

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E
TOXOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO
CEARÁ(HEMOCE)**

**CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA FETAL COMO UM
INDICADOR FAVORÁVEL NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DA
ANEMIA FALCIFORME**

Valéria Morgiana Gualberto Duarte

**FORTALEZA
1998**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E
TOXOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO
CEARÁ(HEMOCE)**

**CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA FETAL COMO UM
INDICADOR FAVORÁVEL NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DA
ANEMIA FALCIFORME**

Valéria Morgiana Gualberto Duarte

Monografia apresentada ao Curso
de Especialização em Hematologia
e Hemoterapia da Universidade
Federal do Ceará, como requisito
para obtenção do título de
Especialista.

**FORTALEZA
1998**

CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA FETAL COMO UM INDICADOR FAVORÁVEL NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DA ANEMIA FALCIFORME

*Valéria Morgiana Gualberto Duarte **

Monografia apresentada como requisito final do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.

Data: 27/02/1998

Orientadores:

Dra. Francisca Vânia Barreto de Aguiar Ferreira Gomes **

Dr. Gentil Claudino de Galiza Neto ***

- * Farmacêutica-Bioquímica; Aluna do XII Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.
- ** Professora do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas CCS/UFC; Especialista em Hematologia e Hemoterapia.
- *** Médico-Patologista do Setor de Hematologia do HUWC/UFC/HEMOCE.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José Murilo de Carvalho Martins, pelo seu pioneirismo na hematologia.

À Dra. Francisca Vânia Barreto de Aguiar Ferreira Gomes, pela dedicação ao aprimoramento acadêmico e profissional.

Ao Dr. Gentil Claudino Galiza Neto, pela orientação dada e amizade fortalecida no decorrer do curso.

Ao Dr. Herivaldo Ferreira da Silva, pelos seus eternos ensinamentos.

Ao Dr. Mário Rigatto, por iniciar sabiamente os meus conhecimentos na pesquisa científica.

Às Dras. Fátima Marques Barros e Rita Marinez Vasconcelos, pela orientação e apoio excepcionais na execução deste trabalho.

Ao Dr. Pedro Jorge, auxílio de imensa valia na análise estatística dos dados coletados.

Às Dras. Romélia Pinheiro Gonçalves e Iêda Pereira de Souza, pelo crédito profissional recebido e amizade conquistada.

Ao Dr. Ormando Rodrigues, pela perseverança em melhorar a hemoterapia cearense..

À Dra. Lúcia Silla, pela ampliação fornecida aos meus conhecimentos na área hematológica.

Aos Professores do curso pelo ensinamentos transmitidos, especialmente aos que se tornaram gratos amigos.

À Bibliotecária Norma Carvalho Linhares, pela ajuda na pesquisa bibliográfica.

À Dra. Márcia Lima Verde e equipe de funcionários do HIAS, pela delicadeza e auxílios indispensáveis na realização deste trabalho.

À Rosa Maria Pereira, pela dedicação admirável em ajudar sempre na execução do presente estudo.

Às amigas Verônica de Jesus Lopes e Claudia Cavalcante, pelo carinho reconfortante recebido no Setor de Captação de Doadores.

Aos Funcionários do HEMOCE pela constante ajuda dispensada no decorrer do Curso.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, pela infinita capacidade de abençoar seus filhos, e assim torná-los sempre seres iluminados.

Aos meus Pais, Expedito e Socorro, que superando as adversidades, promovem constantemente o meu crescimento moral e profissional.

À Eliana e Edinalda, pelos fortes laços que nos unem, e intensas vibrações de felicidade e crescimento profissional.

Aos meus Irmãos: Elisabeth, Hernandro, Evandro, Erivaldo, Gualberto e Assis, exemplos de verdadeiros vencedores.

Aos meus queridos sobrinhos, Emiliano e Cristovão que sabem inocentemente despertarem a criança que existe em mim.

Aos meus avós, José Gualberto e Anélio Duarte (in memoriam), pelas eternas lembranças e estímulos para sempre estudar.

À Dona Enedina e aos meus companheiros espirituais, por não me abandonarem nas inúmeras experiências vividas.

Às amigas Paula Renata, Márcia e Sônia pela capacidade de compartilharem as dificuldades e êxito deste trabalho.

Aos companheiros do Curso, amigos de horas decisivas, pela amizade, companhia e solidariedade manifestada.

Aos amigos que sempre acreditaram no meu empenho de ser uma profissional especializada.

A minha firme decisão de enfrentar os obstáculos, e vencer os limites para se chegar aos ensinamentos da hematologia e hemoterapia.

RESUMO

Uma alta concentração de hemoglobina Fetal (Hb F) é particularmente útil nos pacientes com doença falciforme (HbSS), inibindo a polimerização da Hb S e potencialmente diminuindo as manifestações vaso-oclusivas e a hemólise. O presente estudo teve como objetivo avaliar a concentração de Hb Fetal como fator determinante na evolução clínica favorável no grupo de pacientes com anemia falciforme estudado. Foram analisadas amostras de sangue de 45 pacientes com anemia falciforme e em acompanhamento clínico regular nos Serviços de Hematologia no HUWC-UFC / HEMOCE e HIAS - Fortaleza-Ceará. A concentração de Hb F foi determinada pelo método da desnaturação alcalina. Os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes foram obtidos através de levantamentos retrospectivos em seus prontuários. Sendo os resultados obtidos por análise de variância e testes de comparação mútua para determinar quais médias tinham diferenças com significância estatística. Foi encontrada a concentração média de Hb F (incluindo todas as faixas etárias) de $7.7 \pm 0,67\%$ (a extensão sendo de 1.7 até 18.4%) da Hb Total. Conclui-se frente aos resultados e os dados vistos na literatura científica que a concentração de Hb F por si só não pode ser a responsável pela evolução clínica favorável nos pacientes com anemia falciforme estudados.

INDICE

1- INTRODUÇÃO	7
2- MATERIAL E MÉTODOS	14
3- RESULTADOS.....	16
4- DISCUSSÃO	24
5- CONCLUSÃO	30
SUMMARY	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

A doença das células falciformes é a mais comum das alterações hematológicas hereditárias conhecidas no homem (Naoum, 1987). Sendo distúrbios decorrentes da presença e predomínio de uma hemoglobina anormal, hemoglobina S (Hb S) segundo relatos científicos de Camilo *et al.* (1996). Descrita inicialmente em 1910 pelo Dr. James Herrick, um jovem negro estudante em Chicago que apresentava no sangue eritrócitos em forma de foice (Mcghee *et al.*, 1995). Declarada como uma doença molecular por Linus Pauling e colaboradores em 1949, a partir da observação de uma mobilidade eletroforética anormal (Naoum, 1990).

