

Artigo / Article

A doença falciforme: um estudo genético-populacional a partir de doadores de sangue em São José dos Campos, São Paulo, Brasil

Sickle cell disease: a population genetics study based on blood donors in São José dos Campos, São Paulo, Brazil

Karen C. M. Moraes¹

Joze B. Galioiti²

A anemia falciforme é uma doença genética com origem multicêntrica, predominantemente em comunidades africanas, e está presente na população brasileira. 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 cuidado especial ao portador. Foco das investigações científicas desde o esclarecimento de sua base genética, o estudo da anemia falciforme pode ser considerado um tema inesgotável, visto o considerável número de publicações acadêmicas que se reportam à anemia falciforme como temática central e que crescem anualmente. Dentro desse contexto, e no intuito de contribuir com a informação científica sobre a anemia falciforme, o presente estudo tem por objetivo avaliar a comunidade de São José dos Campos, SP, quanto à presença do traço falcêmico, correlacionando os dados obtidos com o histórico do povoamento local. O estudo foi realizado em 93.604 doadores voluntários de sangue, entre os anos de 2004 e 2008 no Serviço de Hematologia e Hemoterapia de São José dos Campos. Dos 93.604 doadores analisados, encontramos 400 portadores heterozigotos do traço falcêmico Hb S (0,43%); nenhum indivíduo homozigoto foi identificado. Esse índice discrepante dos índices nacionais fundamenta-se na história local. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32(4):286-290.

Palavras-chave: Hemoglobinas; doadores de sangue; doença da Hemoglobina SC; saúde pública.

Introdução

Descrita pela primeira vez em 1904 por James Herrick, a doença falciforme é a doença hematológica hereditária mais comum do mundo,¹ sendo sua hereditariedade constatada pelo trabalho de Jessé Accioly, na Bahia, em 1947.² Sua etiologia gênica apresenta um padrão autossômico recessivo devido a uma mutação de ponto (GAG->GTG) no gene da globina beta da hemoglobina (Hb), resultando no apareci-

mento de uma hemoglobina anormal, denominada hemoglobina S (Hb S). 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.³ O ácido glutâmico é carregado negativamente enquanto a valina é um aminoácido neutro, resultando numa alteração de carga da molécula de Hb, o que resulta em uma mobilidade mais lenta da Hb S quando comparada com a Hb A em análise eletroforética.⁴

¹Genética, Bioquímica e Biologia Molecular. Professora da Universidade Federal de Ouro Preto-MG.

²Estudante de graduação em Ciências Biológicas na Universidade do Vale do Paraíba – São José dos Campos-SP.

Universidade Federal de Ouro Preto, Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular.

Correspondência: Karen C. M. Moraes

Universidade Federal de Ouro Preto, Campus Morro do Cruzeiro – Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas, Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular – Ouro Preto, MG 35400-000 – Ouro Preto-MG – Brasil

Tel.: (+55 31) 3559-1698

E-mail: KarenMoraes_33@hotmail.com

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000084

Decorrentes de suas características físicas, sob determinadas situações, a Hb S pode se polimerizar, causando a deformação das hemácias, que assumem forma de foice e que são responsáveis por vaso-oclusão, episódios de dor e lesões de órgãos. Indivíduos heterozigotos da Hb S são assintomáticos e representados laboratorialmente por Hb AS. Esses indivíduos não apresentam a doença, nem possuem anormalidades no número e forma das hemácias, geralmente evidenciadas por análise de rotina.⁴ Entretanto, há relatos de morte súbita e complicações clínicas, tais como: hematúria, hipostenúria, embolismo pulmonar e infarto esplênico especialmente quando os portadores são expostos a condições extremas de baixa tensão de oxigênio (O₂), como ocorre em esforços físicos extenuantes e despressurização da cabine de vôo.⁵

Originária multicentricamente em diferentes populações asiáticas e africanas,⁶ mas predominantemente em populações do continente africano,⁷ a mutação que deu origem à Hb S se faz presente no Brasil. Devido à mistura racial, característica marcante da população brasileira, a frequência dos alelos mutantes é significativa em nossa população.^{8,9} Aproximadamente 0,1% a 0,3% da população negra é afetada pela doença e se estima a existência de 2 a 10 milhões de portadores da Hb S.¹⁰ Na região Sudeste, a prevalência estimada de heterozigotos é de 2% na população geral e de 6% a 10% entre os negros.¹¹ Um estudo de base populacional em Minas Gerais relatou a incidência de um novo caso homozigoto da doença falciforme para cada 2.800 nascimentos,¹² e no estado do Rio de Janeiro foi relatada a incidência de um novo caso dessa doença a cada 1.196 nascimentos.¹⁰ Manifestações clínicas da doença ocorrem a partir do primeiro ano de vida e seus portadores apresentam variabilidade sintomatológica, tais como a síndrome torácica aguda e infecções bacterianas, responsáveis por consideráveis taxas de morbidade e mortalidade em nosso país.¹³ No Brasil, aproximadamente 78,6% dos óbitos devidos à doença falciforme ocorreram até os 29 anos de idade.¹⁴

