

Revisão / Review

## Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme *The importance of the evaluation of fetal hemoglobin in the clinical assessment of sickle cell disease*

Rita de Cassia Mousinho-Ribeiro<sup>1</sup>

Greice L. Cardoso<sup>2</sup>

Ítallo E. L. Sousa<sup>3</sup>

Priscila K. C. Martins<sup>3</sup>

*A anemia falciforme está entre as doenças genéticas mais comuns e mais estudadas em todo o mundo. Ela é causada por mutação no gene  $\beta$ , produzindo alteração estrutural na molécula da hemoglobina. As moléculas de HbS, decorrentes da mutação, sofrem processo de polimerização fisiologicamente provocado pela baixa tensão de oxigênio, acidose e desidratação. Com isso, os eritrócitos passam a apresentar a forma de foice, causando vaso-oclusão e outras conseqüências. O objetivo desse estudo foi revisar a importância da hemoglobina fetal na clínica de pacientes portadores de anemia falciforme. O significado clínico da associação da elevação da hemoglobina fetal na anemia falciforme mostra-se favorável em termos hematológicos, pois, nessa interação, as células-F têm baixas concentrações de HbS e, com isso, inibem a polimerização da HbS e a alteração da morfologia dos eritrócitos. O tratamento com hidroxiuréia, em função do aumento na expressão da hemoglobina fetal que este fármaco proporciona, traz aos pacientes falcêmicos uma melhora significativa em sua clínica. Portanto, a hemoglobina fetal consiste no maior inibidor da polimerização da desoxi-HbS e, com isso, evita a falcização do eritrócito, a anemia hemolítica crônica, as crises dolorosas vaso-oclusivas, o infarto e a necrose em diversos órgãos, melhorando a clínica e a expectativa de vida dos pacientes. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(2):136-141.*

**Palavras-chave:** Anemia de células falciformes; hemoglobina fetal; hidroxiuréia.

### Introdução

#### *A Anemia Falciforme*

As síndromes falciformes constituem um conjunto de moléstias qualitativas da hemoglobina nas quais o gene da hemoglobina S (HbS) é herdado sob diferentes genótipos.<sup>1</sup> Nessas doenças, a concentração da HbS costuma encontrar-se acima de 50%.<sup>2</sup> De todos esses quadros, o mais importante é a homozigose para o gene HbS ou anemia falciforme (AF) que, além de ser a forma mais prevalente entre as síndromes falciformes é, em geral, a que revela maior gravidade clínica e hematológica, tanto que seus pacientes apresentam danos orgânicos desde a infância, resultantes dos episódios vaso-oclusivos repetidos.<sup>2,3</sup>

Essa doença originou-se na Ásia Menor e foi trazida às Américas pelo tráfico massivo de escravos ocorrido entre o século XV e a metade do século XIX.<sup>4</sup> Atualmente, a AF é uma das hemoglobinopatias mais freqüentes da humanidade e representa a mais comum no Brasil, distribuindo-se de modo heterogêneo entre as diferentes regiões do país, sendo mais freqüente onde a proporção de antepassados negros da população é maior, como é o caso do Nordeste.<sup>2</sup>

Apesar de afetar cerca de 0,1% a 0,3% da população negróide brasileira, a AF é observada em parcela cada vez mais significativa da população caucasóide, em decorrência da alta taxa de miscigenação observada no Brasil.<sup>5</sup>

A falcização ou afoçamento das hemácias, fenômeno característico da AF, além de causar anemia hemolítica crôni-

<sup>1</sup>Professora de Hematologia do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, Brasil.

<sup>2</sup>Bióloga, doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Pará, Belém, Brasil.

<sup>3</sup>Farmacêutico-bioquímico, especialista em Análises Clínicas com ênfase em Hematologia e Microbiologia pelo Centro Universitário do Pará, Belém, Brasil.

**Correspondência:** Rita de Cássia Mousinho-Ribeiro  
Laboratório de Hematologia e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas  
Universidade Federal do Pará, Campus do Guamá  
Rua Augusto Correa, nº 01  
66075-900 – Belém-PA – Brasil  
Tel.: (91) 3201-7571; (91) 3246-9954  
E-mail: rcmrib@hotmail.com; rcmr@ufpa.br

ca, ainda é responsável pela obstrução de vasos sanguíneos, com conseqüentes crises de dor, infarto e necrose de diversos órgãos, como ossos e articulações, baço, pulmões e rins, entre outros.<sup>6</sup> Portanto, a AF é uma doença crônica, incurável, embora tratável, e que geralmente traz alto grau de sofrimento aos seus portadores, os quais merecem atenção especial do ponto de vista médico, genético e psicossocial.<sup>5</sup>