A hemoglobina S pode estar presente em uma forma heterozigótica (Traço Falciforme), uma forma homozigótica (Doença da hemoglobina SS ou Anemia Falciforme), ou na forma de dupla-heterozigose associada com talassemia (Hb S / talassemia β^+) ou outra hemoglobina anormal (Hb SC, Hb SD) (Naoum, 1997).

A doença falciforme é uma enfermidade com distribuição geográfica mundial. Acomete com mais frequência a raça negra do Continente Africano, contudo sem deixar de ser diagnosticada nos vários grupos raciais existentes (Corrons *et al.*, 1995).

Atualmente, segundo relatos da OMS, estima-se que a doença falciforme esteja presente em 20 a 30 mil brasileiros, com o nascimento anual de 2.500

novos casos (Araújo *et al.*, 1993). Ressaltando o dado que vinte por cento destes indivíduos não atingem a faixa etária de 5 anos, com óbitos por complicações diretas da hemoglobinopatia (Araújo *et al.*, 1993).

A anemia falciforme representa a mais freqüente das ocorrências de doença falciforme, em torno de setenta por cento dos casos, e é a representação da herança homozigótica da Hb S (Camilo *et al.*, 1996).

Do ponto de vista molecular, a Hb S ($\alpha_2\beta_2^S$) é causada por uma mutação no cromossomo 11 responsável pela produção do gene- β , resultando na substituição da base timina pela adenina no códon 6 do gene- β (GAG→GTG), codificando, portanto, a valina ao invés de ácido glutâmico na sexta posição da cadeia- β (Lukens *et al.*, 1998)).

Próximo ao gene da globina- β no cromossomo 11 encontra-se uma série de polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição (PCFR), cujas combinações definem haplótipos etnogeográficos específicos da Globina β (Embury *et al.*, 1997). Os diversos haplótipos na HbSS são denominados Benin, Bantu (ou República Central Africana), Senegal, Camarões e Árabe-Indiano (Adekille *et al.*, 1993). Esses haplótipos apresentam severidade de eventos clínicos da anemia falciforme juntamente com o nível de Hemoglobina Fetal (Hb F) altamente variados entre si (Stenberg *et al.*, 1997).

Apesar de a Hb S e a Hb A oxigenadas serem igualmente solúveis, a solubilidade da Hb S desoxigenada é reduzida, e isto é relacionado com a

mutação existente (Lukens *et al.*, 1998). Os eritrócitos atravessam a microcirculação, o oxigênio é liberado em forma de oxi-hemoglobina, gerando desoxi-Hb (Embury *et al.*, 1997). A desoxigenação da Hb S favorece que uma das duas valinas β^S existente no tetrâmero globular $\alpha_2\beta_2^S$, forme uma projeção que seja capaz de se encontrar com outro sítio hidrofóbico em uma sub-unidade β de outro tetrâmero de Hb S adjacente (Bunn, 1997). Proporcionando a produção de filamentos que se associam em feixes visíveis à microscopia eletrônica (Rodgers, 1997).

Assim como consequência da mutação, a Hb S quando desoxigenada apresenta solubilidade muito diminuída, sofre um processo espontâneo de polimerização, com alteração da forma clássica do eritrócito que é bicôncava, medindo em torno de 7 micras e deformável, a uma hemácia em forma de foice, rígida e com acentuada redução na sua flexibilidade (Beutler *et al.*, 1995). Como resultado, podendo obstruir o fluxo sanguíneo capilar, e aumentar a viscosidade (Corrons *et al.*, 1995).

A desoxigenação por um período suficiente de tempo é essencial para a ocorrência da falcização (Mcghee, 1995). Quando a desoxigenação é rápida, há eventos polimerizantes independentes que não alteram a forma celular (Bunn, 1997). Quando a desoxigenação é lenta existe favorecimento da formação de um núcleo de moléculas agregadas de Hb S desoxigenadas, resultando no aparecimento do drepanócito (Okpala, 1998).

A membrana do eritrócito SS pode ser lesada o suficiente para permitir a perda de potássio e água, com conseqüente formação de células falciformes irreversíveis. Nestas células, a forma falciforme persiste ainda que totalmente oxigenadas e na ausência de polímeros (Horinchi *et al.*, 1993; Serjeant *et al.*, 1996).

O padrão e extensão da polimerização da Hb S, depende de fatores como o grau de desoxigenação das células, a concentração de Hb intracelular e a eventual interação com outras formas moleculares de hemoglobinas normais (Hb A, Hb A₂ ou Hb F) ou patológicas (Hb C, Hb D), segundo relatos de Adekile *et al* (1993); Schechten *et al* (1995).

Entre as hemoglobinas normais ou anormais que possam existir no eritrócito SS, a Hb Fetal ($\alpha_2\gamma_2$) é particularmente útil na inibição da agregação intracelular, e no aumento significativo do tempo necessário para a justa formação de polímeros (Tempo de retardo) da Hb S induzida pelo processo de falcização (Odenheiner *et al.*, 1987; Charache, 1997; Ohene, 1997).

O desvio da produção de globina γ para β , começa no feto e resulta na substituição da Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) que apresenta vinte aminoácidos diferentes da cadeia β^S pela Hb S do adulto (Embury *et al.*, 1997). Condição que explica a ausência da expressão da anemia falciforme até aproximadamente seis meses de idade, quando a concentração de Hb S se torna bastante elevada (Maier *et al.*, 1994; Beutler *et al.*, 1995).

Cinco fatores têm sido mostrados como capazes de influenciar a concentração de Hb F na anemia falciforme: idade, sexo, número do gene α -globina, haplótipo β -globina e um locus situado no cromossomo X que regula a produção de eritrócitos contendo Hb F (Chang *et al.*, 1995).

A inibição ocorre porque a concentração intracelular de Hb S geralmente diminui com o aumento do nível de Hb F, e como as cadeias - β^S e γ têm vinte diferenças de aminoácidos de superfície há formação de híbridos mistos ($\alpha_2\beta_2^S\gamma$) com uma mais alta solubilidade que a Hb S (Maier *et al.*, 1994; Schechter *et al.*, 1995).

Achados de caráter clínico e laboratorial da anemia falciforme são influenciados pela concentração de Hb F (El-Haz Mi *et al.*, 1995; Steinberg *et al.*, 1997).

