seja interrompida e no ponto em que deveria e continue até encontrar um novo código de término, formando uma cadeia mais alongada (FIGUEREDO, 2011).

Ainda sobre a mutação de ponto, pode existir a formação de um mRNA não funcional, se por exemplo houver uma mudança nos nucleotídeos dos íntrons, impedindo a retirada do mesmo no processo de splicing (VERRASTRO; LORENZI; NETO, 2005).

2.4. Anemia Falciforme (AF)

A anemia falciforme é uma das doenças hereditárias monogênicas mais comuns do Brasil, introduzida no país pelo tráfico de escravos, encontrada predominantemente (mas não exclusivamente) entre os negros e pardos. A introdução mais ampla da triagem neonatal revela que no país todo anualmente nascem cerca de 200 mil heterozigotos (1:20 nascimentos) e cerca de 3.500 homozigotos (HAMERSCHLAK, 2010).

Em 1910, Herrick descreveu pela primeira vez, eritrócitos alongados em forma de foice, no sangue de um indivíduo anêmico da raça negra, embora as manifestações clínicas já fossem conhecidas séculos antes na África Ocidental. No Brasil, a primeira referência a um paciente com AF se deve a Castro, em 1933. Pauling e Cols demonstraram, em 1949, que pessoas que tinha tal patologia possuíam hemoglobinas que diferia da normal pela ausência de duas cargas negativas, pois a hemoglobina é uma proteína carregada negativamente e a eletroforese de Hb em pH alcalino (8,4 - 8,6) parte desse princípio, uma vez que durante a corrida eletroforética essas proteínas migram para o pólo positivo. As hemoglobinas com defeitos estruturais causados por substituições de aminoácidos de diferentes pontos isoelétricos vão apresentar mudanças em suas cargas elétricas, resultando na ocorrência de diferentes mobilidades e inauguraram, assim, um novo capítulo da medicina o das moléstias moleculares (BANDEIRA et al., 2003; SHEEHAN et al., 2014).

As várias formas de apresentação clínica dos pacientes portadores de anemia falciforme, em diferentes localidades do mundo, variando de formas leves, quase assintomáticas, a formas incapacitantes ou com alta taxa de mortalidade, têm sido fonte de inúmeras pesquisas há longo tempo (HAMERSCHLAK, 2010).

O haplótipo associado ao gene da HbS têm importância na gravidade clínica da anemia falciforme, estando relacionado a um quadro clínico e níveis de HbF variados. O haplótipo do tipo Senegal está associado a níveis elevados de HbF (> 15%) e curso clínico menos grave da doença; o Benin, a níveis medianos de HbF (5% a 15%) e curso clínico intermediário; o Bantu ou República Centro Africana, a níveis diminuídos de HbF (<5%) e quadro clínico mais grave; e o haplótipo Árabe-Indiano, que apresenta níveis elevados de HbF e curso clínico heterogêneo (SILVA, 2009).

Abaixo vemos um mapa de restrição com as endonucleases utilizadas para identificação dos diferentes haplótipos:

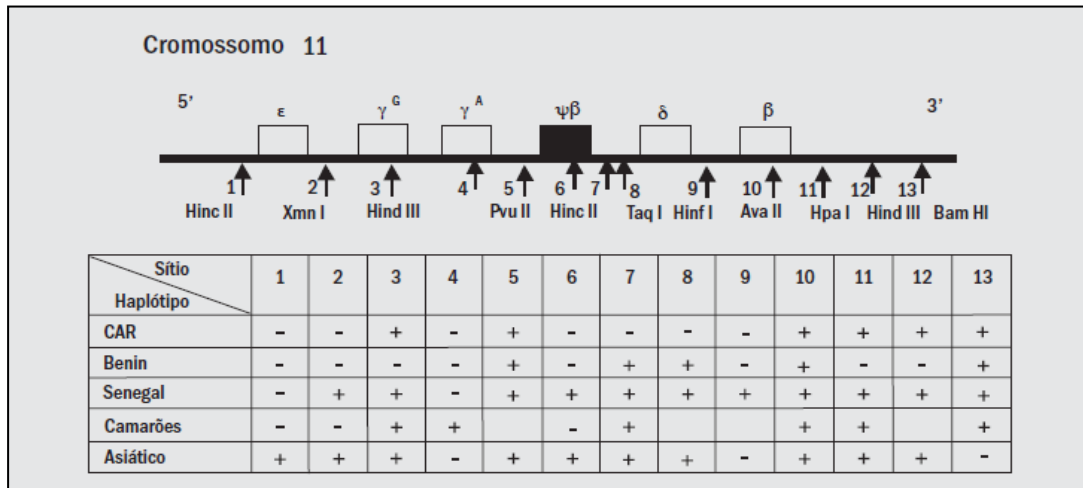


Figura 1: Mapa das enzimas de restrição responsáveis pela detecção de mutações no grupo de genes da globina beta. Fonte: Galiza Neto; Pitombeira, 2002.

2.5. Fisiopatologia da anemia falciforme

A alteração molecular da anemia falciforme é representada pela substituição de uma única base no codón 6 da globina β , a troca de uma adenina (A) por uma timina (T) (GAG - GTC). Esta mutação resulta na substituição do ácido glutâmico na posição $\beta 6$ pela valina, tendo como consequência final a polimerização das moléculas de hemoglobina anormal (HbS). Pacientes homocigotos apresentarão hemoglobina SS (HbSS), e os heterocigotos, que terão apenas o traço falciforme serão HbAS (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2002).

O eritrócito normalmente se caracteriza por serem células bicôncavas, discoides e flexíveis para realizar com eficiência as trocas gasosas e a permeabilidade de água e compostos iônicos, tendo sua vida média em 120 dias. Já os eritrócitos falciformes se condensam em estruturas em formato de foice (drepanócito) induzidas pela polimerização das moléculas de desoxi-HbS, reduzindo seu tempo de vida média para 7 a 25 dias (OLIVEIRA, 2007).