As manifestações clínicas da doença costumam ocorrer a partir dos primeiros seis meses e estendem-se durante toda a vida do paciente, apresentando grande variabilidade.<sup>7,8</sup> O problema clínico mais freqüente é a crise dolorosa vaso-oclusiva.<sup>9</sup> Outras intercorrências de relevância clínica são a síndrome torácica aguda,<sup>10</sup> as infecções bacterianas,<sup>11</sup> as úlceras de perna, os acidentes vascular-cerebrais e as complicações cardíacas,<sup>6</sup> que, juntamente com as crises dolorosas, levam a internações hospitalares, morbidade e morte.<sup>12</sup> No Brasil, foi observado que 78,6% dos óbitos devidos à AF ocorrem até os 29 anos de idade e 37,5% concentram-se nos menores de nove anos.<sup>13</sup> A elevada letalidade, que abrange especialmente os jovens, reflete a gravidade da doença.<sup>8</sup>

A anemia hemolítica representa um dos primeiros sintomas da AF e é ocasionada pelo declínio dos níveis de hemoglobina fetal (HbF) que se verifica após o sexto mês de vida pós-natal. A HbF é um importante fator de proteção contra fenômenos de falcização, em virtude de possuir maior afinidade pelo oxigênio.<sup>14</sup> Devido à proteção que a HbF é capaz de conferir às manifestações clínicas da AF, alguns estudos têm sido realizados com pacientes falcêmicos e que apresentam a condição clinicamente benigna chamada Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal (PHHF), a qual caracteriza-se pela síntese contínua da HbF na vida adulta e ausência de alterações hematológicas.<sup>15-17</sup>

A AF tem, portanto, importância clínica, hematológica, bioquímica, genética, antropológica e epidemiológica, devido à sua morbidade e alto índice de mortalidade. A Organização Mundial da Saúde estimou que, já na década de 90, nascessem anualmente, no Brasil, perto de 2.500 crianças com doença falciforme, das quais cerca de 1.900 apresentavam AF.<sup>2,18,20</sup>

Este trabalho apresentou como objetivo revisar a importância da HbF na clínica de pacientes portadores de AF, devido esse tipo de hemoglobina não permitir a formação de polímeros de HbS, considerado o principal determinante das manifestações clínicas e biológicas da doença. Dessa forma, a PHHF em pacientes com AF torna esses pacientes assintomáticos em razão da HbF encontrada em elevadas quantidades nas hemácias torná-las mais oxigenadas, diminuindo assim o fenômeno de falcização e funcionando como um importante modulador de gravidade de várias hemoglobinopatias.<sup>6,21</sup>

## A heterogeneidade na clínica de pacientes com Anemia Falciforme

A AF tem um desenvolvimento clínico extremamente

variável, que se caracteriza principalmente por diferentes graus de intensidade da anemia hemolítica e as repercussões dessa variabilidade são perceptíveis na expressão fenotípica da doença.<sup>2,19,20</sup> Apesar de os pacientes portadores da AF apresentarem sintomatologia clínica bastante variável, todos possuem o mesmo defeito genético.<sup>2</sup> Portanto, as diferenças encontradas na clínica desses pacientes dependem de interferentes adicionais, incluindo fatores ambientais e outros fatores genéticos. Dentre os fatores ambientais, a situação socioeconômica do paciente, principalmente sua renda familiar, tipo de alimentação, condições de saneamento básico e assistência médica disponível, afeta diretamente sua qualidade de vida e interfere de modo significativo no curso de sua doença.<sup>2</sup>

Como fatores genéticos adicionais, além da mutação determinante da doença, que podem auxiliar no entendimento da heterogeneidade clínica da AF, destacam-se os níveis de HbF e as interações com a talassemia alfa, os quais parecem atuar como moduladores genéticos da doença.<sup>2,19,20</sup> A talassemia alfa, em função de implicar a diminuição na produção de cadeias  $\beta$  da hemoglobina, produz benefícios indiretos aos portadores de HbS.<sup>19</sup> Outros defeitos genéticos dos eritrócitos que merecem destaque são: a deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), a esferocitose hereditária e as deficiências de enzimas anti-oxidantes, tais como a superóxido dismutase (SOD), a glutatíon peroxidase (GPx) e a catalase, por certamente interferirem no curso clínico da doença.<sup>2</sup> Por fim, os diferentes haplótipos do complexo de genes similares a  $\beta$ , localizados no cromossomo 11, denominados como Banto, Benin, Senegal, Camarões e Asiático, também têm sido investigados como possíveis causas da heterogeneidade fenotípica da anemia falciforme e, até mesmo, da heterogeneidade clínica observada em portadores do traço falcêmico.<sup>19,20</sup>