As manifestações clínicas da anemia falciforme variam acentuadamente entre os genótipos da doença, de um indivíduo a outro, e são resultantes da polimerização intracelular da Hb S, formação de drepanócitos, e a anormal interação destas células com o endotélio vascular (Lubin, 1997; Soloney *et al.*, 1997).

A evolução clínica da anemia falciforme está relacionada com a presença constante de fenômenos vaso-oclusivos, que geram sintomatologia de dor ou danos teciduais crônicos irreversíveis (Corrons *et al.*, 1995; Okpala, 1998). O agravamento do quadro hemolítico na anemia falciforme parece ser menos

freqüente, já que o eritrócito SS não demonstra ser primariamente uma hemácia com resistência membranar diminuída (Serjeant *et al.*, 1996).

Nos achados clínicos da anemia falciforme, encontramos eventos como crises vaso-oclusivas; dactilite ; exacerbações da anemia por crises aplásticas, megaloblásticas, hemolíticas ou de seqüestro esplênico; susceptibilidade à infecções; úlceras de membros inferiores (MMII); priapismo e, complicações como cardiopatias; neurológicas; pulmonares; geniturinárias; oculares; ósseas e articulares; renais; hepatobiliares; obstétricas e ginecológicas; comprometimento do crescimento e desenvolvimento sexual, e a ocorrência eventual de alterações psicossociais (Embury, 1997; Lukens, 1998).

Com o emprego do diagnóstico precoce (Triagem de recém-nascido e Diagnóstico pré-natal), associado às técnicas laboratoriais de rotina para identificação da hemoglobinopatia SS e a terapia adequada têm representado papel fundamental na redução da morbidade e mortalidade nestes pacientes (Powars *et al.*, 1984; Naoun *et al.*, 1995). Daí os portadores de anemia falciforme (80-90 %) que apresentavam uma expectativa de vida de até vinte anos, atualmente demonstram uma expansão etária em homens e mulheres para quarta e quinta décadas de vida (Platt *et al.*, 1994; Ferster *et al.*, 1995).

Com base no efeito inibitório da Hb F sobre a polimerização e o afoiçamento, têm-se investigado a indução farmacológica da Hb F (Rodgers *et al.*, 1993; El-Haz Mi *et al.*, 1995). O nível de Hb F difere entre pacientes adultos

com anemia falciforme, sugerindo a possibilidade da modulação genética da expressão do gene γ -globina, segundo relatos de Chang *et al* (1995); Steinberg *et al* (1997). Drogas quimioterápicas têm sido usadas para estimular a produção de Hb F, e a de uso mais amplo é a hidroxiuréia (Best *et al.*, 1998).

Baseado nas considerações anteriores, o trabalho objetiva determinar a concentração de Hb F em pacientes com anemia falciforme atendidos nos Serviços de Hematologia do HUWC-UFC/HEMOCE* e HIAS**, e constatar ou não a hipótese que a alta concentração de Hb F é o determinante da evolução clínica favorável no grupo de pacientes estudado.

* Hospital Universitário Walter Cantídio-Universidade Federal do Ceará/Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará.

** Hospital Infantil Albert Sabin.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas amostras de sangue de 45 pacientes com anemia falciforme e em acompanhamento clínico regular nos Serviços de Hematologia do HUWC - UFC/HEMOCE e HIAS na cidade de Fortaleza-Ceará, atendidos no período de setembro de 1997 a janeiro de 1998.

A população em estudo era de ambos os sexos (23 indivíduos masculinos e 22 femininos), com idade variando de 3 até 49 anos.

Os pacientes foram identificados e registrados em fichas individuais; dados clínicos e laboratoriais foram obtidos através de levantamentos retrospectivos em seus prontuários (ocorrências clínicas, história de transfusão, internação, medicação utilizada e parâmetros hematológicos).

A amostra sanguínea para o teste laboratorial foi colhida utilizando-se seringa da Becton Dickinson Vacutainer Systems com capacidade para 5ml contendo anticoagulante EDTA (Na_2). Foi observado como critério de inclusão, ao menos três meses depois da última transfusão de qualquer produto sanguíneo. Para fins de exclusão no estudo, os pacientes que não tinham alcançado uma concentração estável de Hb Fetal, isto é, abaixo de 3 anos de idade.

A metodologia utilizada para a dosagem da Hb Fetal foi a desnaturação alcalina, que apresenta o método de Betke, recomendado para baixas concentrações de Hb Fetal ($< 4\%$), e o método de Singer, que é usado para

quantificação de altas concentrações de Hb Fetal ($>4\%$). Os resultados da concentração de Hb Fetal para os pacientes estudados foram dados em percentagem (%).

O estudo foi realizado no Laboratório de Hemoglobina e Bioquímica Eritrocitária do HEMOCE, na cidade de Fortaleza-Ceará.

2.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com a comparação de médias por análise de variância da concentração de Hb Fetal e parâmetros hematológicos de cada faixa etária estudada. Associamos a testes de comparação mútua para determinar quais médias tinham diferenças com significância estatística.

Para fins de significância estatística foi fixado o erro α em 5%.

3 RESULTADOS

Foram analisadas amostras de sangue de 45 pacientes com anemia falciforme, sendo 21 (46,67%) do Setor de Hematologia do HUWC-UFC / HEMOCE e 24 (53,33%) do HIAS-Fortaleza-Ceará.

A faixa etária variou de 3 a 49 anos, apresentando divergência numérica nos pacientes entre as diferentes faixas etárias (anos) estudadas. Sendo 11 (24,44%) da faixa etária (anos) de 3 a 6; 7 (15,56%) de 6 a 9; 8 (17,78%) de 9 a 14 e 19 (42,22%) pacientes com faixa etária superior a 14 anos.

Do total de pacientes falcêmicos estudados, 23 (51,11%) eram do sexo masculino e 22 (48,89%) do sexo feminino. Quanto a classificação por grupo racial, 45 (100%) eram indivíduos pardos.

A tabela 1 mostra os registros obtidos da concentração média de Hb Fetal segundo faixa etária (anos) e número de pacientes do grupo de falcêmicos estudado.

A concentração média de Hb Fetal foi de $7,7 \pm 0,67\%$ para o grupo de pacientes estudado, com extensão da concentração de Hb Fetal de 1,7 até 18,4% da Hb total. As concentrações médias de Hb Fetal não tiveram diferença estatística significativa entre as faixas etárias (anos) estudadas.