Apesar de todo o desenvolvimento tecnológico vivenciado pelo homem moderno nas últimas duas décadas e do cumprimento da Portaria 822/01 do Ministério da Saúde, de 06 de junho de 2001, que instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) para a doença falciforme, não existe cura definitiva para tal alteração genética. Essa doença, presente na população brasileira, tem sido alvo de discussões e estratégias de planejamento do Ministério da Saúde, e Secretarias da Saúde estaduais e municipais.^{15,16,17} Conjuntamente, esses órgãos buscam propostas de tratamentos adequados aos portadores, assim como na conscientização dos mesmos sobre o que são essas doenças genéticas e como realizar tratamentos paliativos a fim de se evitarem sofrimentos. A prática de medidas preventivas, que incluem a triagem neonatal, a educação dos cuidadores e dos pacientes, o aconselhamento nutricional, a imunização e a profilaxia com penicilina na prevenção da infecção pelo

pneumococo, e até mesmo o transplante de células-tronco hematopoéticas contribuem para a redução da morbimortalidade e com a melhora da qualidade de vida desses pacientes.^{18,19} Um outro aspecto abordado pelas entidades governamentais e defendido por vários profissionais da saúde é o aconselhamento genético, que, sendo realizado dentro da boa conduta ética, permite aos indivíduos e às suas famílias a tomada de decisões conscientes e equilibradas a respeito da reprodução,^{20,21,22} tratando-se, portanto, de um objetivo primordialmente assistencial, que pode ter ou não consequências preventivas.

Foco das investigações científicas desde o esclarecimento de sua base genética,² o estudo da anemia falciforme pode ser considerado um tema inesgotável,²³ visto o considerável número de publicações acadêmicas que se reportam à anemia falciforme como temática central e que crescem anualmente. No Brasil, inúmeros são os artigos, resumos e teses sobre o problema da falcemia local. Entretanto, a divulgação de dados oficiais sobre a distribuição populacional dos portadores da Hb S se faz basicamente através de programas de saúde controlados pelos governos municipais, estaduais e federais, e o estudo epidemiológico da doença falciforme se restringe a dados pertencentes ao Sistema Único de Saúde (SUS) em relação a autorizações de internação hospitalar (AIH), que são divulgados mensalmente.¹⁰ Dentro desse contexto, e no intuito de se contribuir com a informação científica sobre a anemia falciforme, o presente estudo tem por objetivo analisar o perfil genético-populacional dos moradores da cidade de São José dos Campos, localizada no interior do estado de São Paulo, quanto à incidência da anemia falciforme derivada da hemoglobina S (Hb S), a partir de dados de um banco de sangue da cidade. Uma correlação étnica decorrente do próprio processo migratório na região também é apresentada e respalda a presente análise.

Casuística e Método

O estudo foi realizado utilizando-se dados de 93.604 doadores voluntários de sangue, entre os anos de 2004 a 2008, no Serviço de Hematologia e Hemoterapia de São José dos Campos, interior de São Paulo. A faixa etária dos doadores variou de 18 a 65 anos. As amostras de sangue venoso (4,5 mL) foram colhidas em Vacutainers® com EDTA (sal disódico do ácido etilenodinitrotetracético) como anticoagulante, na concentração de 1,5 mg/mL.²⁴ Os dados hematológicos foram determinados com a utilização de equipamento HemoCue® Blood Hemoglobin. As triagens iniciais foram realizadas por eletroforese em pH 8,6 com tampão trisborato de hemolisado preparado com sangue total e saponina a 1,0%, aplicado sobre suporte de acetato de celulose por 20 minutos a 240V. Para se confirmarem os resultados, foram realizadas novas eletroforeses pela corrida do hemolisado em gel ágar-citrato, pH ácido.²⁵ Com base nos dados obtidos junto ao serviço de hematologia foi realizada uma análise do

perfil genético-populacional da cidade, tomando-se por base o equilíbrio de Hardy-Weinberg.^{26,27} O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Vale do Paraíba, tendo como número do Protocolo H125/CEP/2009.

