

INCIDÊNCIA DE ANEMIA FALCIFORME, TRAÇO FALCÊMICO E PERFIL HEMOGLOBINICO DOS CASOS DIAGNOSTICADO NA TRIAGEM NEONATAL NO ESTADO DE RONDÔNIA NO ANO DE 2003.

INCIDENCE OF FALCIFORM ANAEMIA, FALCIFORM TRACE AND HEMOGLOBIN PROFILE OF THE CASES DIAGNOSED IN NEONATAL SORTING IN RONDÔNIA STATE IN 2003.

Bruna Rodrigues Siqueira¹
Luciene Coutinho Zanotti¹
Adriana Nogueira²
Adriana Cristina Salvador Maia³

RESUMO: O presente estudo teve por objetivo avaliar a incidência de homozigotos e heterozigotos para HbS e caracterização do perfil hemoglobínico das formas de anemia falciforme e traço falcêmico, nos recém-nascidos que participaram do Programa Nacional de Triagem Neonatal - "Teste do Pezinho" no Instituto Nativida, no estado de Rondônia no ano de 2003. Foi realizada uma pesquisa retrospectiva de coleta de dados com 100% dos recém-nascidos que participaram dos testes de triagem para hemoglobinopatias. Os resultados foram analisados de forma quantitativa e qualitativa, sendo que, de um total de 25.446 recém-nascidos triados no estado, 769 apresentaram alterações: 9 (0,035%) apresentaram a forma homozigota da doença e 760 (2,98%) apresentaram traço falcêmico, forma heterozigota. Tendo em vista a gravidade das hemoglobinopatias, a constância elevada de heterozigotos e a perspectiva de tratamento precoce, a triagem neonatal é de extrema importância para nossa população. Sendo assim, este estudo permite uma maior divulgação da doença, principalmente para maior compreensão de pais cujo os filhos são portadores de hemoglobina S, esses dados podem ser de grande valia para a melhoria de programas educacionais e de profilaxia.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia falciforme. Hemoglobina S. Rondônia. Diagnóstico neonatal.

ABSTRACT: The present study aims to evaluate the incidence of homozygotes and heterozygotes for HbS and characterization of the hemoglobin profile falciform anaemia of forms and falciform trace, in new born children who participated in the National Neonatal Sorting Program – Little foot test – in Nativida institute, in Rondônia state in 2003. A retrospective research was done for collecting data with 100% of the new born children who participated in the tests of sorting for hemoglobinopathies. The results were analyzed in a quantitative and qualitative way, being a total of 25.446 new born children sorted in the state, 769 presented alterations: 9 (0,035%) presented the homozygote form of the disease and 760 (2,98%), presented falcemic trace, heterozygote form. As everybody knows about the seriousness of the hemoglobinopathies, the high level of repetition of heterozygotes and the perspective of a precocious treatment, the neonatal sorting is extremely important for our population. Thus, this study gives us a better view of the disease, mainly for a better parents' comprehension whose children have S hemoglobin, this data can also be greatly useful for health administrators, because they can allow an effective planning of educational and profilaxy program

KEY WORDS: Falciform Anaemia. S Hemoglobin. Rondônia. Neonatal diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

Doença de caráter genético, a anemia falciforme foi descrita pela primeira vez em 1910, por Herrick, que observou eritrócitos "perpendicularmente alongados e em

¹ Acadêmica de Biomedicina da Faculdade São Lucas.

² Colaboradora, Professora Mestre da Faculdade São Lucas

³ Professora da Faculdade São Lucas Especialista em Saúde Pública e Metodologia do Ensino Superior.

forma de foice” no sangue de um indivíduo anêmico da raça negra. Freqüente, mas não exclusiva em indivíduos de origem africana, é originada por uma mutação de mudança de sentido no cromossomo 11 que resulta na substituição de uma única base no códon 6 do gene da beta globina. Uma adenina (A) é substituída por uma timina (T) (GAG → GTC), que leva à substituição de um ácido glutâmico por valina, dando origem a hemoglobina S (DI NUZZO, 2004; WATANABE, 2007; ROBBINS, 1991, ZAGO, 2005). Os eritrócitos cujo conteúdo predominante é hemoglobina S sofrem polimerização quando em baixas concentrações de oxigênio, acarretando mudança em sua forma, o que conseqüentemente conduz à deformação da hemácia, que assume forma semelhante à de uma foice, daí o nome falciforme. Essas alterações são à base da fisiopatologia das síndromes falciformes (DI NUZZO, 2004).

