

ANEMIA FALCIFORME: UMA VISÃO GERAL

SICKLE CELL ANEMIA: A GENERAL VIEW

ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR^{1*}, DANIELA DIANA OLIVEIRA², EMANUELLE ZINGLER DE OLIVEIRA², MIKAELE FARIA RAMOS²

1. Professor do Curso de Biomedicina 2. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – M.G; 2. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – M.G; 2. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – M.G;

* Rua Salermo, 299, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35.160-214 dr.arilton@gmail.com

Recebido em 10/09/2015. Aceito para publicação em 18/11/2015

RESUMO

A Anemia Falciforme é uma doença genética na qual ocorre uma mutação pontual no gene Beta () das globinas devido a troca de dois aminoácidos (ácido glutâmico pela valina). A doença apresenta-se clinicamente em homocigotos para o gene da hemoglobina S, apresentando-se atualmente como uma importante doença no que se refere a anomalias genéticas. Devido a sua grande incidência no Brasil, o país adotou medidas na triagem neonatal através do teste do pezinho, através do qual é diagnosticada a Anemia Falciforme dentre outras doenças. Atualmente existe um crescente número de indivíduos heterocigotos para a referida doença (Traço falciforme), sendo assim, é de suma importância a realização do aconselhamento genético, tendo como objetivo propiciar aos indivíduos heterocigotos para a doença, informações sobre o risco presente para a sua prole. Este trabalho é uma revisão de caráter bibliográfico com o objetivo de realizar um explanado geral sobre a atual realidade da doença falciforme, perante o cenário de saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia Falciforme, Diagnóstico, Tratamento, Anomalias Genéticas.

ABSTRACT

Sickle cell anemia is a genetic disease in which there is a point mutation in the beta gene () globin due to the exchange of two amino acids (glutamic acid to valine). The disease presents clinically homozygous for hemoglobin S gene, presenting today as an important disease in terms of genetic anomalies. Because of its prevalence in Brazil, the country has taken steps in newborn screening through newborn screening, through which it is diagnosed sickle cell disease among other ailments. Currently there is a growing number of individuals heterozygous for the said disease (sickle cell trait), so it is very important the realization of genetic counseling, aiming to provide to individuals heterozygous for the disease, information about this risk to their offspring. This work deals with is a bibliographical review in order to carry out a general explained about the current reality of sickle cell disease before the public health setting.

KEYWORDS: Sickle Cell Disease, Diagnosis, Treatment, Genetic anomalies.

1. INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme é uma doença genética causada por uma mutação pontual no gene Beta () das globinas que levam a produção de hemoglobinas alteradas. Ocasionalmente por uma simples troca de aminoácidos nas bases do DNA, hoje é considerada uma importante variante clínica no que diz respeito às anomalias genéticas¹.

A causa da alteração hemoglobínica é a substituição do ácido glutâmico por uma valina na posição seis da cadeia polipeptídica, tendo como consequência uma modificação físico-química na molécula da hemoglobina, produzindo a hemoglobina S. A hemoglobina S (Hb S) é decorrente do processo de polimerização fisiologicamente provocado pela baixa tensão de oxigênio, acidose e desidratação. Alterações conformacionais são observadas nos eritrócitos dos indivíduos portadores da síndrome, os quais passam a apresentar uma forma de foice, o que pode levar a vaso-occlusão e também redução no tempo de vida útil².

Os portadores da síndrome apresentam episódios de crise aguda, com uma variada sintomatologia como acidentes vasculares, priapismo, ulcerações e crises dolorosas afetando a qualidade de vida do paciente, sua autoestima, relações sociais e psíquicas. Na maioria das vezes o tratamento é paliativo e específico, de acordo com a crise sofrida. O aumento no número de casos dessa síndrome e sua dimensão levaram a inclusão da Anemia Falciforme na pesquisa de hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio da Portaria Nº 822/01³.

