

COORDENADORIA DE DESENVOLVIMENTO DE PROGRAMAS
E POLÍTICAS DE SAÚDE - CODEPPS

Manual de Saúde Ocular na **DOENÇA FALCIFORME**



Veja com bons olhos

FICHA TÉCNICA

Editoração:

UNI REPRO Serviços Tecnológicos Ltda.

Reprodução:

UNI REPRO Serviços Tecnológicos Ltda.

Edição:

2ª Edição

Tiragem:

--- ----- Exemplares

Endereços:

**Coordenação de Desenvolvimento de
Programas e Políticas de Saúde - CODEPPS**

R. General Jardim nº 36

CEP: 01223-906 - São Paulo - SP

Tel.: (11) 3218-4102

E-mail: http://prefeitura.sp.gov.br/saude_ocular

COORDENADORIA DE DESENVOLVIMENTO DE
PROGRAMAS E POLÍTICAS DE SAÚDE

Manual de Saúde Ocular na DOENÇA FALCIFORME

Elaborado por:

Área Técnica de Saúde Ocular- CODEPPS/SMS

Coordenadora:

Prof^a. Dra. Silvia Prado Smit Kitadai

Equipe Técnica:

Denize C. Costa

Lígia Caligaris

Lais Birskis

Revisão

Prof. Dr. Suel Abujamra

Fotos:

Prof^a. Dra. Maria Tereza Bonanomi

Secretaria Municipal da Saúde
São Paulo

Manual de Saúde Ocular / Área Temática Saúde Ocular
(Editores) CODEPPS - Secretaria Municipal da
Saúde - São Paulo: 2006

Autores: Silvia Prado Smit Kitadai
Denize C. Costa
Lígia Caligaris
Lais Birkis

Palavras Chaves:

1- Doença falciforme, anemia, retinopatia
proliferativa, cegueira.

*É autorizado a reprodução total ou parcial deste documento, por
fotocopiadores. Ao usá-lo, cite a fonte.*

SUMÁRIO

Manual de Saúde Ocular na DOENÇA FALCIFORME

Apresentação	05
Hemoglobinopatias	06
Anemia de Células Falciformes	07
Traço Falcêmico	09
Quadro Clínico	09
Diagnósticos e Exames Subsidiários	11
Prognóstico e Tratamento	12
Achados Oculares	14
Achados Retinianos	14
Tratamento Ocular	22
Bibliografia	24

APRESENTAÇÃO

Doença falciforme é o termo genérico utilizado para as hemoglobinopatias causadas pela presença da hemoglobina S. É uma das alterações genéticas mais comuns em todo o mundo e suas manifestações clínicas são inúmeras e variadas, dependendo da fisiopatologia.

Estudos apontam como provável origem da doença uma mutação genética ocorrida no continente africano há milhões de anos.

Embora todo doente apresente a mesma mutação genética, a diversidade relativa à gravidade das manifestações clínicas é grande.

A associação com outras hemoglobinopatias hereditárias pode ocorrer e leva a uma diversidade de quadros clínicos que variam desde formas leves até as mais graves.

A Doença Falciforme tem o potencial de causar complicações oftalmológicas importantes, que podem comprometer a visão dos pacientes.

As alterações oculares podem afetar a conjuntiva, retina, coróide e a câmara anterior do olho, e obedecem ao mecanismo fisiopatológico geral da doença, ou seja, ao fenômeno de falcização e suas conseqüências.

As alterações na retina são muito importantes, e se apresentam de duas formas; retinopatia não proliferativa e proliferativa.

A retinopatia não proliferativa geralmente não afeta a acuidade visual do paciente, e inclui vaso-oclusões, hemorragias da retina e alterações maculares.

A retinopatia proliferativa é mais grave, e se caracteriza por uma neovascularização retiniana, que pode comprometer a visão, inclusive levando à cegueira, e acomete principalmente pacientes com idade entre 20 e 40 anos.

É importante que todos os doentes falciformes sejam acompanhados anualmente por um médico oftalmologista. Além disso, sempre que houver uma súbita alteração da acuidade visual, ou ocorrer trauma ocular, este profissional deve ser procurado.

A educação em saúde e conscientização dos pacientes a respeito dos sinais e sintomas da doença e possíveis complicações oculares mostram que a prevenção é a forma mais efetiva de se evitar a cegueira.

HEMOGLOBINOPATIAS

CONSIDERAÇÕES GERAIS

As anemias podem ser definidas do ponto de vista fisiológico como diminuição na capacidade transportadora de oxigênio por unidade de volume de sangue, já que a principal função da hemoglobina é o transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos do nosso organismo.