Clinicamente, o portador pode apresentar-se como assintomático (forma heterozigota, com a presença de um único gene mutado) ou sintomático (forma homozigota, com a presença dos dois genes mutados). A doença pode provocar desde alterações leves, como palidez, até distúrbios mais severos, como acidente vascular cerebral ou mesmo a morte (DUCATTI, 2001; GUEDES, 2007).

A anemia falciforme (AF) é um distúrbio genético de caráter autossômico recessivo, em geral resultante da herança de um gene anormal do pai e um da mãe. Corresponde a forma mais grave das síndromes falciformes. Há ausência de HbA, predominando a produção de HbS acompanhada de quantidades normais de HbA2 (em geral ao redor de 2,5%) e aumento moderado de HbF (em geral inferior a 8%, mas atingindo até 25% em algumas formas especiais). É uma doença crônica que cursa, entre outras anormalidades, com o déficit precoce de peso e estatura, atraso da maturação sexual e prejuízo no desempenho escolar (WATANABE, 2007; ROBBINS, 1991).

O traço falciforme (TF), heterozigose para hemoglobina S, constitui uma condição relativamente comum e clinicamente benigna em que o indivíduo herda de um dos pais o gene para hemoglobina A e do outro o gene para a hemoglobina S. Os indivíduos heterozigotos para hemoglobinopatia S não apresentam nenhuma anormalidade hematológica. Os portadores do traço falciforme são considerados e evoluem como pessoas normais, não apresentam nenhuma anormalidade física e sua expectativa de vida é semelhante ao da população geral (MURAO, 2007; ROBBINS, 1991; DI NUZZO, 2004).

No caso das “hemoglobinas do tipo S”, responsáveis pela anemia falciforme, o transporte de oxigênio é prejudicado devido ao formato das hemácias e de condições ambientais adversas, como elevadas altitudes, ausência de oxigênio ou mesmo mudanças climáticas. Porém, o mesmo não ocorre no caso de pessoas que têm “hemoglobinas do tipo AS” ou “traço falciforme”, características genéticas que não representam restrições ao metabolismo, morbidade ou mesmo riscos à vida, tal como ocorre no caso da anemia falciforme. Vale reforçar que o traço falciforme não se confunde com a anemia falciforme: o traço não é uma doença, apenas indica a presença da “hemoglobina S” em combinação com a “hemoglobina A”, o que resulta na “hemoglobina do tipo AS”. Os indivíduos AS devem sempre ser encaminhados para aconselhamento genético, uma vez que um casal com traço falciforme tem 25% de chances de ter um filho com formas mais graves de doenças falciformes (GUEDES, 2007; ROBBINS, 1991).

Devido à configuração demográfica e racial do país, a informação genética sobre o portador sadio e a doença vem sendo priorizada pelo governo federal na última década, quando foram instituídos programas voltados ao combate da morbimortalidade decorrente da anemia falciforme. A porcentagem de mortalidade entre crianças menores de 5 anos com anemia falciforme é de cerca de 25 a 30%, e a maioria das mortes neste grupo é secundária a infecções fatais, seqüestro esplênico ou crises aplásticas (WATANABE, 2007; LOUREIRO, 2005)

No Brasil, 78,6% dos óbitos devidos à doença falciforme ocorrem até os 29 anos de idade, e 37,5% concentraram-se nos menores de nove anos. A elevada letalidade, que abrange especialmente jovens, reflete a gravidade da doença (ALVES, 1996; LOUREIRO, 2005).