Devido a importância da Anemia Falciforme para seus portadores e a saúde pública, o objetivo desse estudo foi o de realizar uma revisão bibliográfica de forma consistente e respaldada sobre a Anemia Falciforme destacando seus aspectos gerais como etiologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esta Metodologia é conceituada como descrição do material e dos métodos para o desenvolvimento da pesquisa, assim como, das técnicas e processos utilizados na investigação⁴.

A metodologia da pesquisa desenvolvida trata-se de uma revisão de caráter bibliográfico, com o intuito de realizar um apanhadointerdisciplinar analisando os aspectos gerais da anemia falciforme.

Para o desenvolvimento da pesquisa foram utilizados como referenciais teóricos artigos científicos publicados entre os anos de 1990 a 2015 em sites como: Pubmed, Bireme e Scielo que abordem a Anemia Falciforme. Palavras-chave: Anemia Falciforme. Doenças Falciformes. Traço Falciforme.

3. DESENVOLVIMENTO

O primeiro a observar as “células em foice”, como pode ser visto na Figura 1, foi James Henrick, médico de Chicago, em 1910, observando o esfregaço de um estudante de medicina negro com a anemia em fase grave.



Figura 1. A direita, hemácia em forma de foice. **Fonte:** Minha Vida (2015)⁶.

Em 1949, Paulling e colaboradores descobriram a utilização da eletroforese no diagnóstico associado à lenta migração da hemoglobina; foi observado também que os pais dos portadores possuíam hemoglobina A e S ao mesmo tempo. Visto a importância da eletroforese, as hemoglobinas anormais passaram a ser submetidas a esse método. Quanto ao caráter bioquímico, só foi descoberto em 1957 por Ingran, que relatou a substituição do ácido glutâmico pela valina no sexto aminoácido da cadeia de globina Beta. Tal afirmação pode definir que apenas uma substituição de um único aminoácido pode causar alteração no produto gênico de maneira a alterar as funções normais do indivíduo⁵.

Já Emmel, demonstrou que as hemácias se falcilizavam quando o sangue era deixado em temperatura ambiente por vários dias. Porém, só foi reconhecida a queda da tensão do oxigênio por Hahne Gillespie em 1927. Em 1923, foi associado ao fôçamento como

caráter genético, como um traço autossômico dominante. Anos depois, Nelle Beer reconheceram a heterozigose como traço falciforme e a homozigose como indivíduo portador da síndrome⁵.

Epidemiologia

A Anemia Falciforme é uma doença genética hereditária com maior prevalência epidemiológica do Brasil, acometendo 0,1% a 0,3% da população, no traço falciforme a prevalência traz uma variável de 2,7% a 6%. As regiões Sudeste e o Nordeste têm maior prevalência tanto para o portador quanto para o doente⁷. Essa prevalência pode ser vista nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Incidência de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme em alguns estados que realizam a triagem neonatal.

ESTADOS	INCIDÊNCIA
Bahia	1:17
Rio de Janeiro	1:20
Pernambuco, Maranhão	1:23
Goiás	1:25
Espírito Santo	1:28
Minas Gerais	1:30
São Paulo	1:35
Rio Grande do Sul, Paraná e Santa Catarina	1:65

Fonte: Ministério da Saúde (2012)¹¹.

Tabela 2. Incidência de nascidos vivos diagnosticados com traço falciforme em alguns estados que realizam a triagem neonatal.

Fonte: Ministério da Saúde (2012)¹¹.

Avalia-se que tenham mais de 2 milhões de portadores da HbS no Brasil, possuindo o número de 8 mil

ESTADOS	INCIDÊNCIA
Bahia	1:650
Rio de Janeiro	1:1.300
Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais, Goiás	1:1.400
Espírito Santo	1:1.800
São Paulo	1:4.000
Rio Grande do Sul	1:11.000
Santa Catarina e Paraná	1:13.500

afetados na forma homozigótica (HbSS). Nas doenças falciformes estima-se ainda o nascimento de 700 a 1.000 novos casos por ano^{8,9}.