Todas as hemácias contendo uma grande quantidade de hemoglobina S podem adquirir formato de foice após a desoxigenação, em decorrência da polimerização intracelular da desoxi-HbS, e este processo é reversível após a reoxigenação. No entanto, a repetição deste fenômeno provoca lesão irreversível na membrana eritrocitária. Desta forma, mesmo na ausência da polimerização, as hemácias ficam irreversivelmente falcizadas (ZAGO; FALCÃO.; PASQUINI, 2004).

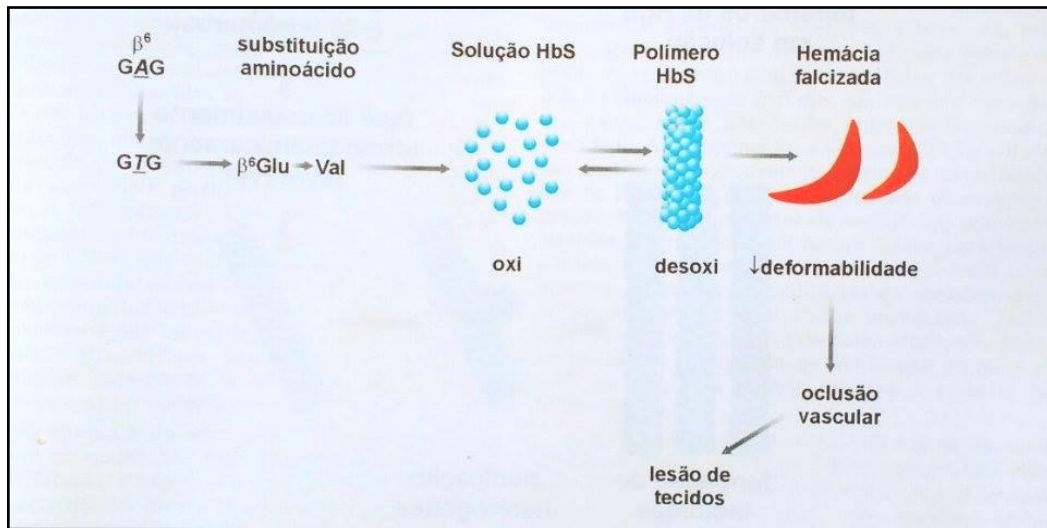


Figura 2: Fisiopatologia da anemia falciforme. Ocorre a substituição de um ácido nucleico, promovendo a troca do ácido glutâmico pela valina, fazendo com que as Hbs formem polímeros, causando vaso-occlusão e lesão tecidual. Fonte: ZAGO, M. A.; FALÇÃO, R. P. PASQUINI, 2013.

A AF é uma doença da hemoglobina com grandes repercussões vasculo-inflamatórias caracterizadas pela lesão da membrana da hemácia em virtude da falcização recorrente. Isto acaba por originar desidratação celular e desequilíbrios eletrolíticos, aumentando a densidade das células e a probabilidade de polimerização da HbS, num ciclo vicioso (LORENZI, 2006).

2.6. Cinética da falcização

A velocidade e a extensão da formação de polímeros no interior das hemácias dependem primariamente de três variáveis independentes: grau de desoxigenação, concentração intracelular de hemoglobina S e presença ou ausência de hemoglobina fetal. Uma das consequências da polimerização da HbS é a desidratação celular devida às perdas de íons potássio (K^+) e de água. Os principais mecanismos destas perdas ocorrem pela ativação excessiva do canal de transporte dos íons potássio e cloro (K^+Cl^-), estimulados pela acidificação, pelo edema celular (este canal está muito ativo nos reticulócitos, onde a desidratação desempenha papel importante na formação das células densas) e pelo canal de Gardos, devido ao aumento da concentração dos íons cálcio (Ca^{++}) (MARQUES et al., 2012).

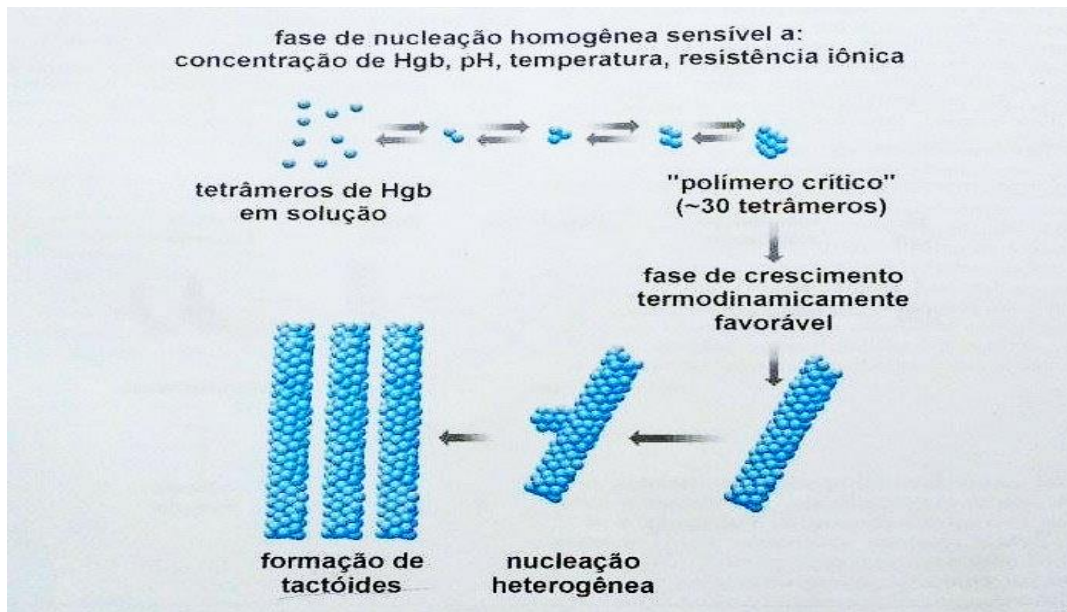


Figura 3: Formação de polímeros devido a concentração de HbS, pH, temperatura e resistência iônica. Fonte: ZAGO, M. A.; FALÇÃO, R. P., 2013.

Segundo ZAGO, M. A.; FALÇÃO, R. P. PASQUINI (2013), os polímeros de HbS desoxigenados, são estruturas tubulares, constituídas de 14 filamentos de hemoglobina S que se dispõem ao redor de um eixo central.