Paiva e Silva, Ramalho e Cassorla (1993), informavam que o diagnóstico precoce, sobretudo ao nascimento, e a terapia adequada representavam papel fundamental na redução da morbidade e mortalidade dessas crianças, melhorando drasticamente a taxa de sobrevivência e sua qualidade de vida, apesar de não possibilitar a cura clínica da doença.

A inclusão da pesquisa de hemoglobinopatias no PNTN – “Teste do Pezinho” – demonstrou 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 conseqüente introdução de profilaxia adequada para as infecções, com vacinas e seguimento ambulatorial regular (WATANABE, 2007).

A Triagem Neonatal deve ser complementada pela confirmação diagnóstica posterior. Além do mais, a triagem neonatal permite a identificação de portadores e de casais de risco pelo estudo retrospectivo das famílias dos recém-nascidos afetados, às quais poderá ser dado aconselhamento genético que possibilite uma decisão consciente em futura gravidez e orientá-los sobre os sinais e sintomas precoces das complicações, bem como sobre a identificação de outros portadores na família (WATANABE, 2007; ARAÚJO, 2004).

A triagem neonatal refere-se a testes bioquímicos para detecção de distúrbios herdados, geralmente de origem metabólica, cujas manifestações são tratáveis por dietas ou medicamentos. É um sistema composto por seis etapas: triagem, diagnóstico, seguimento, gerenciamento, avaliação e educação, sendo que esta permeia entre as demais e estabelece o mecanismo que vai reforçar os outros componentes desse sistema (WATANABE, 2007).

O Comitê de Genética da Academia Americana de Pediatria, sugere uma rotina a ser seguida desde o diagnóstico neonatal de hemoglobinopatias (ou o mais precoce possível) até o acompanhamento das crianças e famílias atingidas. As estratégias adotadas para essa triagem são: a) teste seletivo de casais sabidamente portadores de TF ou que tenham algum filho doente, ou de recém-nascidos (RN) de mães portadoras de TF detectadas no pré-natal; e b) triagem universal de todos os RN. A triagem universal evita a rotulação e discriminação, pois a anemia falciforme ainda hoje representa um preconceito contra a raça negra. Porém, o alto grau de miscigenação que ocorre em nosso país invalida a conotação racial das hemoglobinopatias. Ela tem apenas importância histórica, para explicar a introdução das diversas hemoglobinopatias em nosso país por fluxo gênico externo; assim, para um programa ser eficiente, todos os recém-nascidos devem ser testados independentemente do grupo étnico (DUCATTI, 2001; WATANABE, 2007; DAUDT, 2002).

O diagnóstico laboratorial da doença falciforme baseia-se na detecção da hemoglobina S e deve seguir as normas estabelecidas no PNTN (portaria do Ministério da Saúde nº 822/01). Os métodos utilizados identificam, além da doença falciforme, outras hemoglobinopatias, bem como as crianças heterozigotas. Para a realização desses testes são utilizadas amostras coletadas de sangue fresco de cordão umbilical ou amostras de sangue seco em papel-filtro, coletadas do

calcanhar do recém-nascido, seguindo os critérios estabelecidos para a triagem neonatal das demais doenças triadas na fase I do PNTN (DUCATTI, 2001).

O diagnóstico laboratorial da anemia falciforme é feito através de eletroforese de hemoglobina, focalização isoelétrica ou cromatografia líquida de alta performance (HPLC), estas técnicas consistem na separação das hemoglobinas detectando assim as suas variações. As cadeias β globínicas são detectáveis em fase precoce de vida fetal, a partir da 10^a A 12^a semana de gravidez, o que possibilitaria o diagnóstico pré-natal da anemia falciforme (DI NUZZO, 2004).