A concentração média de Hb Fetal para o sexo masculino foi de $7,7 \pm 1,05\%$ e para o sexo feminino de $7,8 \pm 0,8\%$ da Hb total. Não apresentando

variações numéricas com diferenças estatísticas significantes, nas diferentes faixas etárias (anos) segundo o sexo (Tabela 2).

O quadro clínico inicial da anemia falciforme nos pacientes do grupo estudado, apresentou 13 eventos clínicos que têm distribuição de suas frequências segundo as faixas etárias (anos) nos dados da Tabela 3.

A diversidade de eventos clínicos ocorridos ao longo da história natural da doença falciforme (HbSS), nos pacientes estudados e suas frequências nas diferentes faixas etárias (anos), podem ser vistos na amostragem das informações da Tabela 4.

O quadro clínico no período de coleta da amostra de sangue, para determinação da concentração média de Hb Fetal nos pacientes falcêmicos estudados, onde 17 (37,78%) se apresentaram com ausência de queixas clínicas e 28 (62,22%) com relatos de diversas ocorrências, são expressos na Tabela 5.

A concentração média de Hb Fetal e os parâmetros hematológicos: Hemácias ($\times 10^6/\text{mm}^3$); Hb total (g/dL); Hematócrito (%); Leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$); Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$) e Reticulócitos (%), no período de coleta da amostra de sangue para determinação da concentração de Hb Fetal, nas diferentes faixas etárias (anos), com presença ou não de variações numéricas com diferenças estatísticas significantes, estão expostos na Tabela 6.

**TABELA 1 - CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA FETAL NOS
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME ESTUDADOS
DO HUWC-UFC / HEMOCE E HIAS FORTALEZA-CEARÁ
SEGUNDO FAIXA ETÁRIA (ANOS) E NÚMERO DE
PACIENTES**

Faixa etária (anos)	Número de pacientes	Hemoglobina Fetal (%)
3 a 6	11	$6,60 \pm 1,25$
6 a 9	7	$11,70 \pm 2,12$
9 a 14	8	$6,58 \pm 1,24$
> 14	19	$7,61 \pm 1,00$
TOTAL	45	$7,70 \pm 0,67$

Valor hematológico expresso como média $\pm$ erro padrão da média

TABELA 2 - CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA FETAL NOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME ESTUDADOS DO HUWC-UFC / HEMOCE E HIAS FORTALEZA-CEARÁ SEGUNDO FAIXA ETÁRIA (ANOS) E SEXO

Faixa etária (anos)	Sexo (n)	Hemoglobina Fetal (%)	Nº de Pacientes	Hemoglobina Fetal (%)
3 a 6	M (7)	< 6	4	6,14 ± 1,60
		6,1 a 8	0	
		> 8	3	
	F (4)	< 6	2	7,40 ± 2,26
		6,1 a 8	1	
		> 8	1	
6 a 9	M (4)	< 6	1	13,10 ± 2,71
		6,1 a 8	0	
		> 8	3	
	F (3)	< 6	2	8,60 ± 3,3
		6,1 a 8	0	
		> 8	2	
9 a 14	M (4)	< 6	1	6,20 ± 1,34
		6,1 a 8	1	
		> 8	1	
	F (4)	< 6	2	6,95 ± 2,29
		6,1 a 8	1	
		> 8	1	
> 14	M (8)	< 6	4	7,06 ± 1,89
		6,1 a 8	1	
		> 8	3	
	F (11)	< 6	3	8,0 ± 1,13
		6,1 a 8	2	
		> 8	6	
TOTAL	45		45	(M) 7,7 ± 1,05 (F) 7, ± 0,80

M: Masculino / F: Feminino / n: Número de pacientes

Os valores são expressos como média ± erro padrão da média

**TABELA 3 - QUADRO CLÍNICO INICIAL DA ANEMIA FALCIFORME NOS PACIENTES
ESTUDADOS DO HUWC - UFC / HEMOCE E HIAS FORTALEZA-
CEARÁ**

Sinal / Sintoma inicial da anemia falciforme	Ocorrência n (%)	Casos por faixa etária em anos (%)			
		3 a 6	6 a 9	9 a 14	> 14
Palidez	2 (4.44)	100.00	0.00	0.00	0.00
Anemia grave	8 (17.77)	37.50	25.00	12.50	25.00
Icterícia	7 (15.55)	0.00	0.00	43.00	57.00
Edema em MMII	3 (6.66)	33.30	66.70	0.00	0.00
Dor óssea	12 (26.66)	0.00	8.30	25.00	66.70
Dor abdominal	2 (4.44)	0.00	50.00	0.00	50.00
Infecção	1 (2.22)	0.00	0.00	0.00	100.00
Esplenomegalia	2 (4.44)	50.00	50.00	0.00	0.00
Hepatomegalia	2 (4.44)	100.00	0.00	0.00	0.00
Hepatoesplenomegalia	1 (2.22)	0.00	0.00	100.00	0.00
Dactilite (Síndrome mão-pé)	2 (4.44)	100.00	0.00	0.00	0.00
Úlcera de MMII	2 (4.44)	0.00	0.00	0.00	100.00
Retardo do crescimento	1 (2.22)	0.00	0.00	0.00	100.00
TOTAL	45(100.00)				

n = (Número de pacientes)

TABELA 4 - EVENTOS CLÍNICOS NOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME ESTUDADOS DO HUWC-UFC / HEMOCE E HIAS FORTALEZA-CEARÁ