Resultados

Dos 93.604 doadores de sangue analisados, encontramos 400 portadores do traço falciforme (0,43%) e nenhum portador da hemoglobinopatia Hb S. Dos portadores do traço falcêmico, 56% se declararam como indivíduos da raça branca, 24% da raça negra, 20% da raça parda e 0% da raça amarela. A análise dos dados corrobora o caráter genético populacional dessa anomalia, considerando-se que a cidade de São José dos Campos foi colonizada por diferentes imigrantes, mas sobretudo pelos brancos europeus nas diversas fases de seu desenvolvimento histórico-social.²⁸

Baseado na porcentagem de indivíduos que apresentaram o traço falcêmico entre os doadores de sangue, as frequências dos alelos Hb A e Hb S foram calculadas considerando-se a dinâmica populacional postulada pelo teorema de Hardy-Weinberg.^{26,27} Entre os anos de 2004 e 2008, a frequência do alelo Hb A mostrou-se maior que a frequência do alelo mutante Hb S (Tabela 1) na amostra populacional analisada. Além disso, uma pequena variação nas frequências alélicas foi observada no período em questão, sugerindo a ausência de grandes contingentes migratórios na região nos últimos vinte anos, o que poderia favorecer uma acentuada flutuação das frequências alélicas encontradas.

Tabela 1. Distribuição da frequência alélica de HbA e HbS entre os doadores de sangue de São José dos Campos

Ano	Doadores	Portadores do traço falcêmico	Frequência alélica de HbA	Frequência alélica de HbS
2004	18751	98	0,9974	0,0026
2005	18455	64	0,9983	0,0017
2006	18189	76	0,9979	0,0021
2007	19145	84	0,9978	0,0022
2008	19064	78	0,998	0,002

Considerando-se o grande número de doadores de sangue analisados e a porcentagem de indivíduos Hb AS (0,43%), pode-se calcular a frequência alélica de Hb S nessa população: 0,0025. Além disso, baseado nas simulações estatísticas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) sobre a população joseense em 2009 (615.871 habitantes; disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2009/estimativa.shtm>), pôde-se calcular o provável número de indivíduos falcêmicos (Hb SS) nessa população em 2009: 3,8 indivíduos. O baixo número de falcêmicos nessa população evidencia que, ainda, a anemia falciforme não é considerada um problema de saúde pública

local, ao contrário de grande parte da região Sudeste e demais localidades do País.⁹

Discussão e Conclusão

Localizada na mesorregião do Vale do Paraíba paulista, a cidade de São José dos Campos é a sétima maior cidade do estado de São Paulo, apresentando uma sólida economia decorrente do desenvolvimento industrial e aeroespacial local (http://pt.wikipedia.org/wiki/S%C3%A3o_Jos%C3%A9_dos_Campos). Inicialmente colonizada pelos missionários jesuítas e, em seguida, governada dentro do sistema de capitâneas hereditárias, a presença do branco europeu sempre foi marcante na região. Somente após a segunda metade do século XIX, com a expansão agrícola do café e do algodão, é que se nota a presença mais significativa do negro africano na região, que, com a abolição da escravatura, não se fixou de maneira acentuada no local. Várias medidas administrativas adotadas, buscando o "embelezamento da cidade" ao longo de sua história, oprimiam pobres, doentes e negros escravos,²⁹ que, aos poucos, se distanciaram da cidade.

Segundo o censo 2000 do IBGE, 78,6% dos moradores da cidade de São José dos Campos são compostos de indivíduos brancos (http://pt.wikipedia.org/wiki/S%C3%A3o_Jos%C3%A9_dos_Campos), embora exista muita celeuma quanto à classificação dos indivíduos em relação ao termo negro ou afrodescendente quando da classificação étnica.⁷ Mesmo assim, os dados encontrados com o desenvolvimento desse trabalho corroboram a influência do contexto histórico na dinâmica populacional e no perfil genético dessa mesma população. Embora a anemia falciforme não possa ser considerada como um problema de saúde pública local, frente às frequências alélicas de Hb S e Hb A estimadas na população joseense, a moderna sociedade brasileira traz como característica marcante a mistura racial,^{7,30,31,32} e, consequentemente, o fluxo de genes entre os indivíduos que compõem uma população. Sendo assim, com o passar dos anos, o percentual de indivíduos falcêmicos poderá ser alterado na população local. Decorrente desse comportamento de miscigenação racial, é necessário o esclarecimento dos heterozigotos sobre sua condição genética, bem como a probabilidade dos mesmos virem a ter filhos falcêmicos e de todas as implicações decorrentes dessa doença. Mas, para isto, políticas públicas no setor da Saúde devem ser esclarecedoras e eficazes.