As hemoglobinopatias identificadas pelos testes são relatadas em ordem crescente de sua concentração. Assim, a representação do perfil hemoglobínico do RN normal é HbFA, por ser a concentração da hemoglobina fetal (HbF) superior à da hemoglobina normal do adulto (HbA). Ao nascimento, as crianças com hemoglobinopatias, ou as portadoras do traço, também apresentam predomínio da HbF. Na doença falciforme teremos as seguintes possibilidades fenotípicas de acordo com a herança genética: HbFS (presença de S e ausência de A); HbFSC ou FSD – Punjab (presença de S com outras variantes hemoglobínica, na ausência de A); HbFSA (presença de S em maior concentração que A). Além de hemoglobina S, outras variantes hemoglobínicas podem ser detectadas pelos testes de triagem sendo as mais comuns as hemoglobinas C, D, E, J e G (FERRAZ, 2007).

O objetivo dos programas de triagem neonatal para hemoglobinopatias é a busca de doentes. No Brasil, a frequência do traço falciforme varia de 2% a 8%, conforme a intensidade da população negra em cada região, o que salienta a importância de sua detecção. (MURAO, 2007).

A anemia falciforme é a doença hereditária mais prevalente no Brasil, chegando a acometer 0,1% a 0,3% da população negróide, com tendência a atingir parcela cada vez mais significativa da população, já que o país apresenta população com diferentes origens raciais. (WATANABE, 2007; DI NUZZO, 2004). Como foi evidenciado por Gonçalves, em suas pesquisas publicadas em 2003, em Salvador, na Bahia, constataram que o traço falcêmico foi encontrado numa frequência de 6,9 a 15,4% nos indivíduos descendentes de africanos. Conforme dados históricos, naquele estado houve grande afluxo de escravos provenientes do Oeste e Centro da África, trazendo expressiva heterogeneidade étnica, cultural e social, além de diferenças genéticas na doença falciforme.

Segundo Watanabe (2007), as regiões Norte e Nordeste do país receberam o maior fluxo de escravos e, conseqüentemente, o maior número de seus descendentes. Entretanto, até o momento, não há relatos ou divulgação de estudos realizados na região Norte. Desta forma, este estudo teve como objetivo fornecer uma contribuição nesse sentido, esses dados podem ser de grande utilidade para os administradores de saúde, pois podem permitir efetivo planejamento de programas educacionais e de profilaxia.

2 OBJETIVO

Conhecer a incidência de homozigotos, anemia falciforme, e dos heterozigotos para HbS, no estado de Rondônia, dos recém-nascidos que participaram do Programa Nacional de Triagem Neonatal -“Teste do Pezinho” no Instituto Nativida, no ano de 2003.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa retrospectiva de coleta de dados referente aos recém-nascidos que obtiveram positividade para o teste de triagem para anemia falciforme e heterozigose para HbS. O diagnóstico laboratorial da anemia falciforme no instituto de triagem neonatal Nativida é feito através de cromatografia líquida de alta performance (HPLC), realizado com amostras de sangue seco em papel-filtro, coletadas do calcanhar dos neonatos. A pesquisa foi efetuada com 100% dos recém-nascidos que participaram dos testes no instituto de triagem neonatal Nativida, localizado no município de Porto Velho, Rondônia. A coleta de dados foi realizada através dos arquivos registrados no instituto no ano de 2003. Os resultados foram analisados de forma qualitativa, ou seja, se houve presença ou ausência de HbS nos neonatos estudados, e também de forma quantitativa, pela quantificação do número de casos encontrados nos registros do instituto.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As mutações para o gene da anemia falciforme ocorreram no Oeste da África provavelmente há cerca de 2.000 anos. O tráfico de escravos trouxe para os

países das Américas negros provenientes das mais variadas regiões da África. Com isso teve início uma mistura de usos e costumes tanto na África como no Brasil. Em virtude disso a população brasileira caracteriza-se pelo alto grau de miscigenação racial, com distribuição étnica diferenciada nas várias regiões geográficas do país e em decorrência disso, apresenta prevalência variável de hemoglobinas anormais influenciada por fatores ecológicos e raciais (ROCHA, 2004; LIMA, 2006).