## As bases moleculares da Anemia Falciforme

A hemoglobina A (HbA) é formada por duas cadeias  $\alpha$  e duas cadeias  $\beta^A$  ( $2\alpha 2\beta^A$ ), sintetizadas por genes localizados nos cromossomos humanos 16 e 11, respectivamente.<sup>6</sup> Cada cadeia  $\beta^A$  possui 146 aminoácidos e cada cadeia  $\alpha$  possui 141 aminoácidos. A HbS teve sua origem a partir de uma única mutação genética – a mutação S, que ocorreu há milhares de anos e que afetou apenas as cadeias  $\beta$  da HbA, ficando as cadeias  $\alpha$  intactas ( $2\alpha 2\beta^S$ ).<sup>6,19</sup> Mais especificamente, houve uma mudança em apenas um dos nucleotídeos que compõem o gene  $\beta^A$  responsável pela síntese das cadeias  $\beta$  da HbA, originando o gene  $\beta^S$ . Essa alteração ocorreu no sexto códon do gene e resultou na troca do aminoácido ácido glutâmico por valina ( $\beta^6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$ ) na molécula da HbS.<sup>6</sup>

A falcização das hemácias na anemia falciforme é, portanto, conseqüência dessa única troca de aminoácido nas cadeias  $\beta^S$  da hemoglobina, sendo essa troca a responsável

pela polimerização anormal das moléculas de HbS, quando desoxigenadas, no interior do eritrócito.<sup>6</sup>

Por ser anomalia exclusiva das cadeias  $\beta$  da hemoglobina, as características clínicas dessa doença somente podem ser percebidas após o sexto mês de vida pós-uterina, quando o gene  $\gamma$ , ativo na síntese da HbF ( $2\alpha 2\gamma$ ), deveria ser substituído pelo gene  $\beta^A$  na síntese da HbA.<sup>6</sup> A HbF é predominante no período fetal e, em adultos normais, representa menos de 1% das hemoglobinas totais, com porcentagem média de 0,4%. O perfil de hemoglobinas normais no adulto é de HbA: 96%-98% e HbA<sub>2</sub>: 2,5%-3,5% e HbF de 0%-1%.<sup>6,21</sup> Todas essas hemoglobinas normais no adulto, bem como as variantes estruturais como a HbS e tantas outras, podem ser identificadas por meio de eletroforese em pH alcalino ou ácido.<sup>2</sup>

A variabilidade genética entre pacientes homocigotos para HbS foi possível ser observada quando a tecnologia molecular permitiu discriminar diferenças entre cromossomos contendo a mesma mutação HbS.<sup>24-26</sup> Com isso, foi possível identificar três haplótipos distintos e predominantes (anteriormente comentados), denominados de acordo com a região africana onde se originaram – Benin, Banto e Senegal, além dos haplótipos Camarões, Árabe-Indiano e outros haplótipos atípicos, os quais são mais raros.<sup>4,16,25</sup>

A associação dos haplótipos dos genes  $\beta$  da hemoglobina com a gravidade das manifestações clínicas da AF tem sido cautelosamente interpretada, e o prognóstico dessas manifestações, baseando-se no haplótipo dos pacientes, ainda está muito limitado.<sup>19</sup> Estudos realizados com pacientes falcêmicos de diferentes grupos étnicos e com características hematológicas distintas, sugerem que os haplótipos dos genes  $\beta$  da hemoglobina podem ser úteis como um preditor da gravidade da doença.<sup>27-36</sup> De modo geral, verificou-se que o estado de saúde nos portadores do haplótipo Senegal é sempre bom, enquanto, na presença do haplótipo Banto, o nível de saúde é sempre ruim. Com o haplótipo Benin, o grau de saúde é intermediário. Nos portadores do haplótipo Asiático, também foi demonstrada a ocorrência de quadro clínico moderado. Adicionalmente, verificou-se que os pacientes com os haplótipos Senegal e Benin, que, de modo geral, apresentam poucas complicações clínicas, apresentam níveis elevados de HbF (10% e 20%, respectivamente).<sup>37</sup> Assim, pode-se concluir que os haplótipos desses pacientes possivelmente interagem na modulação do nível de HbF e na magnitude da anemia.<sup>38</sup>