Evento	Ocorrência n (%)	Casos por faixa etária em anos (%)			
		3 a 6	6 a 9	9 a 14	> 14
Dactilite (Síndrome mão-pé)	23 (51.11)	47.83	17.39	21.74	13.04
Dor óssea	45 (100,00)	24.44	15.56	17.78	42.22
Dor abdominal	45 (100,00)	24.44	15.56	17.78	42.22
Dor torácica	38 (84.44)	23.69	18.42	15.79	42.10
Crise Algica	45 (100,00)	24.44	15.56	17.78	42.22
Infecção:	45 (100,00)				
Gripe	45 (100,00)	24.44	15.56	17.78	42.22
Pneumonia	25 (55.55)	32.00	12.00	24.00	32.00
Meningite	1 (2.22)	0.00	0.00	100.00	0.00
Febre	45 (100,00)	24.44	15.56	17.78	42.22
Cefaléia	35 (100.00)	14.29	14.29	17.14	54.28
Crise Hemolítica	4 (8.88)	25.00	25.00	25.00	25.00
Crise de Seqüestro Esplênico	1 (2.22)	100.00	0.00	00.00	0.00
Esplenomegalia e/ou Adenomegalia	26 (57.77)	26.92	11.54	19.23	42.31
Litíase Biliar	5 (11.11)	00.00	0.00	0.00	100.00
Complicações Dermatológicas	10 (22.22)				
Úlcera de MMII	6 (13.32)	16.67	0.00	16.67	66.66
Ferida em outros locais	4 (8.88)	25.00	50.00	0.00	25.00
Complicações Cardíacas	4 (8.88)	0.00	0.00	0.00	100.00
Complicações Neurológicas	3 (6.66)				
AVC	1 (2.22)	100.00	0.00	0.00	0.00
Convulsão	2 (4.44)	0.00	0.00	0.00	100.00
Retardo do Crescimento	12 (26.66)	25.00	25.00	25.00	25.00
Alterações Psicossociais	3 (6.66)	66.77	0.00	33.33	0.00
Complicações Obstétricas e Ginecológicas	5 (11.11)	0.00	0.00	0.00	100.00
Complicações Geniturinárias	5 (11.11)	0.00	0.00	20.00	80.00
Complicações Oculares	2 (4.44)	0.00	0.00	0.00	100.00
Eventos Hemorrágicos	5 (11.11)	0.00	0.00	20.00	80.00
Hemocromatose Secundária	1 (2.22)	0.00	0.00	0.00	100.00
Anestesia e Cirurgia	10 (22.22)				
Colecistectomia	5 (11.11)	0.00	0.00	0.00	100.00
Parto	5 (11.11)	0.00	0.00	0.00	100.00

n: Número de pacientes

**TABELA 5 - QUADRO CLÍNICO DURANTE A PESQUISA DOS
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Sinal / Sintoma durante a pesquisa	Ocorrência n (%)	Casos por faixa etária em anos (%)			
		3 a 6	6 a 9	9 a 14	> 14
Icterícia	1 (2.22)	0.00	100.00	0.00	0.00
Edema em MMII	1 (2.22)	0.00	0.00	0.00	100.00
Dor óssea	13 (28.89)	23.07	7.70	0.00	69.23
Dor abdominal	2 (4.44)	0.00	50.00	50.00	0.00
Dor torácica	1 (2.22)	0.00	0.00	0.00	100.00
Cefaléia	1 (2.22)	0.00	0.00	100.00	0.00
Febre	1 (2.22)	100.00	0.00	0.00	0.00
Infecção	3 (6.66)	66.70	0.00	33.30	0.00
Colúria	1 (2.22)	0.00	0.00	0.00	100.00
Hepatomegalia	1 (2.22)	100.00	0.00	0.00	0.00
Taquicardia	2 (4.44)	0.00	0.00	50.00	50.00
Retardo do crescimento	1 (2.22)	0.00	0.00	0.00	100.00
Assintomático	17 (37.77)	23.53	23.53	23.53	29.41
TOTAL	45 (100.00)				

n : Número de pacientes

TABELA 6 - CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA FETAL E PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS DURANTE A PESQUISA DOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Faixa etária (anos)	Hemoglobina Fetal (%)	Hemácias ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (%)	Leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Reticulócito (%)
3 a 6	$6,60 \pm 1,25$	$2,28 \pm 0,07^*$	$6,57 \pm 0,16^*$	$21,6 \pm 0,78$	$16,4 \pm 0,86^{**}$	$372,1 \pm 79,8$	$14,8 \pm 1,17$
6 a 9	$11,17 \pm 2,12$	$2,39 \pm 0,11$	$7,21 \pm 0,24$	$23,4 \pm 1,07$	$11,4 \pm 1,48$	$424,9 \pm 79,8$	$14,6 \pm 1,63$
9 a 14	$6,58 \pm 1,24$	$2,43 \pm 0,11$	$7,06 \pm 0,31$	$22,4 \pm 1,08$	$12,5 \pm 0,74$	$420,1 \pm 28,2$	$14,6 \pm 1,75$
> 14	$7,61 \pm 1,00$	$2,69 \pm 0,09^*$	$7,76 \pm 0,26^*$	$23,9 \pm 0,79$	$10,1 \pm 0,43$	$385,7 \pm 34,3$	$17,4 \pm 1,91$
TOTAL	$7,7 \pm 0,67$	$2,5 \pm 0,06$	$7,2 \pm 0,15$	$23,0 \pm 0,47$	$12,3 \pm 0,53$	$394,4 \pm 22,73$	$15,8 \pm 0,94$

Os dados Hematológicos são expressos como média $\pm$ erro padrão da média

* Diferença significativa ($P > 0,05$; teste Student - Newman - Keuls)

** Diferença significativa VS 6 a 9 e > 14 ($P < 0,0001$; teste de Dunn)

4 DISCUSSÃO

Sabe-se dos dados da literatura que a Hb Fetal inibe o padrão e extensão da polimerização da desoxi-Hb S (Rodgers *et al.*, 1997). Geralmente o nível intracelular da HbSS diminui com o aumento da Hb Fetal (manutenção constante da Hb Intracelular), e a cadeia γ por ter vinte aminoácidos diferentes da cadeia β^S favorece a formação de híbridos mistos ($\alpha_2 \beta_2^S \delta$) com uma solubilidade muito maior que a da Hb S (Schechter *et al.*, 1995, Embury, 1997). Daí a importância da utilização da concentração de Hb Fetal como um dos indicativos da evolução clínica favorável no homozigoto SS (Adekille *et al.*, 1993 Steinberg *et al.*, 1997).

Alguns investigadores (Horinchi *et al.*, 1993; Rodgers *et al.*, 1997), têm demonstrando que altos níveis de Hb Fetal estão associados com a evolução clínica mais favorável da doença falciforme (HbSS). Apresentando pacientes em diferentes localidades etnogeográficas com redução das complicações vasculares, bem como expressiva melhora na qualidade de vida e expansão dos limites da expectativa etária destes indivíduos falcêmicos (Lu e Steinberg., 1996).

Em nosso estudo - realizado em 45 pacientes com anemia falciforme, a concentração média de Hb Fetal de $7,7 \pm 0,67\%$ da Hb Total, com extensão da concentração de Hb F de 1,7 até 18,4% da Hb Total. O estudo demonstrou valor

concordante com achados reportados por Zago *et al.* (1983), enquanto que Ferster *et al.* (1995), encontrou valor da concentração de Hb Fetal de 3,5% da Hb Total para um grupo de pacientes falcêmicos pesquisado.