Devido a grande importância para a saúde pública, o Ministério da Saúde aderiu a triagem obrigatória, através do teste do pezinho, no Programa Nacional de Triagem Neonatal, realizando os exames de todos os recém-nascidos brasileiros¹⁰.

Características da Anemia Falciforme

A Anemia Falciforme é a doença hereditária mais

comum do mundo, apresentando o padrão autossômico recessivo. Estudos demonstram que há uma frequência maior nos indivíduos da raça negra e parda, sendo encontrado também em brancos devido à miscigenação. A doença ocorre devido a uma troca das bases nitrogenadas e consequente alteração na proteína a ser produzida¹².

A substituição da Adenina para uma Timina no códon do cromossomo 11 ocorre na porção seis da cadeia beta da globina. Essa substituição gera um anticódon diferente do esperado. A sequência do códon GAG é substituída por um códon GTG, dando origem a um anticódon correspondente ao aminoácido valina. Esse aminoácido modifica a carga da hemoglobina, pois a valina não possui carga, sendo neutra. Já o ácido glutâmico é um aminoácido negativo, interferindo na mobilidade da molécula e na capacidade de se manter na forma bicôncava quando ocorre a liberação do oxigênio¹³.

Traço Falciforme

O traço falciforme ocorre quando somente um dos alelos possui a alteração genética na porção seis do cromossomo 11, possuindo globinas normais (^A) e globinas falcêmicas (^S). O indivíduo é heterozigoto para a Anemia Falciforme, não apresentando anormalidades físicas e sua qualidade de vida é semelhante a da população geral⁹.

O aconselhamento genético é de suma importância para os portadores do traço da Anemia Falciforme, pois orienta o indivíduo para a decisão da reprodução ou não, ajudando-o a entender a doença, os riscos para o feto, o prognóstico e o tratamento¹⁴.

Diagnóstico

Devido a Anemia Falciforme a apresentar um elevado índice de morbidade e mortalidade faz-se necessário a realização do diagnóstico nos primeiros dias de vida pela triagem neonatal através da análise do gene Beta e posterior análise clínica. Podendo também ser diagnosticado o traço falcêmico na fase adulta através do diagnóstico laboratorial².

Características clínicas

As manifestações clínicas da anemia falciforme apresentam grande variabilidade, que podem se manifestar de formas diferentes em cada indivíduo. Seu aspecto depende do grau de oxigenação da hemácia e do grau de hemoglobina S³.

Os sinais e sintomas geralmente ocorrem a partir dos seis primeiros meses e se alargam durante toda a vida do indivíduo. O sintoma mais comum são as crises álgicas, resultante da obstrução dos vasos sanguíneos pelas hemácias falcizadas, possuindo tempo de duração

variável, sendo mais comum em crianças apresentando dactilite (inflamação do dedo), e os idosos apresentarem dor no abdômen, costas e extremidades. Outros sintomas que tem importância clínica são: crise aplásica, crise de seqüestro esplênico, úlcera de membros inferiores, síndrome torácica aguda, priapismo, alterações oculares, alterações cardíacas, icterícia, alterações neurológicas, infecções e febre².

A maioria dos pacientes com anemia falciforme possuem estatura alta e fenótipo magro, apresentando membros e dedos longos e delgados. Frequentemente se encontra icterícia na esclera. A análise do fundo do olho pode detectar vasos retinianos tortuosos, fazendo-se necessário uma análise oftalmológica a fim de se diagnosticar a retinopatia proliferativa que diminui decorrente fotocoagulação. O coração sofre um aumento comum ictoimpulsivo e sopros que são frequentemente sistólicos. Ocorre uma hepatomegalia devido a atrofia secundária decorrente de repetidos infartos, o baço não é palpável com exceção da fase infantil. Os tornozelos apresentam úlceras e/ou cicatrizes de úlceras passadas¹⁵.