2.7. Vaso-oclusão

Os fenômenos de vaso-oclusão, a partir drepanócitos são a cruciais da anemia falciforme e resultam em dores e disfunção orgânica. É provável que outros fatores como proteínas do plasma e citocinas, aderência de leucócitos, anormalidades endoteliais, tônus vasomotores anormais e aderência aumentada das células vermelhas falcizadas ao endotélio também estejam envolvidos no processo de vaso-oclusão (BACKES et al., 2005).

Habitualmente, os fenômenos de vaso-oclusão ocorrem na microcirculação, no entanto, mesmo em artérias grandes, principalmente nos pulmões e cérebro. As intenções moleculares responsáveis pelas adesões das hemácias falcizadas incluem o processo de integrinas ($\alpha\beta$) presente na membrana dos reticulócitos, que é capaz de ligar á fibronectina a molécula de adesão vascular 1, na superfície das células endoteliais, particularmente a ativação por citocinas inflamatórias, além disso, tanto as células endoteliais como puma população de reticulócitos possuem CD36, que tem propriedade de ligar-se a trombospondina secretada pelas plaquetas ativadas. A trombospondina também posse propriedade de se ligar a glicanas sulfatadas nas

membranas dos drepanócitos. Várias proteínas plasmáticas, incluindo o fator de Von Willebrand, são importantes fatores na adesão dos eritrócitos deformados ao endotélio (GALIZA NETO et al., 2005).

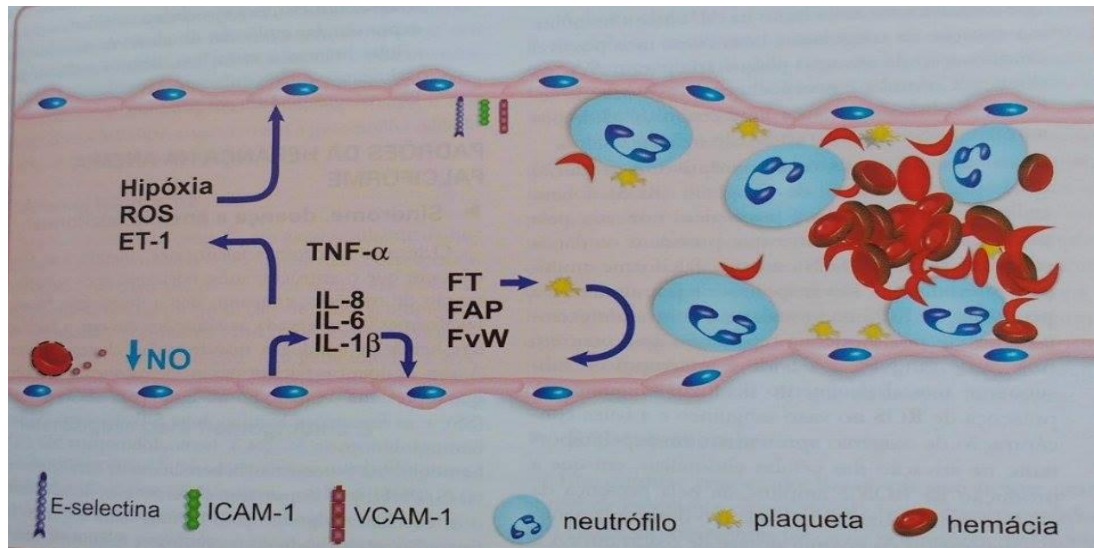


Figura 4: Processo de vaso-oclusão. Presença de drepanócitos, leucócitos e plaquetas se aderindo ao endotélio, causando hipóxia. Fonte: ZAGO, M. A.; FALÇÃO, R. P. PASQUINI, 2013.

2.8. Manifestações clínicas

Indivíduos com anemia falciforme possuem uma relevante predisposição a infecções, visto que, são as complicações mais frequentes. Observa-se, nos primeiros anos de vida, uma esplenomegalia resultante da acumulação excessiva na polpa vermelha pela retenção de eritrócitos falcizados nos cordões esplênicos e sinusóides, que evolui com a formação de trombose e infartos, culminando com a atrofia e fibrose do órgão. Este fenômeno, denominado de auto-esplenectomia, ocorre geralmente até os 5 anos de idade. Contudo, mesmo antes da auto-esplenectomia, a capacidade fagocítica mediada por opsoninas e a produção de anticorpos são afetadas em consequência da persistente agressão esplênica, levando à asplenia funcional, que se torna permanente em torno do sexto ao oitavo ano de vida (NUZZO; FONSECA, 2014).

As sintomatologias nas doenças falciformes são extremamente variáveis, mas são derivadas primariamente da oclusão vascular e, em menor grau, da anemia. Praticamente todos os órgãos podem ser afetados pela vaso-oclusão. Os recém-

nascidos portadores de doenças falciformes possuem níveis elevados de Hemoglobina Fetal (HbF) e, por essa razão, não apresentam manifestações clínicas significativas até os 6 meses de idade, período em que há o declínio dos níveis de HbF (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2014).

De acordo com o que já foi evidenciado, as manifestações clínicas nos pacientes afetados por esta patologia dar se em diferentes fases da vida, por possuir uma relevante heterogeneidade as causas ainda não são inteiramente compreendidas. Visto que os pacientes podem se encontrar num risco perdurável e elevado de desenvolvimento de complicações clínicas possuindo grande variabilidade, de formas quase assintomáticas até clinicamente graves, com ocorrência de falência de órgãos vitais, como coração, rins, pulmões; sendo responsáveis por alta mortalidade na infância ou fase juvenil, num período muito curto de tempo, especialmente devido aos repetido episódios vaso-oclusivos e deficiência imunológica (NAOUM, 2000; BANDEIRA et al., 2004), com participação direta dos neutrófilos em ambos os processos, sendo potenciais indutores de formação de EROs (espécies reativas de oxigênio), estresse oxidativo, obstrução vascular e processos inflamatórios (NUZZO; FONSECA, 2004; RUIZ, 2007; PEDROSA, 2013).