Estima-se que existam mais de 10.000 portadores da doença no país, e que ocorra o surgimento de 3.500 casos novos anuais de anemia falciforme. A hemoglobina S tem uma importância relevante, principalmente pela sua frequência e morbidade no Brasil, chegando a caracterizar-se como um problema de saúde pública. A prevalência média de portadores de traço falciforme no Brasil é de 2,1%, com variações regionais podendo atingir valores acima de 5% (WATANABE, 2007; NAOUM, 1997; LIMA, 2006).

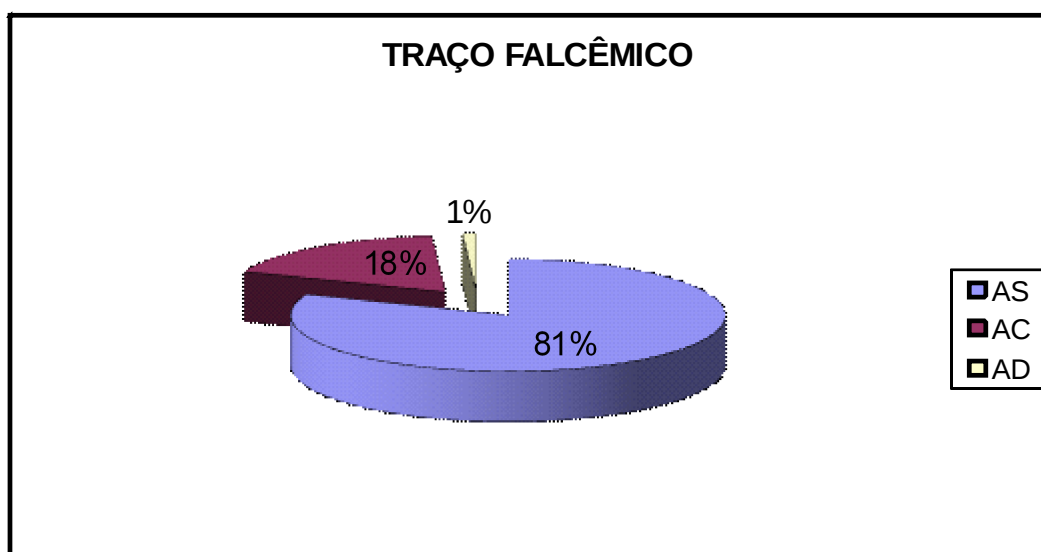
A doença distribui-se heterogeneamente no Brasil, sendo mais frequente onde a proporção de antepassados negros da população é maior (Região Nordeste e estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais). Nessas regiões, observa-se o surgimento de um novo caso de doença falciforme para cada 1.000 nascimentos e a presença de um portador do traço falciforme em cada 27 nascimentos (LOBO, 2003).

Dentre os 25.446 recém-nascidos triados no estado de Rondônia 769 apresentaram alterações hemoglobínicas, deste total 9 crianças apresentaram a forma homozigota da doença e 760 apresentaram traço falciforme (heterozigose). A anemia falciforme do tipo SC foi a mais prevalente com uma porcentagem de 45%, referente a 4 casos encontrados. Seguida pela anemia falciforme do tipo SS com 33%, correspondente a 3 casos. Por fim verificou-se a ocorrência de 1 caso para ambos os tipos de anemia falciforme AS e SC, com o percentual de 11% cada.

Na figura 1 são apresentadas a frequência de traço falcêmico na população estudada, 760 (2.9%) crianças apresentaram heterozigose para hemoglobina S. Deste total, a forma encontrada mais prevalente foi a hemoglobina do tipo AS, 615 casos (81%). O traço falcêmico referente a hemoglobina do tipo AC, apresentou 138 casos, com um percentual de 8%. E com 7 casos, referente a 1 % dos recém-nascidos estudados apareceu o traço falcêmico com variação hemoglobínica do tipo AD. Em um estudo realizado em São José do Rio Preto foram analisadas 913 amostras de sangue de cordão umbilical, e 3,7% dos recém-nascidos apresentaram

traços de HbS. Na avaliação de 1.988 amostras de sangue de cordão umbilical realizada em Pernambuco, encontrou-se que 5,3% dos recém-nascidos apresentaram HbS. Já na investigação ocorrida no estado do Rio de Janeiro, no período de agosto de 2000 a novembro de 2001, foi observada a presença de 4.663 neonatos (4,7%) portadores de traço falciforme (HbAS), tendo sido estudadas 99.260 crianças (PINHEIRO, 2006).