A hemoglobina normal do indivíduo adulto (hemoglobina A) possui dois pares de cadeias peptídicas, sendo as de um par denominadas alfa e as de outro beta.

A hemoglobina fetal é diferente da do adulto na afinidade pelo oxigênio e mobilidade eletroforética; possui também quatro cadeias peptídicas, com um par semelhante ao alfa na hemoglobina normal do adulto e outro, denominado gama, diferente de ambos os tipos de cadeias peptídicas da hemoglobina A.

Nas hemoglobinopatias, as alterações podem ser quantitativas, com menor produção de cadeias alfa e beta, originando as alfa e beta talassemias, ou qualitativas, quando o número de cadeias é normal mas a composição química da molécula da hemoglobina está alterada. Esse é o caso das hemoglobinopatias falciformes onde um defeito genético resulta na substituição do aminoácido valina pelo ácido glutâmico.

Designou-se então por A a hemoglobina normal do adulto, por F a hemoglobina fetal, por S a hemoglobina patológica da anemia de células falciformes (da palavra sickle, foice - falciforme) , e por outras letras do alfabeto os outros tipos anormais.

São os seguintes os tipos de hemoglobina existentes nas hemoglobinopatias hereditárias mais freqüentes:

AA - Adultos normais

AF - Talassemia maior (anemia de Cooley) e recém-nascidos normais

AS - Traço falciforme

SS - Anemia de Células Falciformes (Drepanocitose)

CC - Doença de Hemoglobina C (substituição da lisina pelo ácido glutâmico)

AC - Traço de hemoglobina C

SC - Anemia falciforme + hemoglobina C

AS - (F) ou (S-Tal) Talassemia + anemia falciforme. (Combinações heterozigóticas de talassemia com hemoglobina C ou E dão uma combinação semelhante, mas sem afoçamento. A presença de hemoglobina fetal (F) é inconstante)

ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

A doença falciforme está presente no mundo todo. Sua prevalência é estimada prospectivamente pelos resultados de triagem neonatal, conhecido como “teste do pezinho”. Este exame é realizado nos recém nascidos para o diagnóstico de fenilcetonúria, hipotireoidismo (fase I), hemoglobinopatias (fase II) e fibrose cística (fase III).

No Brasil, devido à miscigenação racial, a prevalência é fortemente relacionada ao percentual de afro descendentes em cada região. Por exemplo, no estado da Bahia, há um caso novo para cada 500 nascidos vivos, no Rio de Janeiro e Minas Gerais um caso novo para cada 1.200 nascidos vivos, e no Rio Grande do Sul, um caso novo para cada 8.000 nascidos vivos.

Como a herança africana em muitos brasileiros não é evidente, devido à forte miscigenação, a cor da pele não deve ser utilizada como principal parâmetro do raciocínio clínico para o diagnóstico diferencial da doença falciforme.

A anemia de células falciformes é uma doença hereditária, grave, crônica e hemolítica, devida à herança de cada genitor de um gene para a Hb S (hemoglobina anormal). O tipo de herança desta hemoglobinopatia segue uma herança mendeliana clássica, onde a possibilidade de um casal AS ter filhos com hemoglobina normal é de 25%(AA), 50% serão portadores assintomáticos de um gene mutante (AS) e 25% serão homocigóticos para o gene S (SS). (FIG. 1)

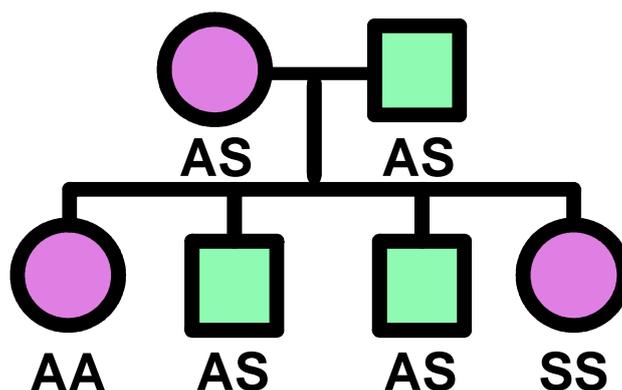


Fig.1- Herança Mendeliana Clássica.

