

ESTUDO GENÉTICO-POPULACIONAL DA DOENÇA FALCIFORME A PARTIR DE DOADORES DE SANGUE EM PRIMAVERA DO LESTE-MT.

Rodrigo Andrade da Silva¹
André Vinicius Valuz de Souza¹
Simone de Oliveira Mendes²
Paulo Roberto Gomes Luz²
Mauro Osvaldo Medeiros³

RESUMO: A anemia falciforme é uma doença genética comum no Brasil, predominante entre negros e pardos, também ocorrendo entre brancos. A distribuição do gene Hb^S no Brasil é bastante heterogeneia, dependendo de composição negróide ou caucasóide da população. A alta frequência de heterozigotos e a gravidade clínica dos homozigotos em nossa população vêm sendo alvo de políticas públicas adotadas pelo Ministério da Saúde e outras instituições governamentais no intuito de dispender cuidados especiais ao portador. Assim, o objetivo do trabalho foi verificar a incidência da anemia falciforme diagnosticada através dos doadores de sangue em Primavera do Leste, MT. Para determinar a ocorrência das classes genóticas Hb^AHb^A, Hb^AHb^S e Hb^SHb^S foram coletados dados de 2708 indivíduos que doaram sangue na Unidade de Coleta e Transfusão do Serviço de Hemoterapia de Primavera do Leste - MT, desde a primeira coleta em outubro de 2005 até Setembro de 2010. Dos 2708 doadores analisados, encontramos 64 portadores da doença falciforme (2,36%). Quando se analisou a doença falciforme combinado ao sistema ABO e ao fator RH, verificou-se que dentre as oito classes fenóticas: 0,59% A,Rh+; 0,48% B,Rh+; 0,03% AB+; 0,74% O,Rh+; 0,15% A,Rh-; 0,11% B,Rh-; 0,03% AB,Rh- e 0,22% O,Rh- eram portadores de anemia falciforme. Houve predominância de indivíduos com doença falciforme na classe O,Rh+ (0,74%), seguida da classe A,Rh+ (0,59%) e B,Rh+ (0,48%). Essas três classes fenóticas representaram 1,81% dos doadores do município que apresentaram a doença falciforme. A menor incidência foram nas classes AB,Rh+ e AB,Rh-, respectivamente 0,03% e 0,03%. Comparativamente, o resultado encontrado em Primavera do Leste, em relação ao percentual de indivíduos portadores da anemia falciforme (2,46%), divergem da incidência de algumas cidades no estado de São Paulo e aproximam-se dos encontrados em outros estados que receberam imigrantes afrodescendente, tais como Bahia e Rio Grande do Norte, no Nordeste, e Rio de Janeiro e Minas Gerais, no Sudeste, reforçando o caráter étnico da doença falciforme e sua correlação com a história da colonização brasileira.

Palavras-chave: Doadores de sangue; doença falciforme; hemoglobina

POPULATION GENETIC STUDY-OF SICKLE CELL FROM BLOOD DONORS IN SPRING EAST-MT

SUMMARY: Sickle cell anemia is a genetic disease common in Brazil, prevalent among blacks and browns, also occurring among whites. The high frequency of heterozygotes and homozygotes of clinical severity in our population have been the target of public policies adopted by the Ministry of Health and other government institutions in order to spend cared special bearer. The objective of the study was to assess the incidence of sickle cell anemia diagnosed through blood donors in Primavera do Leste, MT. To determine the occurrence of genotypic classes HbAHbA, HbAHbS HbSHbS and data were collected from 2708 individuals who donated blood in the Collection and Transfusion Unit of the Department of Hematology of Primavera do Leste - MT, since the first collection in October 2005 until September 2010 . Of the 2708 donors analyzed, we found 64 patients with sickle cell disease (2.36%). When analyzed sickle cell disease combined with ABO and RH factor, it was found that among the eight phenotypic classes: 0.59% A, Rh +, 0.48% B, Rh +, 0.03% AB +; 0.74 % O, Rh +, 0.15% A, Rh-, 0.11% B, Rh-, AB 0.03%, and 0.22% Rh-O, Rh-patients had sickle cell anemia. There was a predominance of individuals with sickle cell disease in the class O, Rh + (0.74%), followed by class A, Rh + (0.59%) and B, Rh + (0.48%). These three phenotypic classes represented 1.81% of the donors that the municipality had sickle cell disease. The lowest incidence was in AB, and AB + Rh, Rh-, respectively 0.03% and 0.03%. Comparatively, the results found in Primavera do Leste, in relation to the percentage of individuals with sickle cell anemia (2.46%), differ in the incidence of some cities in the state of São Paulo and close to those found in other states that received immigrants African descent, such as Bahia and Rio Grande do Norte in the Northeast and Rio de Janeiro and Minas Gerais, in the Southeast, reinforcing the ethnic character of sickle cell disease and its correlation with the history of the colonization of Brazil.