Sistema Linfo-hematopoiético	Sistema nervoso central
Anemia;	Acidente isquêmico transitório;
Asplenia;	Acidente vascular cerebral;
Esplenomegalia cônica (rara);	Hemorragia intraparenquimatosa;
Sequestro esplênico agudo	Hemorragia subaracnoide
Pele	Cardiopulmonar
Palidez;	Cardiomegalia;
Icterícia;	Insuficiência cardíaca;
Úlceras de perna	Hoertensão pulmonar;

	<p>Infarto pulmonar;</p> <p>Pneumonia</p>
Osteoarticular	Urogenital
<p>Síndrome mão-pé;</p> <p>Dores osteoarticulares;</p> <p>Osteomelite;</p> <p>Necrose asséptica de cabeça do fêmur e úmero;</p> <p>Osteoporose;</p> <p>Compressão vertebral;</p> <p>Gnatopatia</p>	<p>Priapismo;</p> <p>Hipostenúria, proteinúria;</p> <p>Insuficiência renal crônica</p>
Olho	Gastrointestinal e abdominal
<p>Retinopatia proliferativa;</p> <p>Glaucoma;</p> <p>Hemorragia retiniana ou vítrea</p>	<p>Crises de dor abdominal;</p> <p>Cálculos biliares;</p> <p>Icterícia obstrutiva;</p> <p>Hepatopatia crônica;</p> <p>Colestase intra-hepática</p>
	Geral
	<p>Hipodesenvolvimento somático;</p> <p>Retardo da maturação sexual;</p> <p>Maior suscetibilidade a infecções</p>

Tabela 1: Principais manifestações e complicações clínicas decorrentes da anemia falciforme. Fonte: adaptado de ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2014.

2.9. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os principais aspectos do diagnóstico das síndromes falciformes baseiam-se na história clínica e familiar, no hemograma, depende fundamentalmente da comprovação da hemoglobina S pela eletroforese de hemoglobinas, utilizando conjuntos complementares de suportes e tampões que permitam a distinção das diferentes hemoglobinas anormais (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2014).

As técnicas utilizadas para avaliar amostras de sangue encaminhadas ao laboratório com suspeitas de anemia falciforme, ou para acompanhamento e controle da doença, incluem teste que podem ser subdivididos em quatro grupos:

Confirmatórios da presença de HbS nas hemácias: teste de falcização onde é utilizada a eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose com pH 8.4, em gel de agarose com pH 6.2, ou teste de solubilidade da hemoglobina em tampão fosfato concentrado.

Determinantes de genótipos (AS, SS, SC, dentre outros): eletroforese de hemoglobinas em meios alcalino e ácido, dosagem de HbF e HbA2, e Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) ou Eletroforese com Focalização Isoéletrica (FIE);

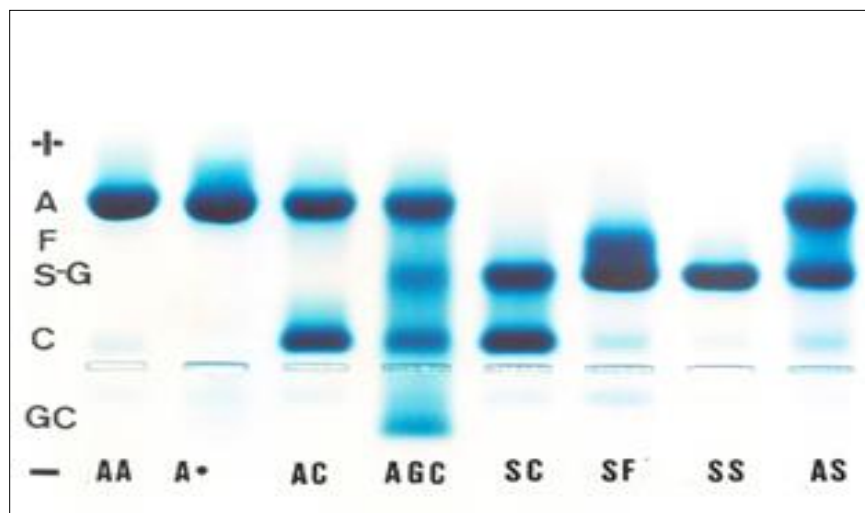


Figura 5: Eletroforese de hemoglobina, realizada em gel de agarose, em pH alcalino, demonstrando diversos genótipos de hemoglobinas. Fonte: Medicina geriátrica. Acesso em 20 de março de 2016. Disponível em: <<http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/eletroforese-das-hemoglobinas/>>.

Determinantes de haplótipos por meio de técnicas de biologia molecular podendo ser facilmente identificada pela Reação em Cadeia Polimerase (PCR), e em seguida sequenciamento de DNA ou digestão de enzimas de restrição apropriada;

A Monitoração é feita através do hemograma, contagem de reticulócitos, morfologia eritrocitária, dosagens de ferritina, bilirrubina, ácido úrico, fosfatase alcalina, lactato desidrogenase (LDH) e metaemoglobina, e pesquisas intracelulares de corpos de Heinz, HbH e HbF (BRASIL, 2002; MELO *et al.*, 2006; Brasil, 2009; ZANATTA; MANFREDINI, 2009).

Todos os recém-nascidos de grupos populacionais onde a frequência da mutação para HbS é elevada devem ser submetidos a triagem neonatal para a detecção de DF. Atualmente, são bem conhecidos os benefícios do diagnóstico precoce, introdução de antibioticoterapia profilática e programa adequado de vacinação. Alguns estudos bem controlados mostram que a introdução dessas medidas permite reduzir a mortalidade nos cinco primeiros anos de vida de 25% para aproximadamente 3%. É indispensável para o diagnóstico correto das síndromes falciformes o estudo de todos os familiares disponíveis (ZAGO; PINTO 2007; RUIZ, 2007).

Os procedimentos laboratoriais para o diagnóstico em amostras de recém-nascidos devem separar com segurança a HbF das outras hemoglobinas. O teste pode ser realizado em sangue de cordão umbilical ou amostras de sangue venoso coletado em papel filtro, podendo ser utilizada a mesma estratégia de coleta de amostras para outros testes neonatais (“teste do pezinho”) (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2014).