Diagnóstico Laboratorial

Segundo Nogueira *et al.* (2013)¹⁷, o diagnóstico dessa hemoglobinopatia é dividido em testes de triagem, que são utilizados para fazer um pré-diagnóstico desta patologia, os exames para esses testes são: Hemograma, Teste de Falcização, Teste de Solubilidade, Dosagem de Hemoglobina Fetal e Hemoglobina A2, Focalização Isoelétrica, Imunoensaio e Triagem em Neonatal.

A detecção concreta das variáveis formas da Doença Falciforme exige um diagnóstico preciso, sendo baseado principalmente em técnicas eletroforéticas além do hemograma e dosagem de hemoglobina fetal. Devido ao baixo custo e a rapidez da análise as técnicas eletroforéticas são as mais utilizadas, porém devem ser utilizadas apenas como teste inicial da hemoglobinavariante¹⁵.

Para identificação das hemoglobinopatias faz-se necessária a realização de testes seletivos, como a análise da morfologia eritrocitária. Porém, para o diagnóstico diferencial da doença falciforme é indicado realizar as seguintes metodologias:

- Eletroforese alcalina em acetato de celulose;
- Eletroforese ácida em ágar ou agarose;
- Teste de solubilidade;
- Dosagem de hemoglobina fetal e hemoglobina A2;
- Cromatografia líquida de alta resolução;
- Focalização isoeletrica;
- Reação em cadeia polimerase¹⁷.

Além das técnicas supracitadas pode ser realizada a Radiografia dos ossos a fim de identificar a presença de hiperplasia eritróide acentuada da medula (causa alargamento dos espaços medulares, estreitamento do córtex, trabéculas mais grosseiras) e necrose isquêmica do

osso (produz espessamento do periósteo e áreas irregulares de transparência e esclerose óssea)¹⁵.

De acordo com Zanatta & Manfredini (2009)¹⁸, as metodologias utilizadas na rotina laboratorial para a identificação das hemoglobinopatias nem sempre apresentam a resolução necessária para a perfeita identificação e caracterização de algumas frações de hemoglobinas, que influenciam no diagnóstico incorreto. A autora ainda afirma que dentre as metodologias utilizadas, a que possui maior sensibilidade e especificidade é a focalização isoeletrica, pois identifica pequenas frações de hemoglobinas anormais em pequenas quantidades de sangue.

Tratamento

O tratamento da Anemia Falciforme não é um tratamento que traz cura clínica ao paciente portador. Os medicamentos visam prevenir complicações advindas da maior susceptibilidade à infecções, lesões dos órgãos-alvo da doença, diminuição da crise de falcização, possibilitando uma melhor qualidade de vida e expectativa de sobrevivência dos afetados¹⁸.

Segundo⁷ o aconselhamento genético é um tratamento importante na medicina alternativa apesar de ser relativamente novo e apresentar resistência tanto por parte dos profissionais, como por aceitação da população, sendo por problemas sociais, religiosos ou culturais, podendo evitar uma futura gestação de uma criança doente.

Os medicamentos que compõem a rotina do tratamento do paciente com Anemia Falciforme são: ácido fólico (de uso contínuo), penicilina oral ou injetável (obrigatoriamente até os 5 anos de idade), antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios (nas intercorrências). A hidroxiureia (HU) e os quelantes de ferro, também são fármacos presentes no tratamento da Anemia Falciforme¹⁹.

Estudos têm reportado à eficácia da hidroxiureia em pessoas com Doença Falciforme por levar a redução da incidência de episódios vaso-oclusivos e à melhora clínica e hematológica. A concentração da hemoglobina fetal (HbF) apresenta relação indireta com a redução das crises dolorosas, durante o tratamento com hidroxiureia, ela apresenta múltiplos efeitos sobre a linhagem eritrocitária, promovendo elevação no nível de HbF em 60% das pessoas tratadas, eleva a taxa de hemoglobina e do volume corpuscular médio (VCM), bem como reduz o número de reticulócitos¹⁹.