Key words: Blood donors, sickle cell disease, hemoglobin.

¹Estudante de graduação em Ciências Biológicas ICEN/CUR/UFMT. Rondonópolis, MT.

²Unidade de Coleta e Transfusão do Serviço de Hemoterapia de Primavera do Leste, MT.

³Genética de populações e Biotecnologia. Professor Ciências Biológicas ICEN/CUR/UFMT.

INTRODUÇÃO

As doenças hereditárias causadas por alterações na hemoglobina afetam milhões de pessoas em todo o mundo. Entre elas destaca-se a anemia falciforme, que é uma doença genética e hereditária das mais comuns em quase todo o mundo (WANG & LUKENS, 1999). A doença falciforme é uma alteração hematológica hereditária de maior incidência no mundo. Devido à miscigenação entre os povos, essa patologia não está restrita apenas entre negros e pardos também ocorrendo entre brancos (SOUZA JUNIOR *et al.*, 2007). Caracteriza-se pela homozigose do gene da hemoglobina S ($Hb^S Hb^S$), que expressa um quadro de anemia hemolítica crônica, episódios vaso-oclusivos repetidos com lesões com crises de dor, além da susceptibilidade aumentada às infecções. No Brasil, acredita-se que existam dois milhões de portadores do gene da Hb^S (SILVA & SHIMAUTI, 2006). Se uma pessoa recebe um gene do pai e outro da mãe para produzir a hemoglobina S, ela nasce com um par de genes $Hb^S Hb^S$ e assim terá a doença falciforme. Se receber de um dos pais o gene para hemoglobina Hb^S e do outro o gene para hemoglobina Hb^A , ela terá o traço falciforme ($Hb^A Hb^S$), esses indivíduos são assintomáticos e não apresentam a doença, nem possuem anormalidades no número e forma das hemácias, portanto não precisam de tratamento especializado, mas deve saber que se tiver filhos/filhas com outra pessoa que também herdou o traço, poderá ter uma criança com a doença. A distribuição do gene Hb^S no Brasil é bastante heterogênea, dependendo de composição negróide ou caucasóide da população. Dados do Ministério da Saúde mostram que 3,5 mil crianças brasileiras nascem com a doença a cada ano. Outras 200 mil nascem com os traços falciforme, gene que pode transmitir a doença para as próximas gerações. A alta frequência de heterozigotos e a gravidade clínica dos homozigotos em nossa população vêm sendo alvo de políticas públicas adotadas pelo Ministério da Saúde e outras instituições governamentais no intuito de dispender cuidados especiais ao portador.