As provas de coagulação são normais durante a fase estável, mas, durante os episódios vaso-oclusivos, alguns testes podem apresentar alterações características de hipercoagulabilidade. É indispensável para o diagnóstico correto das síndromes falciformes o estudo de todos os familiares disponíveis (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2014).

2.9.1. Hemograma

Anemia grave do tipo normocítica-normocrômica com elevado grau de anisocitose e poiquilocitose. Hb = 6 a 9g/dL, em pacientes não transfundidos; VCM

variável, geralmente normocítico a levemente macrocítico (porém menor que 110fL); RDW: elevado > 19,5%; CHCM normal, porém com RDW aumentado (variação da CHCM), pois os drepanócitos irreversíveis são células desidratadas (hipercrômicas), presença de macrócitos policromáticos recém-lançados na circulação; Morfologia eritrocitária apresentando drepanócitos (variável, entre 2 a 4+), alvo (grau variado, 1 a 3+), policromasia (1 a 3+), raros esferócitos, eritroblastos em grande número durante as crises falciformes. Podem ser vistos corpos de Jolly, pontilhado basófilo e alguns fragmentos de eritrócitos; Leucócitos elevados durante processos hemolíticos ou infecciosos, com ou sem desvio à esquerda; Plaquetas aumentadas em função da atrofia do baço, que normalmente é um órgão que armazena cerca de 1/3 das plaquetas circulantes. Podem estar levemente diminuídas em crianças pequenas que possuam o baço aumentado (FAILACE, 2009).

Como em toda anemia hemolítica grave, há necessidade constante de reposição de ferro (salvo em pacientes que recebem transfusão e podem ter excesso de ferro) e folato. Desse modo, na carência de um desses fatores poderá haver sobreposição de quadros de anemia ferropriva ou megalobástica, respectivamente (FAILACE, 2009).

2.10. HIDROXIURÉIA

Conhecida como Hydrea, a hidroxiuréia (HU) é composta de simples estrutura molecular, semelhante à uréia. Diferenciando-se apenas no que diz respeito à hidroxilação do átomo de nitrogênio adjacente à cetona da uréia, presumindo-se, dessa forma, que sua atuação medicamentosa esteja associada a esse átomo (TRINDADE, 2009).

Este fármaco promove bloqueio da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) pela inibição da ribonucleotídeo redutase, mantendo as células em fase S do ciclo celular (CANÇADO; LOBO; ÂNGULO; ARAÚJO; JESUS, 2009).

O mecanismo de ação da HU não é completamente conhecido, esse mecanismo permite que o fármaco seja utilizado na terapêutica de doenças infectocontagiosas, neoplasias e distúrbios hematológicos. Sabe-se que além de elevar os níveis de hemoglobina fetal nos eritrócitos, o que reduz a chance de polimerização da hemoglobina S, diminuindo a formação de hemácias falcizadas,

diminui os números de neutrófilos, e altera a adesividade das hemácias ao endotélio (ANVISA, 2002).

Atualmente, é o único fármaco aprovado pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da doença da DF, sendo sintetizada pela primeira vez na Alemanha, por Dressler (FERRAZ; WEILER, 2012).

Estudo prévio mostrou que a HU tem efeitos múltiplos sobre a linhagem eritrocitária, isto é, promove elevação no nível de Hb F em cerca de 60% dos pacientes tratados, eleva a taxa de hemoglobina, do VCM (volume corpuscular médio) e reduz o número de reticulócitos. A concentração da Hb F apresenta correlação com redução das crises dolorosas durante o tratamento (PEDROSA, 2013; SILVA; SHIMAUTI, 2006). Em portadores de anemia falciforme, a redução na taxa de hemoglobina total associada à acentuada reticulocitose caracteriza a gravidade da anemia hemolítica, assim a redução no nível de reticulócitos durante o tratamento, sugere a redução na hemólise. Outra resposta favorável deste agente terapêutico tem sido a diminuição da expressão de moléculas de adesão tais como fosfatidilserina da superfície eritrocitária e plaquetária, a anexina V, bem como a diminuição das proteínas receptoras localizadas em células endoteliais, contribuindo desse modo para a redução das crises vaso-oclusivas (CANÇADO, 2009).

É um agente terapêutico de administração oral (cápsulas de 500 mg) e de fácil absorção, atingindo nível plasmático máximo entre 20-30 minutos (respondentes rápidos) e 60 minutos (respondentes lentos) após sua administração, apresentando meia vida plasmática de 3 a 4 horas, sendo metabolizada no fígado e excretada por via renal (80%). A dose recomendada varia de 15-30mg/Kg/dia, não devendo exceder a dose máxima tolerada estimada em 35mg/Kg/dia, que é a maior dose capaz de promover melhora, o mais proeminente possível, do curso clínico da doença, sem a ocorrência de toxicidade hematológica, hepática renal ou gastrointestinal (PEDROSA, 2013; FERRAZ; WEILLER, 2012).

No entanto apesar de seu uso ser considerado o marco no tratamento da AF, a HU parece estar envolvida com possíveis efeitos adversos, destacando-se, dentre eles, atividade citotóxica e carcinogênica, sugerindo uma cuidadosa avaliação da relação entre riscos e benefícios ao seu uso (CANÇADO et al, 2009).

Segundo Cançado et al., (2009), dentre os possíveis efeitos adversos relacionados à administração da HU, destacam-se sintomas os neurológicos: letargia, cefaleia, tonturas, desorientação e alucinações (raras); gastrointestinal:

estomatite, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e constipação; dermatológico: erupção máculo-papular, eritema facial e periférico, alopecia, hiperpigmentação da pele e das unhas, pele seca, ulceração da pele ou agravamento de úlcera já existente; renal: elevação dos níveis séricos de ureia e creatinina; hepático: elevação das aminotransferases (ALT, AST); reprodutivo: oligospermia, azoospermia; mielotoxicidade, hiperesplenismo (em crianças), entre outros.

Deve-se ter em mente que, por apresentar excreção renal, há necessidade de redução de dose em pacientes com insuficiência renal. Até o momento, os estudos têm mostrado baixo risco de desenvolvimento de neoplasia associada ao uso de HU (FIGUEIREDO, 2007).