Outro fator favorável do fármaco tem sido a diminuição da expressão de moléculas de adesão, e a diminuição das proteínas receptoras localizadas nas células endoteliais. Diminui a adesão vascular o que contribui, para a redução das crises vaso-oclusivas. A administração de hidroxiureia em crianças tem reduzido em 80% a frequência de transfusão na população infantil, além disso, prevenido a lesão de órgãos¹⁹.

A transfusão pode ser usada como indicação específica no tratamento da anemia falciforme. Quanto ao número de transfusões usadas, porém, isso deve ser o mínimo necessário. Estudiosos alertam para as complicações de transfusão; dentre outras, a sobrecarga de ferro²⁰.

Além de ser utilizada em casos de anemia intensa a transfusão sanguínea, também é indicada nas seguintes situações: Crises aplásicas, quando a taxa de hemoglobina cai rapidamente; Crise de dor grave persistente; Medida pré-operatória para diluir a quantidade de células falciformes; Na última metade da gestação, como tentativa de prevenir crises²¹.

4. CONCLUSÃO

A Anemia Falciforme é uma doença genética de grande importância para a saúde pública, é originada pela troca do aminoácido ácido glutâmico por uma valina o que ocasiona uma modificação na conformação da estrutura quaternária da hemoglobina. Essa modificação leva a uma desestruturação do eritrócito, perdendo a sua biconcavidade e ganhando uma forma de foice.

Com relação às características da doença, os portadores apresentam uma variada sintomatologia, e o diagnóstico clínico e laboratorial é de extrema importância. É válido ressaltar que o teste do pezinho realizado na triagem neonatal é utilizado como o principal meio de diagnóstico. O tratamento dos pacientes na maioria das vezes é paliativo visto que a anemia falciforme ainda não tem cura.

Há inúmeros indivíduos que apenas apresentam o traço falciforme não sendo acometidos pela doença. O aconselhamento genético é utilizado como grande aliado, principalmente para casais heterozigotos ou onde um dos indivíduos é portador da síndrome, evitando assim uma futura gestação de uma criança doente.

Com os estudos realizados, foi possível entender a origem genética da Anemia falciforme, bem como a evolução no diagnóstico clínico e laboratorial. Percebeu-se que o tratamento, ainda que escasso e em fase de descoberta, já auxilia bastante na melhora e sobrevida dos pacientes.

Espera-se que futuras pesquisas encontrem novas formas de tratamento, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- [1]. Kimura EM, *et al.* Identificação e caracterização de variantes novas e raras da hemoglobina humana. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008; 30(4). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000400016>. Acesso em: 02 set de 2015.
- [2]. Mousinho-Ribeiro RC, *et al.* Importância da avaliação