No Brasil, a doença falciforme foi descrita pela primeira vez em 1904 por James Herrick e sua hereditariedade foi constatada no Estado da Bahia (ACCIOLY, 1947). A causa dessa doença de herança recessiva é a mutação no gene regulador da síntese da hemoglobina A, com a origem da mutante denominada hemoglobina S. A hemoglobina S decorre de uma mutação genética ocorrida a centenas de milhares de anos atrás. Essa mutação leva à substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia beta e, como consequência, à modificação físico-química de toda a molécula da hemoglobina (LEHNINGER, 2006). O ácido glutâmico é carregado negativamente enquanto a valina é um aminoácido neutro, resultando numa alteração de carga da molécula, o que resulta em uma mobilidade mais lenta da hemoglobina S quando comparada com a hemoglobina A em análise eletroforética (NAOUM, 1987). Decorrentes de suas características físicas, sob determinadas situações, a hemoglobina falciforme pode se polimerizar e causar a deformação das hemácias, que assumem a forma de foice sendo as responsáveis por vaso-oclusão, causando dor e lesões de órgãos. Esta mutação foi de grande importância durante uma séria epidemia de malária que há milhares de anos afetou principalmente o continente africano. Os indivíduos que tinham o gene da hemoglobina S não desenvolviam a malária, estando naturalmente resistentes a ela. Esta proteção natural fez com que eles sobrevivessem, passando o gene Hb^S a seus descendentes. Assim, pode-se dizer que a existência da hemoglobina S foi decisiva para a manutenção da vida no continente africano. Durante o período da escravidão, com seqüestro de parte da população africana para o trabalho escravo, o gene da hemoglobina S se espalhou pelo mundo. Por ter sido grande o contingente de negros que forçosamente foram trazidos para o Brasil, é alta a incidência da doença falciforme em todo o país, em especial na Bahia. É devido a sua origem no continente africano que a hemoglobina S é mais comumente encontrada na população negra. É importante destacar que devido ao processo de miscigenação que marca a população brasileira é possível encontrar pessoas brancas com traço ou anemia falciforme. Por esta razão, a Anemia Falciforme foi incluída nas ações da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da População Negra do Ministério da Saúde, regulada no Sistema Único de Saúde (SUS) pela Portaria nº 2.048 de 3 de Setembro de 2009,

nos seus artigos 187 e 188, que define as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Anemia Falciforme. Para (De SOUZA, 2006), é fundamental que o profissional que atue em aconselhamento genético assuma uma postura não diretiva e não coerciva e discuta com os clientes vários aspectos além do risco genético em si, tais como o tratamento disponível e a sua eficiência, o grau de sofrimento físico, mental e social imposto pela doença, o prognóstico, a importância do diagnóstico precoce. Os indivíduos são conscientizados do problema, sem serem privados do seu direito de decisão reprodutiva. Assim, o presente estudo tem por objetivo analisar o perfil genético-populacional dos habitantes do município de Primavera do Leste, localizada no interior do estado de Mato Grosso, quanto à incidência da anemia falciforme, a partir de dados do Serviço de Hemoterapia de Primavera do Leste.

MATERIAL E MÉTODOS

Para determinar e analisar a ocorrência da anemia falciforme nas principais classes fenotípicas relativas aos sistemas sanguíneos ABO e RH, foi realizada coleta de dados na Unidade de Coleta e Transfusão do Serviço de Hemoterapia de Primavera do Leste, MT, referente a 2708 doadores sanguíneos que ali realizaram doação durante o período de outubro de 2005 a setembro de 2010.

Participaram desta pesquisa os doadores considerados aptos após triagem clínica e laboratorial, de acordo com os critérios para aceitação de doadores de sangue aptos, inaptos temporários e inaptos do Serviço de Hemoterapia de Primavera do Leste e Normas Técnicas do Ministério da Saúde para Triagem, Coleta, Processamento e Transfusão de Sangue, Componentes e Derivados em Hemoterapia.

Os doadores foram selecionados inicialmente por meio do preenchimento de uma ficha de triagem, cujos dados foram agrupados em um caderno em que eram registrados todos os aspectos relativos ao perfil do doador e, posteriormente, eram transmitidos a um grupo de folhas padrão do banco de sangue. A ficha de triagem constava de informações acerca de características gerais do doador como idade, peso, comportamento de risco para DST, além da presença de doenças. Para ser aprovado pela ficha de triagem e realizar a doação, o indivíduo devia ter entre 18 e 65 anos (18 a 60 anos, no caso de já ter doado anteriormente, pode-se doar até 65 anos), pesar mais de 50 Kg, não ter doado sangue há menos de dois meses se homem e três meses se mulher (obedece aos critérios de quatro doações anuais doadores do sexo masculino e 3 doações durante o ano, doadores do sexo feminino), além de não estar em jejum. Os critérios de exclusão foram: gravidez (parto cesárea menos de 6 meses), parto, aborto ou amamentação (até a criança completar 1 ano) há menos de três meses; tatuagem ou acupuntura há menos de um ano; ter recebido hemocomponentes há menos de 10 anos; consumo diário ou há menos de 12 horas de bebida alcoólica, ter fumado a menos de 2 horas, entre outros.