Seja qual for o efeito adverso (incluindo alteração laboratorial) é de grande importância ser avaliado. As principais causas de falha no tratamento com hidroxauréia está relacionado a má aderência ao tratamento, reserva medular inadequada ou insuficiente, fatores genéticos associados que possam interferir na resposta à HU (farmacogenômica) (CANÇADO et al., 2009).

3. METODOLOGIA

A presente pesquisa foi desenvolvida através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva transversal baseada em pesquisa de livros da biblioteca do Centro Universitário Tiradentes, campus Maria Úchoa.

Também foram pesquisados artigos em base de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Google acadêmico, utilizando os descritores: anemia falciforme, hemoglobinopatias, hemoglobina fetal, e hidroxauréia. Foram pesquisados artigos em português, inglês e espanhol de conteúdo completo, compreendidos entre o período de 2010 a 2014, sendo utilizados alguns artigos compreendidos a anos anteriores para fundamentação do histórico da doença.

Os Critérios de exclusão foram artigos que não se adequassem aos descritores, nem períodos e citados acima.

Foram utilizadas 44 bibliografias, destas 30 são artigos, 09 livros, 04 dissertações de mestrado, 01 trabalho de conclusão de curso, e um site (imagem). Dos 31 artigos publicados em periódicos e revista, 4 foram em inglês, 1 em espanhol e 25 em português.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cançado et.al (2009); Silva (2006); Pedrosa (2013); Ferraz (2012); discutem que há efeitos variados sobre a linhagem eritrocitária, promovendo elevação nos níveis de Hb F em cerca de 60% dos pacientes tratados, há elevação da hemoglobina, do VCM (volume corpuscular médio) e redução do número de reticulócitos. A concentração da HbF apresenta correlação com diminuição das crises dolorosas durante o tratamento. Em portadores de anemia falciforme, o declínio na taxa de hemoglobina total associada à acentuada reticulocitose caracteriza-se a gravidade da anemia hemolítica, sendo assim, a redução no nível de reticulócitos durante o tratamento, sugere a atenuação na hemólise. Outra resposta favorável deste agente terapêutico tem sido a diminuição da expressão de moléculas de adesão tais como fosfatidilserina da superfície eritrocitária e plaquetária, a anexina V, bem como das proteínas receptoras localizadas em células endoteliais, contribuindo desse modo para a redução das crises vaso-oclusivas.

Os efeitos visualizados por estes autores são plausíveis, visto que, a hidroxiúreia age bloqueando a síntese de DNA no gene β , favorecendo a transcrição do gene γ , fazendo com que se eleve os níveis de hemoglobina fetal, impedindo a formação dos polímeros e conseqüentemente, o processo de falcização e vaso-oclusão.

Bandeira et.al (2004), realizou um estudo com 5 crianças portadoras de anemia falciforme (SS), onde a dose maior de hidroxiuréia utilizada foi de 25mg/kg/dia.

Foi constatado que o nível de HbF elevou-se nos cinco pacientes, variando de 12,2% a 17,6%, respectivamente antes e após o uso da HU, obtendo-se assim, uma média significativa após a introdução da medicação.

O gráfico abaixo mostra níveis de hemoglobina fetal em pacientes tratados com HU, segundo Bandeira et al., (2004). Antes do tratamento (AHU) e após (PHU).

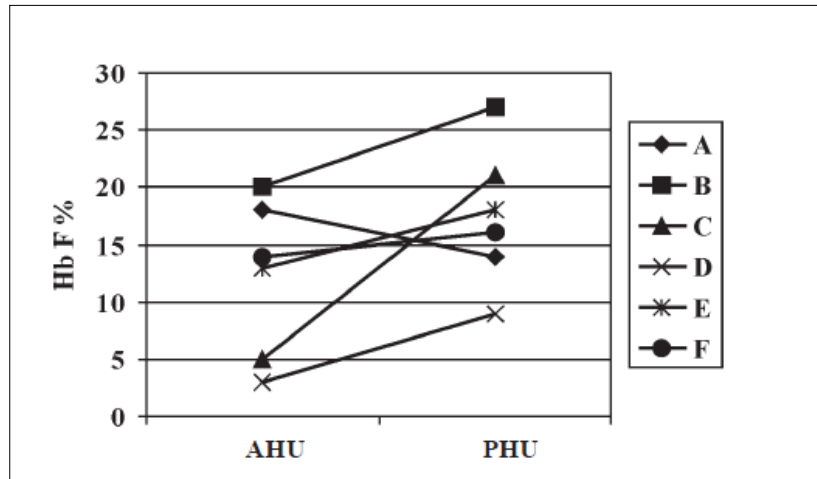


Gráfico 1: Níveis de hemoglobina fetal nos pacientes antes e após a administração da hidroxiúreia. Fonte: Bandeira et.al, 2004.

Torres et al., (2003), conta sobre o caso de uma criança, diagnosticada através da eletroforese de hemoglobina, aos três anos de idade, com Hemoglobina S homozigota. Na admissão ele foi encontrado estado geral regular; hepatomegalia; tronco curto secundário colapso vertebral; hepatite C; sobrecarga de ferro e alo anticorpo anti Cartwright para (YT para), e já havia tido seis crises dolorosas no ano anterior.

O número de crise vaso-oclusiva, os dias de internação e o número de transfusões antes do início do tratamento com HU anos foram comparados com os mesmos parâmetros para 6,12, 24, 36 e 72 meses de tratamento. A redução foi observada na frequência de vaso-oclusiva de crise, transfusões e dias de hospitalização durante o tratamento em comparação com HU período anterior. As respostas clínicas e laboratoriais obtidas permitiram o paciente e sua integração escolar social. Os efeitos adversos foram leves e reversíveis após a cessação HU temporariamente.