Figura 1. Frequência de Traço Falcêmico em Neonatos no Estado de Rondônia, 2003.



Fonte: Instituto Nacional de Triagem Neonatal Nativida. 2003.

No presente estudo, dentre os 25.446 recém-nascidos triados, 2,98% apresentaram traço falciforme, e 0,035% apresentaram a forma homozigota da doença, comprovando a variação da prevalência da doença nas diversas regiões do Brasil, onde apresenta taxa maior ou menor de acordo com o número de descendentes africanos.

O índice de traços foi relativamente alto na região, o que confirma a diversidade racial em nosso estado. Neste contexto, futuramente poderá aumentar o índice da doença, tendo em vista, a possibilidade da ocorrência de 25% de anemia falciforme nos filhos de casais com ambos os cônjuges apresentando traços falcêmicos.

A tabela 1 apresenta os tipos de hemoglobinas anormais nos recém nascidos estudados conforme o sexo, onde 327 pertencem ao sexo masculino e 442 do sexo feminino de um total de 769. Os resultados foram analisados por dois programas estatísticos: INSTAT e BioEstat, e nestes foram realizados os seguintes

testes: Teste Qui-quadrado e Teste de Hotteling respectivamente. Portanto, conclui-se pelos dois testes não existe significância entre a associação das duas variáveis (tipos de genótipos e o sexo).

Tabela 1. Tipos de hemoglobinas anormais em 769 neonatos com alterações hemoglobínicas conforme o sexo.

Sexo	Nº de casos / %		Genótipo													
			AC	%	AD	%	AS	%	SC	%	CS	%	SA	%	SS	%
Masculino	327	42.5	52	6.7	5	0.6	265	34.4	1	0.1	1	0.1	0	0	3	0.3
Feminino	442	57.5	86	11.1	2	0.2	350	45.5	3	0.3	0	0	1	0.1	0	0
Total	769	100	138	17.9	7	0.9	615	79.9	4	0.5	1	0.1	1	0.1	3	0.3

Segundo Lima et.al (2006) não existe relação entre a prevalência de hemoglobinas anormais e o sexo dos indivíduos, uma vez que o gene responsável por essa doença não está ligado ao sexo e sim a genes autossômicos dominantes que estão localizados nos cromossomos 11 e 16 e determinam a síntese das cadeias polipeptídicas.

Como foi visto a população brasileira apresenta genes para hemoglobinas anormais com frequências variáveis. Portanto, a detecção dos portadores destas alterações genéticas é de extrema importância para a nossa população, pois representam fonte de possíveis homozigotos e de novos heterozigotos. A triagem neonatal das hemoglobinopatias compreende o primeiro passo para reduzir a morbimortalidade dos indivíduos com anemia falciforme, além de possibilitar o aconselhamento genético para os heterozigotos e em especial dos casais de risco, fornecendo subsídios para evitar o nascimento de crianças portadoras de uma patologia genética, muitas vezes letal.

5 CONCLUSÃO

Dentre os 25.446 recém-nascidos que participaram do programa de triagem neonatal no ano de 2003, foram encontrados 9 casos de anemia falciforme, representando uma incidência de 0,035%. A incidência de traço falciforme na população estudada foi de 2,98%, referente a 760 casos diagnosticados. Entre os casos estudados não houve diferença significativa em relação ao sexo dos recém-nascidos.

Os dados obtidos mostram a importância da investigação das hemoglobinas anormais em nossa população permitindo a identificação de portadores homozigotos e heterozigotos. Foi observado que o número de casos referentes aos heterozigotos para hemoglobina S apresentou-se elevado, representando o risco do aumento da incidência da doença no estado, pela possibilidade da união desses indivíduos e o conseqüente nascimento de crianças com a doença.