### As conseqüências da HbS no interior do eritrócito

O processo de falcização desencadeia-se a partir do momento em que a HbS oxigenada (oxi-HbS) perde oxigênio e transforma-se em HbS desoxigenada (desoxi-HbS).<sup>6</sup> A desoxi-HbS promove a formação de pontes de hidrogênio anormais entre os aminoácidos valina da posição número 1

das cadeias  $\beta^S$  da hemoglobina, que é normalmente sintetizada para esta posição, com a valina mutante que substituiu o ácido glutâmico na posição 6 da mesma cadeia polipeptídica da HbS. Essas pontes de hidrogênio formadas modificam a estrutura espacial da molécula de HbS e promovem contatos intermoleculares com outros aminoácidos dessa mesma cadeia de globina  $\beta^S$ . Os principais aminoácidos envolvidos são a fenilalanina da posição 85 e a leucina da posição 88.<sup>2</sup> Com isso, observam-se a alteração da estrutura globular das moléculas de HbS e a polimerização dessas moléculas no interior do eritrócito, modificando sua morfologia de discoide para formas bizarras, das quais a mais conhecida é a forma de foice ou drepanócito.<sup>2,6</sup>

Após a formação dos polímeros de HbS, verificam-se os fenômenos de degradação oxidativa da HbS, com precipitação de corpos de Heinz e geração de radicais livres oxidantes. Todas essas três formas de agressões intra-eritrocitárias atuam contra a estrutura e o desempenho fisiológico da membrana do eritrócito falcêmico, provocando lesões e perda da sua deformabilidade, com conseqüente redução de sua vida útil.<sup>2,6</sup>

Os fenômenos de vaso-oclusão, a partir de eritrócitos falcizados, são a marca registrada da anemia falciforme e resultam em dores e disfunção orgânica.<sup>39</sup> Enquanto a polimerização das moléculas da HbS é o evento central do processo de vaso-oclusão,<sup>40</sup> é provável que outros fatores como proteínas do plasma e citocinas,<sup>41,42</sup> anormalidades endoteliais,<sup>42,43</sup> tônus vasomotor anormal<sup>44,45</sup> e aderência aumentada das células vermelhas falcizadas ao endotélio<sup>42-46</sup> também estejam envolvidos no processo de vaso-oclusão.

### A importância da hemoglobina fetal na clínica da Anemia Falciforme

Um dos principais interferentes na clínica da AF é a taxa da HbF presente no indivíduo com a doença.<sup>19,20</sup> Aqui, torna-se importante ressaltar que os níveis de HbF variam entre pacientes com HbS.<sup>47</sup> A HbF influencia também a manifestação clínica de outras hemoglobinopatias, por sua afinidade aumentada ao oxigênio, melhorando, com isso, os sintomas apresentados.<sup>21,27,48,49</sup>

A concentração máxima de HbF no sangue de um indivíduo com idade superior a seis meses é variável (de 1% a 2%), dependendo do método usado para sua avaliação, e está restrita a poucos eritrócitos identificados por células-F. Cerca de 3% a 7% dos eritrócitos contêm HbF, e cada um deles tem 4 a 8 picogramas (pg) de HbF juntamente com 22 a 26 pg de HbA. O número de células-F de um indivíduo está sob controle genético, embora não se saiba se esse controle seja do tipo monogênico ou poligênico.<sup>2</sup> Algumas alterações hereditárias fazem com que essa hemoglobina permaneça em níveis mais elevados, é o que ocorre principalmente nas talassemias beta e na já comentada PHHF.<sup>21,50</sup> A síntese da globina  $\gamma$  e, portanto, da própria HbF, também pode ser estimulada

por fatores externos como as leucemias, transplantes de medula óssea e induções químicas, dentre outras.<sup>48,51</sup>

O nível de HbF mostra-se como um dos mais importantes modificadores da expressão clínica dos pacientes com anemia falciforme, principalmente, porque o percentual de HbF influencia tanto os valores hematimétricos laboratoriais como as características clínicas de pacientes infantis e adultos portadores desse tipo de anemia.<sup>52</sup> Por exemplo, um percentual elevado de HbF tem sido significativamente associado com poucos eventos de vaso-oclusão,<sup>9</sup> poucos episódios de seqüestro esplênico,<sup>53</sup> reduzida mortalidade precoce,<sup>12,54</sup> além de reduzido número de transfusões e hospitalizações.<sup>52</sup>