	Basal	Meses					
		6	12	17	24	36	72
Hb g/dl	7.5	7.9	8.8	6.4	9.6	9.7	10.5
VCM fl	110.9	122.6	130.2	125.6	124.5	127.7	124.8
Reticulocitos x 10 ⁹ /l	552	386	-	-	285	95.8	237
Leucocitos x 10 ⁹ /l	10.9	5.9	6.2	2.3	5.0	5.5	6.4
NAN x 10 ⁹ /l	5.01	2.18	2.85	1.15	2.95	2.97	3.7
Hb F %	6.2	11	11	-	40	38	38
Hb S %	91	86	85.8	-	58	60.1	69
Nº de crisis de dolor	6	1	2	-	1	0	1
Días de internación	89	0	0	25	0	0	0
Número de transfusiones	6	0	0	1	0	0	0
Ferritina ng / ml	1588	944.2	524.9	-	-	-	463
Hierro hepático mg/g tejido seco	11.54	-	3.3	-	-	-	-
Toxicidad-							
-Mielotoxicidad	0	0	0	1	0	0	0
-Hepática / renal	0	0	0	0	0	0	0
Reacciones adversas	--	--	--	--	HC*	--	--
Peso	30	32.7	33.6	37.3	37.7	45.1	53
HU mg/kg/día	15	25	29.76	32.10	30.31	28.75	23

Tabela 2: resultados dos exames laboratoriais da criança, durante o tratamento: Fonte: TORRES, 2003.

Silva; Shimauti, (2006) demonstraram uma associação entre a heterogeneidade clínica da anemia falciforme e os níveis de HbF. Um estudo que demonstrou os riscos e benefícios do uso de hidroxiureia, agente terapêutico indutor da síntese de HbF, concluiu que a administração da droga está associada a uma redução de morbidade e mortalidade dos pacientes com anemia falciforme.

Ramalho (2008), ressalta uma solução prática e econômica que vem sendo apontada, desde a década de 70, é a inclusão da pesquisa da hemoglobina S dentre os exames de rotina das gestantes, o que pode ser feito por testes de solubilidade, visto que, são exames simples utilizam reagentes baratos e não exigem qualquer aparelhagem especializada. Dessa forma, o exame eletroforético do sangue do recém-nascido, que pode inclusive ser feito com amostra de sangue do cordão umbilical, ficará restringido aos filhos das heterozigotas com o traço falciforme, já que essa é uma das condições genéticas indispensáveis para o nascimento de uma criança homozigota com anemia falciforme (Silva, 1993).

Os resultados demonstram que os níveis de hemoglobina fetal podem ser utilizados como fator prognóstico nos pacientes com anemia falciforme, no entanto

não deve ser a única ferramenta diagnóstica para prever o quadro clínico destes pacientes.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Hidroxiuréia apresenta poucos efeitos adversos e efeito mielossupressor facilmente detectável e reversível após a suspensão do uso da mesma. Diante da eficácia e efetividade da Hidroxiuréia na doença falciforme, vários autores têm se manifestado a favor do uso deste medicamento, salientando que os riscos relacionados às complicações secundárias à DF são mais elevados e graves que os riscos relacionados aos efeitos adversos da Hidroxiuréia. Por conseguinte, este é um medicamento assegurado e de fácil controle, que corrobora com a elevação da hemoglobina fetal, promovendo o declínio da sintomatologia, mantendo os resultados laboratoriais estáveis.

Parâmetros preventivos vêm sendo atribuídos possibilitando a melhora clínica, qualidade de vida e o tempo de sobrevivência dos pacientes portadores de doença falciforme. A inclusão do Programa Nacional de Triagem Neonatal vem sendo de grande importância, apresentando ser um passo importante na diminuição das taxas de mortalidade por Anemia Falciforme nos primeiros dois anos de vida, pois permite a identificação precoce desses indivíduos e a consequente introdução de profilaxia adequada.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter-nos dado saúde e força para superar as dificuldades.

A este centro universitário, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbramos um horizonte superior, consolidado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presentes.

A nossa orientadora Renata Almeida Rocha Maria, e nosso co-orientador Benisio Ferreira da Silva Filho, pelo suporte, e por suas correções e incentivos.

Aos nossos pais e parentes, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da nossa formação, o nosso muito obrigado.

6. REFERÊNCIAS

ALBERTS, B. Biologia molecular da célula. Editora Artmed, São Paulo, 2010.

ÂNGULO, I.L. Crises falciformes. **Revista de medicina. Ribeirão Preto**, v. 36, p.427-430, 2003.

BRUNETTA, D.M. et al. Manejo das complicações a Manejo das complicações agudas da doença f da doença f da doença falciforme. **Revista de medicina. Ribeirão Preto**, v.43, n.3, p.231-7, 2010.

BANDEIRA, F.M.G.C. et al. Diagnóstico da hemoglobina S: Análise comparativa do teste de solubilidade com a eletroforese em pH alcalino e ácido no período neonatal. **Revista brasileira de saúde materna infantil. Recife**, v. 3, n.3 p. 265-270, 2003.

BACKES, C.E. et al. Triagem neonatal como um problema de saúde pública. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia. São Paulo**, v.27, n.1, p.43-47, 2005.

CARROCINI, G.C.S. Influência da $\delta\beta$ -Talassemia ou de elementos de regulação em indivíduos com Hemoglobina Fetal aumentada na população da região Noroeste do Estado de São Paulo. 2011. 120 f. Tese (Mestrado em genética). Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho. São Paulo. 2011.

CAVALCANTI, J.M. Doença, Sangue e Raça: o caso da anemia falciforme no Brasil, 1933- 1949. 2007. 148 f. Tese (Mestrado em História das Ciências e da Saúde). Rio de Janeiro. 2007.

CAVALCANTI, J.M.; MAIO, M.C. Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940. **História, Ciências, Saúde. Rio de Janeiro**, v.18, n.2, p.377-406, 2011.

CANÇADO, R.D. et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia.** São Paulo, v.31, n.5, p.361-366, 2009.

DE PAIVA, Roberto B. et al. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.27, n.1, p.54-58, 1993.

DI NUZZO, D.V.P.; FONSECA, S.F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v.80, n.5, p.347-354, 2004.

FRY, P. H.: O significado da anemia falciforme no contexto da “política racial” do governo Brasileiro 1995-2004. **História, Ciências, Saúde**. Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 374-70, maio-ago. 2005.

FIGUEIREDO M.S. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. São Paulo, v.29, n.3, p.313-315, 2007.