O teste para obtenção da Fenotipagem Sanguínea é feito no MT - Hemocentro em Cuiabá (local de referência em MT, onde é realizando todos os exames necessários para a liberação da bolsa do sangue doado), sendo somente realizada na UCT de Primavera do Leste, a retipagem sanguínea (Fenotipagem direta, para obtenção do sistema ABO - RH), a amostra analisada é direta das bolsas pegando uma pequena quantidade do sangue que se encontra no macarrão da bolsa do doador, ou seja, através da mangueira onde fica uma fração do sangue coletado e onde se encontra o código de barra caracterizando o registro do doador. Na Transfusão Sanguínea é realizado as provas de Tipagem Direta e Reversa, Coombs Direto e Indireto e Prova Cruzada pela Unidade de Coleta e Transfusão do Serviço de Hemoterapia de Primavera do Leste.

Após a doação, era determinado os testes de imunohematologia dos sistemas sanguíneos ABO e Rh (Técnica em tubo), Hemoglobina S (Eletroforese), Pesquisa de

anticorpos irregulares (P.A.I) e CDE (das bolsas de Rh negativo) de cada bolsa de sangue, que também era testada para sorologias referentes à Vírus da Imunodeficiência Humana I e II, hepatite B e C, Vírus Linfotrófico T Humano tipo I e II (HTLV I e II), Doença de Chagas, através do método de ELISA e pela técnica de floculação é realizado o teste de Sífilis (VDRL), todos esses testes laboratoriais foram realizados no MT - Hemocentro de Cuiabá, sendo utilizadas para doação somente aquelas em que todos os testes foram negativos.

Com base nos dados obtidos junto a Unidade de Coleta e Transfusão do Serviço de Hemoterapia de Primavera do Leste, MT, foi realizada uma análise do perfil genético-populacional da sua população, tomando-se por base o equilíbrio de Hardy-Weinberg (Hardy, 1908; Weinberg, 1908).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 2708 doadores analisados, encontramos 64 indivíduos com a anemia falciforme (2,36%). Dos indivíduos portadores da anemia falciforme, 14,07% se declararam como indivíduos brancos, 64,06% negros e 21,87% pardos. Quando se analisou a doença falciforme combinado ao sistema ABO e ao fator RH, verificou-se que dentre as oito classes fenotípicas: 0,59% A,Rh+; 0,48% B,Rh+; 0,03% AB+; 0,74% O,Rh+; 0,15% A,Rh-; 0,11% B,Rh-; 0,03% AB,Rh- e 0,22% O,Rh- eram portadores de anemia falciforme (Tabela 1). Houve predominância de indivíduos com doença falciforme na classe O,Rh+ (0,74%), seguida da classe A,Rh+ (0,59%) e B,Rh+ (0,48%). Essas três classes fenotípicas representaram 1,81% dos doadores do município que apresentaram a doença falciforme. A menor incidência foram nas classes AB,Rh+ e AB,Rh-, respectivamente 0,03% e 0,03% (Tabela 1). Comparativamente, o resultado encontrado em Primavera do Leste, em relação ao percentual de indivíduos portadores da anemia falciforme (2,46%), divergem da incidência de algumas cidades no estado de São Paulo (COMPRI et al., 1996; ORLANDO et al., 2000) e aproximam-se dos encontrados em outros estados que receberam imigrantes afrodescendentes, tais como Bahia (ADORNO et al., 2005) e Rio Grande do Norte (BEZERRA & ANDRADE, 1991), no Nordeste, e Rio de Janeiro (SILVA-FILHO et al., 2005) e Minas Gerais (MELO et al., 2000), no Sudeste, reforçando o caráter étnico da anemia falciforme e sua correlação com a história da colonização brasileira.

TABELA 1. Distribuição da anemia falciforme entre os grupos sanguíneos do sistema ABO/Rh em doadores de sangue de primavera do Leste, MT.