Considerando as formas graves das hemoglobinopatias, a freqüência elevada de heterozigotos e a possibilidade de tratamento precoce, a triagem neonatal destas patologias é muito importante para a comunidade, a fim de possibilitar esclarecimento sobre essa alteração genética (aconselhamento genético) e proporcionar informações necessárias a respeito do planejamento familiar.

6 REFERÊNCIAS

- ALVES A.L. **Estudo da mortalidade por anemia falciforme.** Informe Epidemiológico do SUS 1996; 5: 45-53.
- ARAÚJO M.C.P.E, SERAFIM E.S.S, CASTRO Jr. W.A.P, MEDEIROS T.M.D. **Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.** Cad. Saúde Pública vol.20 no.1 Rio de Janeiro Jan./Feb. 2004.
- DAUDT L.E, ZECHMAISTER D, PORTAL L, Neto E. C, SILVA L. M. R, GIUGLIANI R, **Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.** Cad. Saúde Pública vol.18 no.3 Rio de Janeiro May/June 2002.
- DI NUZZO D.V.P, FONSECA S.F. **Anemia falciforme e infecções.** J Pediatria (Rio J). 2004; 80:347-54.
- DUCATTI R.P, TEIXEIRA A.E.A, GALÃO H.A, BONINI-DOMINGOS C.R, FETT-CONTE A. **Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.23 no.1 São José do Rio Preto Jan./Apr. 2001.
- FERRAZ M.H.C., MURAO M. **Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.29 no.3 São José do Rio Preto July/Sept. 2007. B
- GONÇALVES, M. S.; BONFIM, G. C; MACIEL, E. CERQUEIRA, I. et al. β S - , **Bahia, Northeastern Brazil.** Braz. J. Med. Biol. Res., v.36, n.10, p.1283-1288, 2003.
- GUEDES C, DINIZ D. **Um caso de discriminação genética: o traço falciforme no Brasil.** Physis vol.17 no. 3 Rio de Janeiro 2007.
- LIMA, R. C. F, CASTRO E. F. P, NÓBREGA M. S, **Triagem de Hemoglobinas Anormais em Crianças e Adolescentes.** Rev. NewsLab ed. 76, 2006.

- LOBO C. L. C, BUENO L. M., MOURA P. et al. **Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro**. Rev. Panam. Saúde Pública, v. 3, n. 2/3, p.154-159, 2003.
- LOUREIRO M.M, ROZENFELD S. **Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil**. Rev. Saúde Pública vol.39 no. 6 São Paulo Dec. 2005.
- MURAO M., FERRAZ M. H. C, **Traço falciforme – heterozigose para hemoglobina S**. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007; 29(3): 223-225 a.
- NAOUM P. C, DOMINGOS C. R. B. **Doença falciforme no Brasil. Origem, genótipos, haplótipos e distribuição geográfica**. J. Bras. Patol., v. 33, n. 3, p. 145-153, 1997.
- PAIVA e SILVA R.B., RAMALHO A.S., CASSORLA R.M.S. **A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil**. Revista de Saúde Pública 1993; 27: 54-58.
- PINHEIRO L.S, GONÇALVES R.P, TOMÉ C.A.S, ALCÂNTARA A.E.E, MARQUES A.R.C, SILVA M.M **Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal**. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. vol.28 no.2 Rio de Janeiro Feb. 2006.
- ROBBINS S.L, COTRAN R.S., KUMAN V. **Doença dos eritrócitos e distúrbios hemorrágicos**. In: Patologia Estrutural e Funcional. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.540-576.
- ROCHA, H. H. G. **Doença Falciforme – Aspectos Práticos sobre a conduta terapêutica**. In: Anemia Falciforme. Rio de Janeiro: Rubio, 2004. p. 131 a 133.
- WATANABE A. M, **Prevalência da anemia falciforme no estado do Paraná**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2007.
- ZAGO M. A, FALCÃO R. P, PASQUINI R. **Anemia Falciforme. In: Hematologia Fundamentos e Prática**. 4.ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte: Atheneu, 2005. p.290-295.