FERRAZ, F. N; WEILER, E. B. Uma abordagem sobre o uso da hidroxiuréia e do transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento da anemia falciforme. **Arquivo de ciência e Saúde UNIPAR**, Umuarama, v.16, n.1, p. 51-58, 2012.

FLEURY, M.K. Haplótipos do cluster da globina beta em pacientes com anemia falciforme no Rio de Janeiro: Aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista brasileira de análises clínicas**. Belo Horizonte, v.39, n.2, p.89-93, 2007. FIGUEREDO, M.S.; KERBAUY, J.; LOURENÇO, D.M. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP- EMP hematologia. Editora Manole. Barueri- SP, 2011.

FAILACE, R.; Hemograma manual de interpretação. Editora Artmed, 5ª edição. Porto alegre 2009.

GALIZA NETO, G.C et al. Análise dos haplótipos do gene da β S-globina no Ceará. **Jornal Brasileiro de Patologia clínica e medicina laboratorial**. Ceará, v.41, n.5, p.315-21, 2005.

GALIZA NETO, G.C.G. PITOMBEIRA, M.S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 51-56, 2003.

HAMERSCHLAK, N. Manual de hematologia: programa integrado de hematologia e transplante de medula óssea. Editora Manole, 1 ed. São Paulo, 2010.

HERRICK, M.D. Peculiar Elongated and Sickle-shaped Red Blood Corpuscles in a Case of Severe Anemia. **Yale journal of biology and medicine**. Chicago, v.14 n.5, p.179-184, 1910.

LEONI, G.G et al. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. São Paulo, v.22 n.3, p.396-403, 2000.

LORENZI, T.F. Manual de hematologia propedêutica e clínica. Editora Guanabara, 4 ed. Rio de Janeiro, 2006.

MARQUES, V. et al. Revendo a anemia falciforme: sintomas, tratamentos e perspectivas. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**. São Paulo, v.3, n.1, p.39-61, 2012.

MURAO, F.: FERRAZ, M.H.C. Traço falciforme – heterozigose para hemoglobina S. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. São Paulo, v.29, n.3, p.223-225, 2007.

NAOUM, P.C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. São Paulo, v. 22, n1, p.05-22, 2000.

OLIVEIRA, R.A.G. Hemograma como fazer e interpretar. Livraria médica paulista editora. São Paulo, 2007.

PEDROSA, A.M. Estudo de citotoxicidade, inflamação e estresse oxidativo em neutrófilos de pacientes com anemia falciforme: influência do tratamento com

hidroxiuréia. 2013. 111 f. Tese (Mestrado em ciências farmacêuticas). Universidade federal do Ceará, Fortaleza, 2013.

RUIZ, M.A. Anemia Falciforme: Objetivos e resultados no tratamento de uma doença de saúde pública no Brasil. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. São Paulo, v.29, n.3, p.203-206, 2007.

RAMALHO, A. S.; GIRALDI, T.; MAGNA, L.A. Estudo genético- epidemiológico da hemoglobina S em população do sudeste do Brasil. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. São Paulo, v.30, n.2, p.89-94, 2008.

SILVA, M.C; SHIMAUTI, E.L.T. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Paraná, v.28, n.2, p.144-148, 2006.

SILVA, L.B.; GONÇALVES, R.P.; MARTINS, M.F. Estudo da correlação entre os níveis de hemoglobina fetal e o prognóstico dos pacientes com anemia falciforme. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. Fortaleza, v. 31, n. 6, p. 417-20, 2009.

SOUZA, C.G. O campo da anemia falciforme e a informação genética: um estudo sobre o aconselhamento genético. **Sociedade e Estado**. Brasília, v. 21, n. 1, p. 267-269, 2006.

SILVA, L.B; GONÇALVES, R.P. Características fenotípicas dos pacientes com anemia falciforme de acordo com os haplótipos do gene da β S-globina em Fortaleza, Ceará. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. Ceará, v. 23, n.5, 2009.

SONATI, M.F; COSTA, F.F. Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v.84, n. 4, 2008.

SHEEHAN, V.A. et al. Whole Exome Sequencing Identifies Novel Genes for Fetal Hemoglobin Response to Hydroxyurea in Children with Sickle Cell Anemia. **Plos one**. Georgia, EUA, V. 9, n. 10, 2014.

The Developmental Stage-Specific Repressor BCL11A regulates SANKARAN, V.G. et al. Human Fetal Hemoglobin Expression. **SCIENCE**. Reino Unido, v.32, n.19, 2008.

TORRES A.F et al. Efecto de la hidroxiiurea en hemoglobina s. **Servicio de Hematología-Oncología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan**. Buenos Aires, v.63, p.140-142, 2003.

TEIXEIRA, P.M.S. Hemoglobinopatias: Clínica, diagnóstico e terapêutica. 2014. 83 f. Tese (Mestrado em hematologia). Faculdade de medicina da universidade de Coimbra, São Paulo. 2014.

TRINDADE, K.M. Parâmetros eritrocitários, número de hospitalizações e de transfusões antes e após o uso de hidroxiiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados na fundação hemopa (Trabalho de conclusão de curso). Faculdade de Biomedicina da Universidade Federal do Pará, Belém, 2009.

VERRASTRO, T.; LORENZI, T. F.; NETO, S.W. Hematologia Hemoterapia Fundamentos de morfologia, patologia e clínica. Editora Atheneu. São Paulo 2005.

ZANATTA, T.; MANFREDINI, V. Comparação entre métodos laboratoriais de diagnóstico de Doenças Falciformes. **NewsLab**. Rio Grande do Sul- edição 94, 2009.

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**. São Paulo, v.29, n.3, p.207-214, 2007.

ZAGO, M. A.; FALÇÃO, R. P. PASQUINI, R. Tratado de hematologia. Editora Atheneu. São Paulo, 2013.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. Hematologia Fundamentos e práticas. Editora Atheneu, São Paulo 2004.

Medicina geriátrica: Geriatria e gerontologia. Disponível em:
<<http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/eletroforese-das-hemoglobinas/>>. Acesso em 20 de março de 21.

Agencia nacional de vigilância sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doença falciforme. Disponível em: < www.avisa.gov.br. Acesso em 20 de março de 21.