O significado clínico da associação da PHHF na anemia falciforme se mostra favorável hematologicamente, pois, na interação HbS/PHHF, as células-F têm concentrações mais baixas de HbS e esse fato inibe a polimerização da HbS, bem como o desencadeamento da falcização dos eritrócitos. Assim, admite-se que a concentração intra-eritrocitária da Hb Fetal seja particularmente útil na proteção contra o processo de polimerização e falcização devido àquela hemoglobina não interagir com a HbS quando esta se insolubiliza.<sup>2,55</sup> De fato, a extensão da formação de polímeros em qualquer nível de dessaturação de oxigênio é primariamente dependente da concentração intracelular total de HbS e de hemoglobinas não-S.<sup>56,57</sup> Hemoglobinas não-S, como a HbA, Hb A<sub>2</sub> ou HbF, influenciam o processo de polimerização porque reduzem a concentração intracelular de HbS. Por sua vez, a HbF constitui o maior inibidor da polimerização da desoxi-Hb S, em função da mesma se "misturar" melhor à HbS, formar "híbridos" e impedir a polimerização.<sup>23,56-59</sup>

Pacientes com baixa taxa de HbF podem apresentar, ainda, um quadro de esplenomegalia caracterizado pela congestão na polpa vermelha pelo seqüestro de eritrócitos falcizados nos cordões esplênicos e sinusóides, que evolui com a formação de trombose e infartos, culminando com a atrofia e fibrose do órgão. Esse fenômeno ocorre geralmente até os cinco anos de idade. A asplenia causa maior susceptibilidade a infecções por organismos que contêm cápsulas, principalmente o *Haemophilus influenzae* tipo B e o pneumococo.<sup>19,20</sup> Crianças com AF, menores de 5 anos, apresentam risco de infecção por este último de, aproximadamente, trinta a cem vezes maior do que crianças saudáveis. Essas infecções, acompanhadas de acidose, hipóxia e desidratação, podem desencadear e/ou intensificar as crises de falcização, já que favorecem a produção de citocinas inflamatórias, aumentando, assim, a expressão das moléculas de adesão endoteliais e a adesão das células falciformes e dos polimorfonucleares no endotélio vascular. Nessas condições, forma-se um círculo vicioso perigoso para o paciente, que pode ser letal se não tratado adequadamente. Esse fato justifica a busca por profilaxia e abordagem eficazes no acompanhamento desses pacientes que não possuem PHHF.<sup>19,20</sup>

## A intensificação da expressão da Hb F pela hidroxiuréia

A expressão acentuada da HbF tem sido induzida pelo uso do quimioterápico hidroxiuréia (HU), o qual apresenta modesta toxicidade e poucos efeitos sérios decorrentes de sua administração.<sup>52,60-64</sup> O uso de HU tem sido acompanhado também de significativa redução de reticulócitos, neutrófilos e plaquetas.<sup>9,12,39,66</sup>

Diversos estudos realizados têm sugerido que a terapia com HU pode minimizar o curso clínico da AF por seus efeitos no aumento da expressão da HbF e, com isso, reduzir o número de episódios de crises dolorosas, hospitalizações, crises de seqüestro esplênico e a quantidade de transfusões de sangue e hospitalizações em adultos e crianças.<sup>12,52,63-72</sup>

Estudos subseqüentes têm reportado potenciais efeitos benéficos adicionais da terapia com HU, incluindo diminuição na adesividade das células falciformes ao endotélio e da circulação dos eritrócitos em geral, bem como redução na expressão alterada de moléculas de adesão.<sup>40,52,73,74</sup>

A hemoglobina fetal, portanto, consiste no maior inibidor da polimerização da desoxi-HbS. Com isso, evita a falcização do eritrócito, a anemia hemolítica crônica, as crises dolorosas vaso-oclusivas, o infarto e a necrose em diversos órgãos, melhorando a clínica e a expectativa de vida dos pacientes.

---

### Abstract

*Sickle cell disease is one of the commonest and most studied genetic diseases in the world. Caused by a mutation of the  $\beta$  gene, it changes the molecular structure of hemoglobin. Abnormal Hb S molecules suffer polymerization physiologically provoked by a low oxygen tension, acidosis and dehydration. As a result, red blood cells take on a sickle cell form, which causes microvascular occlusion with varying consequences. The objective of this study was to review the importance of fetal hemoglobin in the clinical assessment of sickle cell disease patients. It has been shown that the association of high levels of fetal hemoglobin with sickle cell disease is favorable in hematological terms. In this interaction, F cells have low Hb S concentrations and thus inhibit Hb S polymerization and the morphological alteration of red blood cells. Treatment with hydroxyurea resulting in an increased fetal hemoglobin expression brings about a significant improvement in the patient's clinical state. Thus, fetal hemoglobin constitutes the greatest inhibitor of desoxi-Hb S polymerization and avoids the morphological alteration of red blood cells, chronic hemolytic anemia, painful microvascular occlusive crises, bone infarction and necrosis of several organs thereby improving the clinical outcome and the patients' life expectancy. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(2):136-141.*