Frente a relatos de Chang *et al.* (1995), que o sexo possa ser um fator que module a expressão de Hb Fetal em indivíduos normais e pacientes falcêmicos, devido a um gene localizado no cromossomo X (mais forte expressão no sexo feminino que o sexo masculino) ou fatores hormonais possíveis de serem produzidos. As observações dos níveis médios das concentrações de Hb Fetal no sexo masculino de $7,7 \pm 1,05$ e o sexo feminino de $7,8 \pm 0,8\%$ da Hb Total, entre as diferentes faixas etárias (anos) no grupo pesquisado, apresentaram-se de modo concordante com a literatura consultada (Chang *et al.*, 1995; Lu e Steinberg, 1996).

Quando observamos os resultados referentes aos sinais e sintomas, decorrentes das complicações da anemia falciforme, no grupo estudado com concentração média de Hb Fetal de $7,7 \pm 0,67\%$ da Hb Total. Identificamos que eventos de menor ou maior gravidade na clínica da doença, ocorrem com maior frequência nos pacientes com valores de Hb Fetal $< 6\%$ da Hb Total. Reforçando assim para as nossas observações a utilidade da concentração de Hb Fetal como um dos aplicativos usados para a evolução clínica favorável da doença falciforme (HbSS).

Contrariando as expectativas conhecidas da ocorrência de sinais e sintomas da anemia falciforme relatadas pela literatura (Corrons *et al.*, 1994). A nossa população de estudo apresentou diminuição destes valores, quando analisamos o número de pacientes estudados, o nível da concentração de Hb Fetal, relato de frequência exclusiva dos eventos vistos nos diferentes indivíduos da amostra, e a ausência de complicações comuns ou mais graves na evolução clínica da anemia falciforme. Desse modo se apresentando como pacientes, que se comportam clinicamente favoráveis para os eventos da anemia falciforme.

Muitos autores têm estimado que há uma limitação de Hb Fetal que melhora a severidade da anemia falciforme (Bordin *et al.*, 1989; Horinchi *et al.*, 1993). Eventos como acidente vascular cerebral (AVC), necrose asséptica da cabeça do fêmur, síndrome torácica aguda e úlcera de MMII, ocorrem raramente, se a concentração de Hb Fetal é $> 10\%$ da Hb Total (Bordin *et al.*, 1989). Favorecendo assim indicações, que dificilmente pacientes com níveis altos de Hb Fetal tenham danos clínicos graves na anemia falciforme (El-Haz Mi *et al.*, 1995; Serjeant *et al.*, 1996). O presente estudo evidenciou pacientes com comportamento clínico concordante com os investigadores referidos pela literatura pesquisada. (Bordin *et al.*, 1989; Horinchi *et al.*, 1993).

A gravidez constitui o principal problema ao nível reprodutor em pacientes com anemia falciforme (Araújo *et al.*, 1993). Há comprometimento do fluxo sangüíneo placentário, e a nível materno há aumento de episódios dolorosos e

infecções, anemia progressiva e até óbito (Beutler *et al.*, 1995; Embury *et al.*, 1997). O estudo realizado verificou que 5 (45,45%) do total de 11 pacientes falcêmicas distribuídas na faixa etária (anos) > 14 , e em fase reprodutiva, tiveram êxito sobre essas adversidades. A plenitude da maternidade foi alcançada, e o reforço das considerações sobre a evolução clínica favorável deste grupo de portadores de anemia falciforme.

Alguns parâmetros hematológicos dos pacientes falcêmicos, foram relatados por Steinberg (1997). O presente estudo, evidenciou para a população falciforme pesquisada, os valores médios de $2,5 \pm 0,06$ hemácias ($\times 10^6/\text{mm}^3$); $7,2 \pm 0,15$ Hb total (g/dL); $23,0 \pm 0,47$ hematócrito (%); $12,3 \pm 0,53$ leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$); $394,4 \pm 22,73$ plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$) e $15,8 \pm 0,94$ reticulócitos (%).

Foi observado encontro de 17 (37,8%) pacientes considerados assintomáticos para os eventos clínicos da anemia falciforme, com concentração média de Hb F de $10,56 \pm 1,00\%$ da Hb Total. O grupo de 45 pacientes falcêmicos estudado, no período referente a coleta da amostra sanguínea, apresentou a concentração média de Hb Fetal de $7,7 \pm 0,67\%$ da Hb Total. Evidenciamos uma demonstração clara, que muitos destes pacientes têm uma qualidade de vida estável por intervalos de tempo consideráveis, apresentando números diminuídos de crises, que eventualmente interrompem esse estado de relativo bem estar.

No grupo de pacientes falcêmicos estudado, houve a obtenção de 19 (42,22%) indivíduos na faixa etária (anos) > 14 . É uma marca da superação dos eventos clínicos iniciais da doença falciforme (HbSS), ocorrências de maior gravidade em número diminuindo e parâmetros hematológicos com valores estáveis para um quadro de anemia crônica. Assim, todas essas observações são pontos fortes, para a evolução clínica favorável, dos portadores de anemia falciforme do grupo estudado.

Com a observação da evolução clínica favorável dos falcêmicos estudados, o critério de exclusão dentro da amostra utilizada, para pacientes com um quadro clínico mais grave da anemia falciforme e nível de Hb Fetal $< 4\%$, foi implantado para análises estatísticas. O resultado foi a determinação da concentração de Hb F de $9,58 \pm 0,67\%$ da Hb Total. Esse novo valor obtido para o nível de Hb F, possivelmente representa de modo mais fidedigno, a concentração de Hb Fetal da nossa população de indivíduos estudados.

Quando analisamos os nossos achados, vimos que a evolução clínica do grupo estudado, é mais favorável que em outras regiões, com níveis similares da concentração de Hb Fetal (Hutz *et al.*, 1983). Observamos a ocorrência diminuída de eventos clínicos, se comparada a diversas populações de portadores de anemia falciforme, o uso minimizado da conduta terapêutica da internação hospitalar, redução das necessidades transfusionais, e a ausência de fatores ambientais, como baixas temperaturas e elevadas altitudes, que podem favorecer

ao fenômeno da polimerização da Hb S (Powars *et al.*, 1978; Zago *et al.*, 1983). A estimulação ao emprego de novos medicamentos, para a indução da síntese contínua de Hb Fetal após o nascimento, para se ter benefícios clínicos em todas as populações falciformes, é algo de extrema necessidade (Charache *et al.*, 1992; Charache *et al.*, 1997; Ohene *et al.*, 1997). O grupo de pacientes estudado, espera juntamente com os Serviços de Hematologia onde são acompanhados, o surgimento de novas drogas que estimulem a síntese de Hb fetal, para assim terem melhores resultados em sua evolução clínica. Ressaltando que estes medicamentos devem apresentar ainda menos efeitos tóxicos, que os observados com o uso da hidroxiuréia.