Comparativamente, os resultados encontrados em São José dos Campos, em relação ao percentual de indivíduos portadores do traço falcêmico (0,43%), aproximam-se dos resultados de algumas outras cidades no estado de São Paulo^{33,36} e divergem acentuadamente dos índices encontrados nos em outros estados que receberam um acentuado influxo de imigrantes afrodescendente, tais como Bahia³⁵ e Rio Grande do Norte,³⁶ no Nordeste, e Rio de Janeiro³⁷ e Minas Gerais,³⁸ no Sudeste (Tabela 2), reforçando o caráter étnico da doença

falciforme e sua correlação com a história da colonização brasileira. Entretanto, a carência de registros sobre o tráfico de escravos para o Brasil e do número total de imigrantes que entraram em nosso país vem dificultando uma análise genética mais simples e direta sobre a genética de populações e suas correlações históricas. Mesmo na colonização local ocorrida em São José dos Campos existem dados inconsistentes quanto aos principais movimentos migratórios na região. Estudos mais sofisticados e conseqüentemente mais morosos, como é o exemplo do estudo de haplótipos da população, vêm suprindo algumas das falhas das carências de registros dos fluxos migratórios para o nosso país.³⁹ Espera-se que, em breve, esse tipo de análise viabilize uma melhor compreensão da estrutura genético-populacional decorrente da história local e com isso subsidiar o diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças genéticas de caráter étnico.

Tabela 2. Distribuição dos portadores do traço falcêmico (%) em diferentes regiões brasileiras

Traço falcêmico	SP ³³	SP ³⁴	BA ³⁵	RN ³⁶	RJ ³⁷	MG ³⁸
Hb AS	0.6	0.76	9.81	2.22	3.24	2.48

Abstract

Sickle cell disease is a genetic disease that originated in several different regions, in particular African communities. The disease is present in the Brazilian population. The large number of heterozygotes and the severe clinical symptoms of homozygotes have drawn special attention from the government institutions in Brazil. Since the genetic origin of the disease was elucidated, sickle cell disease has become the focus of an every-growing number of scientific investigations. This investigation was performed to correlate the presence of the sickle cell trait in inhabitants of São José dos Campos, Brazil, with data on immigrants. The study sample consisted of 93,604 blood donors of the Hematology and Hemotherapy Service in São José dos Campos from 2004 to 2008. An analysis of the donors identified 400 heterozygous individuals with the sickle cell trait (Hb S - 0.43%) but no homozygotes. The results are completely different from the national pattern and are strongly supported by local history. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(4):286-290.

Key words: Hemoglobins; blood donors; hemoglobin SC disease; public health.

Agradecimentos

As autoras agradecem ao Serviço de Hematologia e Hemoterapia de São José dos Campos e, em especial, à biomédica Cristiane Bissoli Dorta pela colaboração prestada para a realização deste trabalho. Em especial, KCM Moraes agradece à diretora do IP&D-Univap, profa. Dra. Sandra Maria Fonseca da Costa, pelo apoio e confiança.