**Key words:** Sickle cell disease; fetal hemoglobin; hydroxyurea.

---

## Referências Bibliográficas

- Davies SC, Gilmore A. The role of hydroxyurea in the management of sickle cell disease. *Blood Rev.* 2003;17(2):99-109.
- Naoum PC. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. *Rev bras hematol hemoter.* 2000;22:05-22.
- Bandeira FMGC, Peres JC, Carvalho EJ, Bezerra I, Araújo AS, Mello MRB, et al. Hidroxiurêa em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife-PE. *Rev bras hematol hemoter.* 2004;26(3):189-94.
- Pante-de-Sousa G, Mousinho-Ribeiro RC, Santos EJM, Zago MA, Guerreiro JF. Origin of the hemoglobin S gene in a northern Brazilian population: the combined effects of slave trades and internal migrations. *Genet Mol Biol.* 1998;21(4):427-30.
- de Paiva e Silva RB, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. *Rev Saúde Pública* 1993;27:54-8.
- Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia. Fundamentos e prática.* São Paulo. Editora Atheneu, 2004. 1081p.
- Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília (DF): Anvisa 2002; 9-11.
- Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2005;39:943-9.
- Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease: Rates and risk factors. *N Engl J Med.* 1991;325(1):11-6.
- Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(25):1855-65.
- Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1995;86(11):776-83.
- Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease: Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994;330 (23): 1639-44.
- Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. *Inf Epidemiol. SUS.* 1996;5:45-53.
- Naoum PC. *Hemoglobinopatias e Talassemias.* São Paulo, Editora Sarvier, 1997. 171p.
- Stamatoyannopoulos G. Control of globin gene expression during development and erythroid differentiation. *Exp. Hematol.* 2005; 33(3):259-71.
- Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2005;129(4):465-81.
- Costa VA, Acedo MJ, Polimeno NC, Bertuzzo CS. Estimation of the frequency of Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2002;18(5):1469-71.
- Alvarez Filho F, Naoum PC, Moreira HW, Cruz C, Monzato AJ, Bonini CR. Distribuição geográfica, étnica y racial de la hemoglobina S en Brasil. *Sangre* 1995;40:97-102.
- Cardoso GL. Estudo de fatores genéticos moduladores da heterogeneidade fenotípica da Anemia Falciforme no estado do Pará. Dissertação de Mestrado, 2005. UFPA, 123p.
- Takahashi EK. *Haplótipos do alelo βS em pacientes portadores de traço falciforme.* Dissertação de Mestrado, 2005. UFPA, 146p.
- Weatherall DJ, Clegg JB. *The thalassemia syndromes.* Blackwell Scientific Publications. 1981. 3a ed., p. 859.
- Brittenham GM, Schechter AN, Noguchi CT. Hemoglobin S polymerization: primary determinant of the hemolytic and clinical severity of the sickling syndromes. *Blood.* 1985;65(1):183-9.
- Maier-Redelsperger M, de Montalembert M, Flahault A, et al. Fetal hemoglobin and F-cell responses to long-term hydroxyurea treatment in young sickle cell patients. The French Study Group of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1998;91(12):4472-9.
- Antonarakis SE, Boehm CD, Giardina PJV, Kazazian HH Jr. Nonrandom association of polymorphic restriction sites in the Beta-globin gene cluster. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;79(1): 137-41.
- Pagnier J, Mears JG, Dunda-Belkhdja O, Schaefer-Rego KE, Beldjord C, Nagel RL, et al. Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984;81(6):1771-3.
- Pante-de-Sousa G, Mousinho-Ribeiro RC, dos Santos EJ, Guerreiro JF. Beta-globin haplotypes analysis in Afro-Brazilians from the Amazon region: evidence for a significant gene flow from Atlantic West Africa. *Ann Hum Biol.* 1999;26(4):365-73.
- Labie D, Pagnier J, Lapoumeroulie C, Rouabhi F, Dunda-Belkhdja O, Chardin P, et al. Common haplotype dependency of high G gamma-globin gene expression and high Hb F levels in beta-thalassemia and sickle cell anemia patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82(7):2111-4.
- Labie D, Srinivas R, Dunda O, Dode C, Lapoumeroulie C, Devi V, et al. Haplotypes in tribal Indians bearing the sickle gene: evidence for the unicentric origin of the beta S mutation and the unicentric origin of the tribal populations of India. *Hum Biol.* 1989;61(4): 479-91.
- Hattori Y, Kutlar F, Kutlar A, McKie VC, Huisman TH. Haplotypes of beta S chromosomes among patients with sickle cell anemia from Georgia. *Hemoglobin.* 1986;10(6):623-42.
- Kulozik AE, Wainscoat JS, Serjeant GR, Kar BC, Al-Awamy B, Essan GJ, et al. Geographical survey of the beta S-globin gene haplotypes: evidence for an independent Asian origin of the sickle-cell mutation. *Am J Hum Genet.* 1986;39(2):239-44.
- Kulozik AE, Kar BC, Satapathy RK, Serjeant BE, Serjeant GR, Weatherall DJ. Fetal hemoglobin levels and beta (s) globin haplotypes in an Indian populations with sickle cell disease. *Blood.* 1987;69(6):1742-6.
- Ragusa A, Lombardo M, Sortino G, Lombardo T, Nagel RL, Labie D. Beta S gene in Sicily is in linkage disequilibrium with The Benin haplotype: implications for gene flow. *Am J Hematol.* 1988;27(2): 139-41.
- Srinivas R, Dunda O, Krishnamoorthy R, Fabry ME, Georges A, Labie D, et al. Atypical haplotypes linked to the beta S gene in Africa are likely to be the product of recombination. *Am J Hematol.* 1988;29(1):60-2.
- Schroeder WA, Powars DR, Kay LM, Chan LS, Huynh V, Shelton JB, et al. Beta-cluster haplotypes, alpha-gene status and hematological data from SS, SC, and S-beta-thalassemia patients in southern California. *Hemoglobin* 1989;13(4):325-53.
- Ballas SK. Sickle cell anemia with few painful crises is characterized by decreased red cell deformability and increased number of dense cells. *Am J Hematol* 1991;36(2):122-30.
- Zago MA, Figueiredo MS, Ogo SH. Banto beta s cluster haplotype predominates among Brazilian blacks. *Am J Phys Anthropol.* 1992; 88(3):295-8.
- Öner C, Dimovski AJ, Olivieri NF, Schiliro G, Codrington JF, Fattoum S, et al. Beta S haplotypes in various world populations. *Hum Genet.* 1992;89(1):99-104.
- Serjeant GR. Geography and the clinical picture of sickle cell disease. An overview. *Ann NY Acad Sci.* 1989;565:109-19.