Para a compreensão da fisiopatologia da doença falciforme deve-se entender que a Hb S quando privada de oxigênio, assume a forma de partículas alongadas, que lembram a forma de foice. Por esta privação de oxigênio, resulta a polimerização e conseqüente deformação das hemácias. (FIG 2)

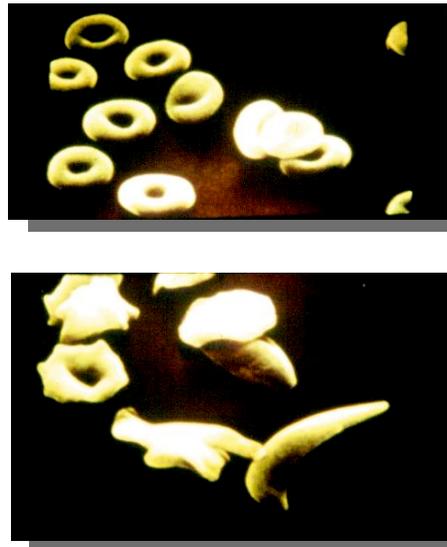


Fig.2- Falcização das hemácias comprometidas.

As hemácias falciformes apresentam tendência a aderirem-se umas às outras formando trombos intravasculares, responsáveis por crises vâsculo-oclusivas, características da doença.

A vasclusão, fenômeno determinante da gravidade clínica da doença, é mais comum na microcirculação e ocorre quando a hemácia transita nos capilares de pequeno calibre.

Existem dois moduladores genéticos bem estudados e cuja participação na gravidade do curso clínico da doença falciforme está bem estabelecida. São eles:

- A proporção de hemoglobina fetal na hemácia (o aumento da Hb F reduz a polimerização da HbS, resultando num curso clínico mais brando);
- A interação da doença falciforme com a alfa talassemia (redução da concentração da hemoglobina corpuscular média, e aumento da solubilidade intracelular, proporcionando um curso clínico da doença mais brando).

TRAÇO FALCÊMICO

Existem indivíduos que são portadores de traço falciforme, ou seja, AS, heterozigotos, chamados de portadores assintomáticos, ou portadores de traço falcêmico. Não apresentam hemólise, crises dolorosas ou complicações trombóticas. Sua condição genética deve ser esclarecida, com aconselhamento genético, pela possibilidade de transmissão do traço a seus descendentes.

No Brasil encontra-se prevalência variável de 1/80 no estado do Rio Grande do Sul, e de 1/22 nascimentos no Rio de Janeiro.

QUADRO CLÍNICO

A Doença Falciforme é uma doença crônica, com curso clínico pontuado de crises agudas de falcização.

- Episódios recidivantes de febre e dores nos braços, pernas, abdômen, que se iniciam na infância (entre 3 a 6 meses de idade), na sua grande maioria em pacientes da raça negra ou mestiços.

As crises dolorosas geralmente estão associadas a dores lombares e nas articulações.

- Hemiplegia, paralisias de nervos cranianos e outras alterações neurológicas podem resultar da oclusão de vasos intracranianos importantes.

- A anemia geralmente é grave, normocrômica e normocítica. A maioria dos pacientes apresenta icterícia leve, com bilirrubina entre 2 e 4 mg/dl.

- Reticulocitose e prova do afoçamento positiva.

- Esplenomegalia e, às vezes, hepatomegalia.

- Intumescimento doloroso do dorso das mãos e dos pés, às vezes com dedos em forma de fuso.

- Nas crianças maiores, úlceras de perna.

- Alterações radiológicas dos ossos, com aspecto de “raios de sol” das trabeculações diplóicas, adelgaçamento cortical, osteoporose difusa. Os ossos longos freqüentemente apresentam espessamento cortical, densidades irregulares e evidências de neoformação óssea dentro do canal medular.

- O coração geralmente está aumentado, com um arco pulmonar proeminente.

- Infecções, particularmente pneumocócicas são comuns, especialmente no período neonatal e estão associadas a uma alta taxa de letalidade.
- Diminuição progressiva da função pulmonar e renal pode ser observada em pacientes mais velhos.
- Nos olhos, alterações clínicas são melhor observadas na retina. As complicações oculares atingem mais a faixa etária entre 20 e 40 anos, sendo que o maior número de casos de cegueira resultantes de complicações ocorre entre os 20 e 28 anos de idade.

DIAGNÓSTICO E EXAMES SUBSIDIÁRIOS

- Hemograma e hematoscopia do sangue periférico

Anemia normocítica normocrômica de gravidade média (geralmente 1.500.000 a 2.500.000/mm³), observando-se freqüentemente algumas hemácias falciformes no sangue periférico.

Reticulocitose acentuada.

A leucocitose pode elevar-se para 25.000, com desvio para a esquerda durante as crises ou infecções bacterianas.

As plaquetas geralmente estão aumentadas.

- Eletroforese de hemoglobina

O diagnóstico de homozigose é feito por meio da demonstração de somente HbS, com uma quantidade variável de HbF na eletroforese. No heterozigoto existe a presença de HbA e S (mais A do que S).