Fenótipos	A,Rh+	A,Rh-	B,Rh+	B,Rh-	AB,Rh+	AB,Rh-	O,Rh+	O,Rh-
Homens	4	4	8	2	1	0	16	2
Mulheres	12	0	5	1	0	1	4	4
Total	16	4	13	3	1	1	20	6
%	0,59	0,15	0,48	0,11	0,03	0,03	0,74	0,22

Considerando a dinâmica populacional postulada pelo teorema de Hardy-Weinberg, o número de doadores de sangue analisados e a porcentagem de indivíduos que apresentaram anemia falciforme (2,36%), pode-se calcular a frequência dos alelos Hb^S (0,1536) e Hb^A (0,8464) e as frequências das classes genotípicas $Hb^A Hb^A$ e $Hb^A Hb^S$ nessa população (Tabela 2).

TABELA 2. Distribuição das frequências alélicas HbA, HbS e classes genóticas Hb^SHb^S, Hb^AHb^A e Hb^AHb^S, entre os doadores de sangue de Primavera do Leste, MT.

Frequência dos genes alelos		Frequência das classes genóticas		
Hb ^S	Hb ^A	Hb ^S Hb ^S	Hb ^A Hb ^A	Hb ^A Hb ^S
0,1536	0,8464	0,0236	0,7164	0,2600

Segundo o dado disponível de simulações estatísticas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatístico (IBGE) em 2009 a população residente de Primavera do Leste/MG era de 46.933 habitantes. A partir desta informação elaborou-se uma estimativa baseada nos dados obtidos na amostra estudada. Utilizou-se uma margem de erro de 5%, portanto os números obtidos e apresentados na Tabela 3 são uma aproximação da realidade.

Referenciando-se na Tabela 3 estima-se que aproximadamente 12.202,58 habitantes da cidade de Primavera do Leste sejam portadores do traço falciforme, genótipo Hb^AHb^S e, que 1.107,62 habitantes manifestem a anemia falciforme (genótipo Hb^SHb^S).

O número estimado de habitantes com anemia falciforme em Primavera do Leste evidencia que, ainda a doença, não é considerada um problema de saúde pública local, ao contrário de grande parte da região Sudeste e demais localidades do País (CANÇADO, 2007). Os habitantes portadores de traço ou heterozigoto Hb^AHb^S não tem e nunca vai desenvolver a doença. Elas têm em seu sangue uma pequena quantidade de hemácias que têm a capacidade de ficar em formato de foice, mas que não comprometem, o funcionamento do organismo. Assim, indivíduos portadores do traço falciforme não precisam de acompanhamento com equipe de saúde, nem de cuidados especiais. Esses habitantes devem receber orientação e informação sobre a sua condição genética, bem como a probabilidade dos mesmos virem a ter filhos falcêmicos e de todas as implicações decorrentes dessa doença.

TABELA 3. Distribuição das frequência dos tipos de hemoglobinas por número de habitantes relacionado às classes genóticas Hb^SHb^S, Hb^AHb^A e Hb^AHb^S em Primavera do Leste, MT.

Classes genóticas	Frequência	Nº de indivíduos
Hb ^S Hb ^S	0,0236	1.107,62
Hb ^A Hb ^A	0,7164	33.622,80
Hb ^A Hb ^S	0,2600	12.202,58
Total	1,0000	46.933,00

A análise comparativa da frequência da doença entre a amostra estudada e o Brasil demonstrou que a cidade de Primavera do Leste/MT tende a apresentar uma frequência relativamente maior do traço falciforme (26%) e anemia falciforme (2,36%), em relação à frequência nacional de 2,10% e 0,01%, respectivamente (NAOUM et al., 1987).

Este resultado ratifica a tendência indicada na literatura consultada de uma maior expressividade da doença falciforme em regiões onde houve uma forte miscigenação entre brancos e negros como é o caso da cidade de Primavera do Leste.

Diante do conhecimento da maior probabilidade da ocorrência da doença ou traço falciforme na cidade de Primavera do Leste/MT é recomendável a adoção de medidas preventivas tais como: o desenvolvimento de programas de aconselhamento genético; diagnóstico pré-natal; atividades assistenciais e informativas aos portadores da doença e familiares; realização de testes preventivos para detectar falcemias e talassemias em crianças e gestantes; padronização de diagnósticos e tratamentos e o investimento na formação de profissionais para o atendimento desta população.

CONCLUSÃO

Esta pesquisa ratifica a tendência indicada na literatura consultada de uma maior expressividade da doença falciforme em regiões onde houve uma forte miscigenação entre brancos e negros como é o caso da cidade de Primavera do Leste.