39. Steinberg MH, Hsu H, Nagel RL, Milner PF, Adams JG, Benjamin L, *et al*. Gender and haplotype effects upon hematological manifestations of adult sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 1995; 48(3):175-81.
40. Styles LA, Lubin B, Vichinsky E, Lawrence S, Hua M, Test S, *et al*. Decrease of very late activation antigen-4 and CD36 on reticulocytes in sickle cell patients treated with hydroxyurea. *Blood*. 1997;89(7):2554-9.
41. Vordermeier S, Singh S, Biggerstaff J, Harrison P, Grech H, Pearson TC, *et al*. Red blood cells from patients with sickle cell disease exhibit an increased adherence to cultured endothelium pretreated with tumour necrosis factor (TNF). *Br J Haematol* 1992; 81(4): 591-7.
42. Swerlick RA, Eckman JR, Kumar A, Jeitler M, Wick TM. Alpha 4 beta 1-integrin expression on sickle reticulocytes: vascular cell adhesion molecule-1-dependent binding to endothelium. *Blood*. 1993;82(6):1891-9.
43. Joneckis CC, Ackley RL, Orringer EP, Wayner EA, Parise LV. Integrin-alpha 4 beta 1 and glycoprotein IV (CD36) are expressed on circulating reticulocytes in sickle cell anemia. *Blood*. 1993; 82(12):3548-55.
44. Hebbel RP. Beyond hemoglobin polymerization: the red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology. *Blood*. 1991; 77(2):214-37.
45. Kasschau MR, Barabino GA, Bridges KR, Golan DE. Adhesion of sickle neutrophils and erythrocytes to fibronectin. *Blood*. 1996; 87(2):771-80.
46. Kaul DK, Nagel RL. Sickle cell vasoocclusion: Many issues and some answers. *Experientia*. 1993;49(1):5-15.
47. Steinberg MH, Lu ZH, Barton FB, Terrin ML, Charache S, Dover GJ. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: determinants of response to hydroxyurea. *Blood*. 1997;89(3):1078-88.
48. Shimizu K, Keino H, Terasawa T, Shichishima T, Ikuta K, Hayashi Y. Elevated haemoglobin F in juvenile and adult chronic myelogenous leukaemia. *Acta Haematol*. 1988;80(1):28-33.
49. Zamaro PJA, Hidalgo CA, Bonini-Domingos CR. Análise quantitativa e molecular de hemoglobina fetal em indivíduos da população brasileira. *Rev bras hematol hemoter*. 2003;25(4):223-9.
50. Constantoulakis P. Locus control region- A transgenic mice: a new model for studying the induction of fetal hemoglobin in the adult. *Blood*. 1991;77(6):1326-33.
51. Nagel RL, Labie D. DNA haplotypes and the beta S globin gene. *Prog Clin Biol Res*. 1989;316B:371-93.
52. Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, *et al*. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood*. 1992;79(10):2555-65.
53. Odenheimer DJ, Sarnaik SA, Whitten CF, Rucknagel DL, Sing CF. The relationship between fetal hemoglobin and disease severity in children with sickle cell anemia. *Am J Med Genet*. 1987; 27 (3): 525-35.
54. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics*. 1989;84(3): 500-8.
55. Gilman JG, Huisman THJ. DNA sequence variation associated with elevated fetal G gamma globin production. *Blood*. 1985; 66 (4):783-7.
56. Noguchi CT, Torchia DA, Schechter AN. Intracellular polymerization of sickle hemoglobin. Effects of cell heterogeneity. *J Clin Invest*. 1983;72(3):846-52.