Referências Bibliográficas

1. Wang WC, Lukens JN. 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.
2. Accioly J. Anemia falciforme. Arq Univ Bahia. 1947;1:169.
3. Lehninger AL, Cox N. Princípios de Bioquímica. 4ª ed. São Paulo: Editora Savier. 2006.
4. Naoum PC. Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. Rev Bras Patol Clin. 1987;23:68-79.
5. Harkness DR. Sickle cell trait revisited. Am J Med. 1989;87(3N): 30N-4N.
6. Galiza-Neto GC, Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme J Bras Patol Med Lab. 2003;39:51-6.
7. Ramalho SA, Magna LA, Giraldo T. A complexidade da mistura racial no Brasil: A hemoglobina S como marcador étnico nas suas populações. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006;28(1):65-70.
8. Zago MA. Anemia Falciforme. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente. Brasília: Ministério da Saúde. 2001; 13-29.
9. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29(3):203-6.
10. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de Internações por doenças falciformes no Brasil. Rev Saúde Pública. 2005;39(6): 943-9.
11. Compri MB, Polimeno NC, Stella MB, Ramalho AS. Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. Rev Saúde Pública. 1996;30(2):187-95.
12. Paixão MC, Cunha-Ferraz MH, Januário JN, Viana MB, Lima JM. Reliability of isoelectrofocusing for the detection of Hb S, Hb C, and Hb D in a pioneering population-based program of the newborn screening in Brazil. Hemoglobin. 2001;25(3):297-303.
13. 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.
14. Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. Inf Epidemiol SUS. 1996;5(4):45-53.
15. 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.
16. São Paulo (Cidade). Lei nº 12352, de 13 de junho de 1997. Institui o programa de prevenção e assistência às pessoas portadoras do traço falciforme ou anemia falciforme no Município de São Paulo e dá outras providências. Diário Oficial da Cidade de São Paulo, São Paulo, SP, 1997; 1.
17. Kikuchi BA. Anemia Falciforme: Manual para Agentes de Educação e Saúde. Belo Horizonte: Editora Health, 1999.
18. Braga JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29(3):233-8.
19. Ruiz M. Anemia falciforme. Objetivos e resultados no tratamento de uma doença de saúde pública no Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29(3):203-6.
20. Modell B. Ética del diagnóstico prenatal y asesoramiento genético. Foro Mundial Salud. 1990;11:179-86.
21. Ramalho A, Paiva-e-Silva R. Aconselhamento genético. Menino ou menina? O distúrbio da diferenciação do sexo. São Paulo: Ed. Manole. 2002.

22. Ramalho A, Magna L, Paiva-e-Silva RA. Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19(4):1195-9.
23. Moreira HW. Hemoglobinopatias no Brasil: um tema inesgotável. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000;22(1):3-4.
24. Dacie JV, Lewis SM. *Practical Haematology*. 6th Ed. Edinburgh/London/ Melbourne/ New York: Churchill Livingstone. 1984.
25. Ramalho AS. *As Hemoglobinopatias Hereditárias. Um Problema de Saúde Pública no Brasil*. Ribeirão Preto: Editora da Sociedade Brasileira de Genética. 1986.
26. Hardy GH. Mendelian proportion in a mixed population. *Science*. 1908;28:49-50.
27. Weinberg W. *Über den nachweis der Vererbung beim Menschen*. Jahreshefte Verein, Naturk, Württemberg. 1908;64:368-82.
28. Souza IM. *Análise do espaço intra-urbano para estimativa populacional intercensitária utilizando dados orbitais de alta resolução espacial*. São José dos Campos, 2003. [Dissertação de Mestrado - Universidade do Vale do Paraíba].
29. Papali MA, Zanetti V. São José dos Campos: História e Cidade. Vol II. Câmara Municipal de São José dos Campos: Cidade e Poder. 1ª ed. São José dos Campos: Editora Univap. 2009.
30. Laguardia J. No fio da navalha: anemia falciforme, raça e as implicações no cuidado à saúde. *Estudos Feministas*. 2006;14(1):243-262.
31. Naoum PC. *Hemoglobinopatias e talassemias*. São Paulo: Editora Sarvier. 1999
32. Sommer CK, Goldbeck AS, Wagner SC, Castro SM. *Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil*. *Cad Saúde Pública*. 2006;22(8):1709-14.
33. Compri MB, Polimeno NC, Stella MB, Ramalho AS. Public health programs for hereditary hemoglobinopathies in high school students in Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 1996;30(2):187-95.
34. Orlando GM, Naoum PC, Siqueira FAM, Bonini-Domingos CR. Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies in different population groups. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000;22(2):111-21.
35. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rêgo M, Reis MG *et al*. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005;21(1):292-8.
36. Bezerra TM, Andrade SR. *Investigação sobre a prevalência de hemoglobinas anormais entre doadores de sangue*. *Rev Bras Anal Clin* 1991;23(4):117-8.
37. Silva-Filho I, Gonçalves MS, Adorno EV, Campos DP, Fleury MK. 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.
38. Melo SMA, Arantes SCF, Botelho-Filho A, Rocha AFS. *Prevalência de hemoglobinopatias em doadores de sangue do hemocentro regional de Uberlândia-MG*. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000; 22 (supl 51).
39. Fleury MK, Conceição DNF. *Determinação dos haplótipos do gene da globina beta em pacientes com anemia falciforme do Rio de Janeiro*. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2001;23(1):57-8.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 02/01/2010
Aceito após modificações: 10/05/2010