A pesquisa realizada se não conclusiva, não invalida a hipótese de que a concentração de Hb Fetal seja um indicativo da evolução clínica favorável na anemia falciforme do grupo de pacientes estudado. Favorecendo um questionamento para que novos estudos sejam realizados em toda a população de pacientes com anemia falciforme atendidos nos Serviços de Hematologia do HUWC-UFC / HEMOCE e HIAS, com o objetivo de determinar a concentração de Hb Fetal; como também com o uso da biologia molecular determinar o haplótipo da Hb SS do grupo de pacientes falcêmicos estudado.

5 CONCLUSÃO

Mediante os dados obtidos no estudo realizado, e comparando-os com os achados da concentração de Hb Fetal em outras populações falcêmicas, provavelmente com diferenças etnogeográficas; não podemos definir que a concentração de Hb Fetal seja por si só, a responsável pela evolução clínica favorável no grupo de pacientes com anemia falciforme estudado.

SUMMARY

A high fetal hemoglobin (HbF) concentration is particularly useful in patients with falciform disease (HbSS) since it may inhibit the HbS polymerization and potentially reduce vasoocclusive manifestations and hemolysis. The present study aimed at evaluating the HbF concentration as determining factor in the favorable clinical evolution of a group of patients with falciform anemia. The patients were receiving a regular clinical treatment at the units of hematology of HUWC - UFC/HEMOCE and HIAS (Fortaleza, Ceará State). The blood samples of 45 these patients were analyzed. The HbF concentration was determined by the alkaline denaturation method. The clinical and laboratorial data were obtained retrospectively from medical records. The results were obtained through variance analyses and mutual comparison tests determining in which average values a statistically significant difference had occurred. The general average HbF concentration (including all age groups) was $7.7 \pm 0.67\%$ (the range being from 1.7 to 18.4 %) of the total Hb. It may thus be concluded from the results of this study and from the scientific literature that the HbF concentration could not have been the sole responsible for the favorable clinical evolution of the patients included in this study.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADEKILE, A.D., HUISMAN, T.H.J. Level of fetal hemoglobin in children with sickle cell anemia: influence of gender, haplotype and α - thalassemia-2 trait **Acta haematol.**, v.90, p.34-38, 1993
- ARAUJO, A.S., GIVISIEZ, C.B., GUERRA, C.C.S., TRICTA, Jr. D.F., BARRETO, J.H., PEREIRA, J.M., NAOUN, P.C. Doença falciforme: o que é? como diagnosticar? como tratar? Brasília: **COSAH**, sd. 19 p.7-19, 1993
- BEST, P.J., DAOUD, M.S., PITTELKOW, M.R., PETITT, R.M. Hydroxyurea - induced leg ulceration in 14 patients. **Ann Intern. Med.**, v.128, n.1., p.29-32, 1998.
- BEUTLER, E. The sickle cell diseases and related disorders. In: WILLIAMS., BEUTLER, E., LICHTMAN, M.A., COLLER, B.S., KIPPS, T.J. **Hematology**. 20, ed. Ney York: McGraw-Hill, 1995. 1668 p. cap. 56, p.616-625.
- BORDIN, J.O., KERBAUY, J., LOURENÇO, D.M. SESSO, R. Level of fetal hemoglobin as in indicaton of clinical complications in sickle cell anemia. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.22, p.1347-1353, 1989
- BUNN, H.F. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. **N. Engl. J. Med.**, v.337, n.11, p.762-769, 1997

CAMILO, N., RAVINDRANATH, Y. Hemoglobinopathies: anormal structure.

In: GROSS, S., ROATH, S. **Hematology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. 814 p. cap. 4, p.71-92

CHANG, Y. C., SMITH, K.D., MOORE, R.D., SERJEANT, G.R., DOVER, G.J. An analysis of fetal hemoglobin variation in sickle cell disease: The relative contributions of the x-linked factor, β -globin haplotypes, α -globin gene number, gender, and age. **Blood**, v.84, n.4, p.1111-1117, 1995.

CHARACHE, S., DOVER, G.J., MOORE, R.D., ECKERT, S., BALLAS, S.K., KOSHY, M., MILNER, P.F.A., ORRINGER, E.P., PHILIPS, G., PLATT, O.S., THOMAS, G.H. Hydroxyurea: Effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. **Blood**, v.79, n.10, p.2555-2565, 1992.

CHARACHE, S. Mechanism of action of hydroxyurea in the management of sickle cell anemia in adults. **Semin Hematol.**, v.34, n.3, supl. 3., p.15-21, 1997

CORRONS, J.L.V. Hemoglobinopatias y talassemias. In: SABRAFEN, J.S., RAEBEL, C.B., BRICHS, L.F., CORRONS, J.L.V., COFINO, R.C., PERET, P.P., CASAS, S.W. **Hematología clínica**. 3. ed. Madrid: Doyma, 1995. 614p. cap.8, p.147-154.

EL-HAZ MI, M.A.F., AL-MONEN, A., WARSY, A.S., KANDAS WAMY, S., HURAIB, S., HAKAKATI, M., AL-MOHAREB, F. The Pharmacological

manipulation of fetal haemoglobin: Trials using hydroxyurea and recombinant human erythropoietin. **Acta Haematol.**, v.93, p.57-61, 1995.

EMBURY, S.H. Anemia falciforme e hemoglobinopatias associadas. In: CECIL., BENETT, J.C., PLUM, F. **Tratado de medicina interna**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. 1297p. cap. 137, p.975-988.

FERSTER, A., CORAZZA, F., VERTONGEN, F., BUJAN, W., DEVALCK, C., FONDU, P., COCHAUX, M., LAMBERMONT, M., KHALADJI, Z., SARIBAN, E. Transplanted sickle-cell disease patients with autologous bone marrow recovery after graft failure develop increased levels of fetal haemoglobin which corrects disease severity. **Br. J. Haematol.**, v.90, p.804-808, 1995.