Diante do conhecimento da probabilidade da ocorrência da doença ou traço falciforme na cidade de Primavera do Leste/MT é recomendável a adoção de medidas preventivas tais como: o desenvolvimento de programas de aconselhamento genético; diagnóstico pré-natal; atividades assistenciais e informativas aos portadores da doença e familiares; realização de testes preventivos para detectar falcemias e talassemias em crianças e gestantes; padronização de diagnósticos e tratamentos e o investimento na formação de profissionais para o atendimento desta população.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Secretaria Municipal de Saúde de Primavera do Leste, representado pelo secretário Artur Henrique Mohr e em especial, à bioquímica Sandra Vieira de Queiroz, coordenadora do Serviço de Hematologia e Hemoterapia, pelo apoio, confiança e colaboração prestada para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCIOLY, J. Anemia falciforme. *Arq Univ Bahia*. 1947; 1 : 169.

ADORNO, E.V.; COUTO, F.D.; MOURA NETO, J.P.; MENEZES, J.F.; RÊGO, M.; REIS, M.G. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. **Cad Saude Publica**. 2005; 21(1) : 292-8

BEZERRA, T.M.; ANDRADE, S.R. Investigação sobre a prevalência de hemoglobinas anormais entre doadores de sangue. *Rev Bras Anal Clin* 1991; 23(4) : 117-8.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1391, de 16 de agosto de 2005. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Falciformes e outras Hemoglobinopatias. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF. 2005; 2 : 40

CANÇADO, R.D.; JESUS, J.A. A doença falciforme no Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2007; 29(3) : 203-6.

COMPRI, M.B.; POLIMENO, N.C.; STELLA, M.B.; RAMALHO, A.S. Public health programs for hereditary hemoglobinopathies in high school students in Brazil. **Cad. Saúde Pública**. 1996;30(2):187-95.

De SOUZA, C.G. **O campo da anemia falciforme e a informação genética: um estudo sobre aconselhamento genético**. 2006. 172 fl. Dissertação (Mestrado em Ciências Sociais). Universidade de Brasília, 2006.

HARDY, G.H. Mendelian proportion in a mixed population. *Science*. 1908; 28 : 49-50.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE - Cidades: int. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidades>>.

LEHNINGER, A.L.; COX, N. *Princípios de Bioquímica*. 4ª ed. São Paulo: Editora Savier. 2006.

MELO, S.M.A.; ARANTES, S.C.F; BOTELHO-FILHO, A.; ROCHA, A.F.S. Prevalência de hemoglobinopatias em doadores de sangue do hemocentro regional de Uberlândia-MG. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2000; 22 (supl 51).

NAOUM, P.C.; ALVARES F.; DOMINGOS, C.R.B.; FERRARI, F.; MOREIRA, H.W.; SAMPAIO, Z.A.; MAZIERO, P.A.; CASTILHO, F.M. Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. **Revista Brasileira de Patologia Clínica**. 23 : 68-79, 1987.

ORLANDO, G.M.; NAOUM, P.C.; SIQUEIRA, F.A.M.; BONINI-DOMINGOS, C.R. Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies in different population groups. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2000; 22(2) : 111-21.

SILVA-FILHO, I; GONÇALVES, M.S.; ADÔRNO, E.V.; CAMPOS, D.P.; FLEURY, M.K. Screening of abnormal haemoglobin and the evaluation of oxidative degeneration of haemoglobin among workers with the sickle cell traits (HbAS), exposed to occupational hazards. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2005; 27(3) : 183-7.

SILVA, M; SHIMAUTI, E.L.T. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, SP, v.28, n.2, p.144-148, abr./jun. 2006.

SOUZA JUNIOR, J.L. Reserva de fluxo coronariano na anemia falciforme. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v.88, n.5, p.552-558, maio. 2007.

WANG, W.C.; LUKENS, J.N. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. Baltimore, EUA: Editora Williams & Wilkins. 1999; 1346-97.

WEINBERG, W. Uber den nachweiss der Vererbung beim Menschen. *Jahreshefte Verein, Naturk, Wurtemberg*. 1908; 64 : 368-82.