- da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008; 30(2):136-41. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000200012>. Acesso em: 01 out de 2015.
- [3]. Martins PRJ, Souza HM, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32(5):378-83. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692015000100067&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 05 set de 2015.
- [4]. França JLL, Vasconcellos AC de. Manual para normalização de publicações técnico-científicas. 7. ed. Belo Horizonte: Ed. UFMG. 2004.
- [5]. Moraes KCM, Galoti JB. A doença falciforme: um estudo genético-populacional a partir de doadores de sangue em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32(4):286-90. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n4/aop84010.pdf>>. Acesso em : 09 set de 2015.
- [6]. Minha Vida, Anemia Falciforme. Disponível em: <<http://www.minhavida.com.br/saude/temas/anemia-falci-forme>>. Acesso em: 02 out de 2015.
- [8]. Bandeira MG. Triagem familiar para o gene Hbb *se detecção de novos casos de traço falciforme em Pernambuco. *Rev Saúde Pública,* 2008; 42(2):234-41. Disponível em: <<http://aps.ufjf.emnuvens.com.br/aps/article/viewFile/433/295>>. Acesso em: 25 set de 2015.
- [9]. Yanaguizawa M, *et al.* Diagnóstico por imagem na avaliação da anemia falciforme. *Rev Bras Reumatol.* São Paulo. 48(2). 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n2/07.pdf>>. Acesso em: 10 set de 2015.
- [10]. Siqueira BR, *et al.* Incidência de Anemia Falciforme, Traço falcêmico e Perfil Hemoglobínico dos casos diagnosticado na triagem neonatal no estado de Rondônia no ano de 2003. *Saber Científico.* Porto Velho. 2009; 2(1):43-53. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v51n4/1676-2444-jbpml-51-04-0212.pdf>>. Acesso em: 30 ago de 2015.
- [11]. Ramalho AS, Giraldi T, Magna LA. Estudo genético-epidemiológico da hemoglobina S em uma população do Sudeste do Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008; 30(2):89-94. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000076&pid=S1516-8484201100010001000004&lng=pt>. Acesso em: 28 ago de 2015.
- [12]. Ministério da Saúde. Doença Falciforme. Brasília, Distrito federal, p.9, 2012. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falci-forme_condutas_basicas.pdf>. Acesso em: 06 out de 2015.
- [13]. Silva LB, Gonçalves RP. Características fenotípicas dos pacientes com anemia falciforme de acordo com os haplótipos do gene da S-globina em Fortaleza, Ceará. *Rev Bras Hematol Hemoter.* Fortaleza. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000600003>. Acesso em: 20 ago de 2015.
- [14]. Souza PH G, *et al.* Alterações esqueléticas craniofaciais em portadores de anemia falciforme na cidade de Juiz de Fora. *HU Revista, Juiz de Fora.* 2008; 3(2):85-91. Disponível em: <<http://hurevista.ufjf.emnuvens.com.br/hurevista/article/viewFile/36/108>>. Acesso em: 17 set de 2015.
- [15]. Guimarães CTL, Coelho GO. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2010; 15(1):1733-40. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000700085>. Acesso em: 05 ago de 2015.
- [16]. Rapaport SL. Introdução a hematologia. 2. ed. São Paulo: Roca.1990.
- [17]. Nogueira KDA, *et al.* Diagnóstico Laboratorial da Anemia falciforme. *Revista Científica do ITPAC.* 2013; 6(4).Disponível em: <<http://www.itpac.br/arquivos/Revista/64/2.p>> Acesso em: 10 out de 2015.
- [18]. Zanatta T, Manfredini V. Comparação entre métodos laboratoriais de diagnóstico de Doenças Falciformes. 94. ed. Newslab. Rio Grande do Sul. 2009. <http://faculdadepadrao.com.br/portal/index.php/ler-revista-ciencia-e-cultura/doc_download/59-aplicacoes-da-biologia-molecular-no-diagnostico-da-anemia-falci-forme>. Acesso em: 13 out de 2015.
- [19]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. 1. ed. Brasília. 2002. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>>. Acesso em: 09 out de 2015.
- [20]. Ministério da Saúde. Hidroxiureia: Uso e Acesso. Brasília, Distrito Federal. 2014; 16-15 Disponível em: <http://www.farmacia.pe.gov.br/sites/farmacia_sau-de.pe.gov.br/files/componente_especializado_da_assistencia_farmaceutica.pdf>. Acesso em: 12 out de 2015.
- [21]. Ivo ML, Carvalho EC. Assistência de enfermagem a portadores de anemia Falciforme, à luz do referencial de roy. *Revista Latino- Americana de Enfermagem, Ribeirão Preto, SP.* 2003; 11(2):8-192. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672007000300015>. Acesso em: 03 set de 2015.
- [22]. Reed W, Walker P, Haddix T, Perkins HA. Acute anemic events in sickle cell disease. *Transfusion.* 2000; 40:267-73. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-8484200200400007&script=sci_arttext>. Acesso em: 14 out de 2015.