HORINCHI, K., STEPHENS, M.J., ADACHI, K., ASAKURA, T., SCHWARTZ, E., OHENE-FREMPONG, K. Image analysis studies of the degree of irreversible deformation of sickle cell in relation to cell density and Hb F level. **Br. J. Haematol.**, v.85, p.356-364, 1993

HUTZ, M.H., SALZANO, F.M., ADAMS, J. Hb F levels, longevity of homozygote and clinical course of sickle cell anemia in Brazil. **Am J. Med. Genet.**, v.14, p.669-676, 1983

LU, Z.H., STEINBERG, M.H. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. Relation to regulatory sequences cis to the B - globin gene. **Blood**, v.87, n.4, p.1604-1611, 1996

LUBIN, B.H. Sick cell disease and the endothelium. **N. Engl. J. Med.**, v.337, n.22, p.1623-11625, 1997

LUKENS, J.N. Hemoglobinopatias S,C,D,E & O e doenças associadas. In: WINTROBE, LEE, G.R., BITHELL, T.C., FOERSTER, J., ATHENS, J.W., LUKENS, J.N. **Hematologia clínica**. 9. ed. São Paulo: Manole, 1998. 1424 p. cap. 38, p.1161-1188.

MAIR-REDELS FURGER, M., NOGUCHI, C.T., MONTALEMBERT, M., RODGERS, G.P., SCHECHTER, A. N., GOURBIL, A., BLANCHARD, D., JAIS, J.P., DUCROCD, R., PELTIER, J.Y., COTTAT, M.C., LACAILLE, F., BELLOW, M., ELIM, J., LABIE, D., GIROT, R. Variation in fetal hemoglobin parameters and predicted hemoglobin S polymerization in sickle cell children in the first two years of life: Parisian prospective study on sickle cell disease. **Blood**, v.84, n.9, p.3182-3188, 1994.

MCGHEE, D., PAYNE, M. Hemoglobinopathies and hemoglobin defects. In: RODAK, B.F. **Diagnostic hematology**. Philadelphia: Saunders, 1995. 720 p. cap. 18, p.251-260.

NAOUM, P.C **Diagnóstico das hemoglobinopatias**. São Paulo: Sarvier, 1987. 24p. cap.6, p.36-37.

_____. **Eletroforese**. São Paulo: Santos, 1990. 174 p.Cap.4, p.65-115.

_____. **Hemoglobinopatias e Talassemias**. São Paulo: Sarvier, 1997. 171p. cap.6, p.36-47.

NAOUM, P.C., DOMINGOS, C.R.B. **Atualização de técnicas para hemoglobinopatias**. São Paulo: UNESP, 1995. 48p. p.32-35.

ODENHEIMER, D. J., SARNAIK, S.A., WHITTEN, C.F., RICKNAGEL, D.L., SING, C.F. The relationship between fetal hemoglobin and disease severity in children with sickle cell anemia. **Am J. Med. Genet.**, v.27, p.525-535, 1987.

OHENE-FREMPONG, K., SMITH-WHITLEY, K. Use of hydroxyurea in the children with sickle cell disease: what come next? **Semin Haematol.**, v.34, n.3, supl. 3., p.30-41, 1997

OKPALA, I. The management of crisis in sickle cell disease. **Eur. J. Haematol**, v.60, n.1., p.1-6, 1998

PLATT, O.S., BRAMBILLA, D.J., ROSSE, W.F., MILNER, P.F., CASTRO, O., STEINBERG, M., KLUG, P.P. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. **N. Engl. J. M.**, v.330, p.1639-1644, 1994.

POWARS, D., WILSON, B., IMBUS, C., PEGELOW, C., ALLEN, J. The natural history of stroke in sickle cell disease: **Am J. Med.**, v.65, p.461-471, 1978

POWARS, D.R., WEISS, J.N., CHAN, L.S., CHORODER, W.A. Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in sickle cell anemia? **Blood**, v.63, p.921-926, 1984.

- RODERS, G.P., DOVER, G.J., UYESAKA, N., NOGUCHI, C.T.,
CHECHTER, A.N., NIENHUIS, A.W. Augmentation by erythropoietin of
the fetal hemoglobin response to hydroxyurea in sickle cell disease. **N. Engl.
J. Med.**, v.328, n.2., p.73-80, 1993.
- RODGERS, G.P. Overview of pathophysiology and rationale for treatment of
sickle cell anemia. **Semin Hematol.**, v.34, n.3, p.2-7, 1997
- SCHECHTER, A.N., RODGERS, G.P. Sickle cell anemia basic research
reaches the clinic. **N. Engl. J. Med.**, v.332, n.20, p.1372-1374, 1995.
- SERJEANT, G., SERJEANT, B., STEPHENS, A., ROPER, D., HIGGS, D.,
BECKFORD, M., COOK, J. THOMAS, P. Determinants of haemoglobin
level in steady-state homozygous sickle cell disease. **Br. J. Haematol.**, v.92,
p.143-149, 1996
- SOLOVEY, A., LIN, Y., BROWNE, P., CHOONG, S., WAYNER, E.,
HEBBEL, R.P. Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia.
N. Engl. J. Med., v.337, n.22., p.1584-1590, 1997
- STEINBERG, M.H. Determinants of fetal hemoglobin response to hydroxyurea.
Semin Haematol., v.34, n.3., p.8-14, 1997
- STEINBERG, M.H., LU, ZHI-HONG., BARTON, F.B., TERRIN, M.L.,
CHARACHE, S., DOVER, G.J. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia:
determinants of response to hydroxyurea. **Blood**, v.89, n.3, p.1078-1088,
1997.

ZAGO, M. A., COSTA, F.F., TONE, L.G., BOTTURA, C. Hereditary
hemoglobin disorders in a Brazilian population. **Hum. Hered.** v.33, p.125-
129, 1983

Duarte, Valéria Morgiana Gualberto

Concentração de Hemoglobina Fetal como um indicador favorável na evolução clínica da Anemia Falciforme / Valéria Morgiana Gualberto Duarte.

Fortaleza, 1998.

F.38

**Orientadores: Dra. Francisca Vânia Barreto de Aguiar
Ferreira Gomes**

**Dr. Gentil Claudino de Galiza Neto
Monografia (Especialização) - Universidade Federal do
Ceará. Curso de Hematologia e Hemoterapia.**

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| 1. Hemoglobina Fetal | 2. Anemia Falciforme |
| 3. Hemoglobinopatia SS | 4. HbSS |