57. Poillon WN, Kim BC, Rodgers GP, Noguchi CT, Schechter AN. Sparing effect of hemoglobin F and hemoglobin A2 on the polymerization of hemoglobin S at physiologic ligand saturations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(11):5039-43.
58. Bookchin RM, Nagel RL, Balazs T. Role of hybrid tetramer formation in gelation of haemoglobin S. *Nature*. 1975; 256 (5519): 667-8.
59. Sunshine HR, Hofrichter J, Eaton WA. Gelation of sickle cell hemoglobin in mixtures with normal adult and fetal hemoglobins. *J Mol Biol*. 1979;133(4):435-67.
60. Goldberg MA, Brugnara C, Dover GJ, Schapira L, Charache S, Bunn HF. Treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea and erythropoietin. *N Engl J Med*. 1990;323(6):366-72.
61. Dover GJ, Brusilow S, Charache S. Induction of fetal hemoglobin production in subjects with sickle cell anemia by oral sodium phenylbutyrate. *Blood*. 1994;84(1):339-43.
62. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, *et al*. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Blood*. 1999; 94(5):1550-4.
63. Ware RE, Eggleston B, Redding-Lallinger R, Wang WC, Smith-Whitley K, Daeschner C, *et al*. Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *Blood*. 2002;99(1):10-4.
64. Charache S. Hydroxyurea - induced augmentation of fetal hemoglobin production in patients with sickle cell anemia. *Blood*. 1987;69(1): 109-16.
65. Charache S, Dover GJ, Moyer MA, Moore JW. Experimental therapy of sickle cell disease. Use of hydroxyurea. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994;16(1):62-6.
66. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, *et al*. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995;332 (20): 1317-22.
67. Rodgers GP, Dover GJ, Noguchi CT, Schechter AN, Nienhuis AW. Hematologic responses of patients with sickle cell disease to treatment with hydroxyurea. *N Engl J Med*. 1990;322(15):1037-45.
68. El-Hazmi MAF, Warsy AS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. *Acta Hematol* 1992;88(4):170-4.
69. Scott JP, Hillery CA, Brown ER, Misiewicz V, Labotka RJ. Hydroxyurea therapy in children severely affected with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1996;128(6):820-8.
70. Hoppe C, Vichinsky E, Quirolo K, van Warmerdam J, Allen K, Styles L. Use of hydroxyurea in children ages 2 to 5 years with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(4):330-4.
71. Wang WC, Wynn LW, Rogers ZR, Scott JP, Lane PA, Ware RE. A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia. *J Pediatr*. 2001;139(6):790-6.
72. Sumoza A, de Bisotti R, Sumoza D, Fairbanks V. Hydroxyurea (HU) for prevention of recurrent stroke in sickle cell anemia (SCA). *Am J Hematol*. 2002;71(3):161-5.
73. Adragna NC, Fonseca P, Lauf PK. Hydroxyurea affects cell morphology, cation transport, and red blood cell adhesion in cultured vascular endothelial cells. *Blood*. 1994;83(2):553-60.
74. Bridges KR, Barabino GD, Brugnara C, Cho MR, Christoph GW, Dover G, *et al*. A multiparameter analysis of sickle erythrocytes in patients undergoing hydroxyurea therapy. *Blood*. 1996;88(12): 4701-10.

Avaliação: Editor e dois revisores externos  
 Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 28/11/2006  
 Aceito após modificações: 18/09/2007