- Prova do Afoçamento

Quando se mistura sobre uma lâmina uma gota de solução recente de metabisulfureto de sódio a 2% com uma gota de sangue, dá-se em poucos minutos o afoçamento de quase todas as hemácias. É um importante teste para triagem em adultos

- Mielograma

Revela acentuada hiperplasia da série vermelha, com mais glóbulos vermelhos nucleados do que glóbulos brancos.

- Bilirrubinemia

Os sinais laboratoriais de hemólise estão presentes com aumento de bilirrubina (entre 2 e 4 mg/dl), principalmente de bilirrubina indireta.

- RX dos Ossos

Revela osteoporose difusa, adelgaçamento cortical, espessamento da imagem trabecular.

- Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HTLC)

Juntamente com a focalização isoeletrica permite a quantificação das frações de hemoglobina com especificidade e consegue separar a hemoglobina fetal das outras frações e, por isso, tem grande utilização no diagnóstico neonatal.

PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

A expectativa de vida dos doentes falciformes tem aumentado constantemente devido a melhora da informação e do cuidado com a saúde.

As causas mais comuns de morte são infecções intercorrentes, embolias pulmonares múltiplas, oclusão de vaso em área vital, ou insuficiência renal.

O tratamento é sintomático e dependendo da gravidade é domiciliar, ambulatorial ou hospitalar.

Nas anemias, são desaconselháveis as transfusões para elevação de taxa de hemácias, pois o sangue recebido deprime a capacidade de regeneração medular. As transfusões são indicadas apenas nas crises aplásicas ou crises abdominais acompanhadas de choque.

Em geral, as crises devem ser tratadas com hidratação VO ou EV vigorosas.

Os analgésicos, incluindo narcóticos, são indicados para o controle da dor.

As indicações para transfusões incluem, ainda, sintomas ou sinais cardiopulmonares graves, ou quando se necessita de oferta de oxigênio, como, por exemplo, na sepse, infecção grave, acidente cerebral ou insuficiência de órgãos.

As transfusões também são recomendadas antes de anestesia geral e cirurgias.

Os programas de transfusão crônica parecem benéficos após acidentes cerebrovasculares, úlceras de perna recalcitrantes e provavelmente durante a gestação. (Os objetivos são obtenção de concentração de células falciformes < 30%).

Nas crises vaso-oclusivas o tratamento inclui repouso, banhos quentes, analgesia e hidratação.

Os doentes falciformes devem evitar esforços físicos excessivos e infecções, pois tais fatores são desencadeadores de crises vaso-oclusivas devido a falcização.

Para as úlceras de perna, recomenda-se repouso absoluto, com membro elevado, bota de Unna, enxertos de pele, câmara hiperbárica, e curativos locais.

Exercícios respiratórios devem ser realizados por todos os pacientes com dor, pois diminuem o risco de complicações pulmonares durante a crise.

Antibióticos profiláticos, vacinas contra pneumococos, identificação e tratamento precoces de infecções bacterianas graves e profilaxia geral reduzem bastante a letalidade, principalmente na infância.

Na gravidez, as complicações maternas ocorrem com maior frequência no terceiro trimestre da gestação e inclui aumento da prevalência de infarto ósseo, pielonefrite e hematúria.

Nos procedimentos anestésicos e cirúrgicos, assim como no período pós-operatório, que se caracterizam por situações de exposição a baixas tensões de oxigênio, desidratação, acidose e imobilização, pode-se evitar complicações tomando-se as seguintes precauções:

- Transfusão simples, para elevar a hemoglobina a 10g/dl ou transfusão de troca para reduzir a hemoglobina S a 30%;
- Manter boa oxigenação na cirurgia e no pós-operatório imediato;
- Realizar exercícios respiratórios no pós-operatório tardio.

ACHADOS OCULARES NA DOENÇA FALCIFORME

Uma gama de manifestações ocorre devido à anemia e aos fenômenos de falcização e vaso-oclusão. Esses fenômenos de falcização são mais freqüentes em determinadas situações, como quando o paciente adquire uma infecção, desidratação, ou distúrbio metabólico como o diabetes

As manifestações clínicas decorrentes desse fenômeno é que levam a alterações clínicas que são bem observadas nos olhos, em especial na retina. Dentre os achados oculares na doença falciforme destacamos os vasos conjuntivais em forma de vírgula, glaucoma e as manifestações vítreo-retinianas.

ACHADOS RETINIANOS

1- RETINOPATIA NÃO PROLIFERATIVA

a) Tortuosidade Venosa

É um sinal inespecífico, presente nas anemias, e sua freqüência na doença homozigótica chega a 50%. (FIG 3)

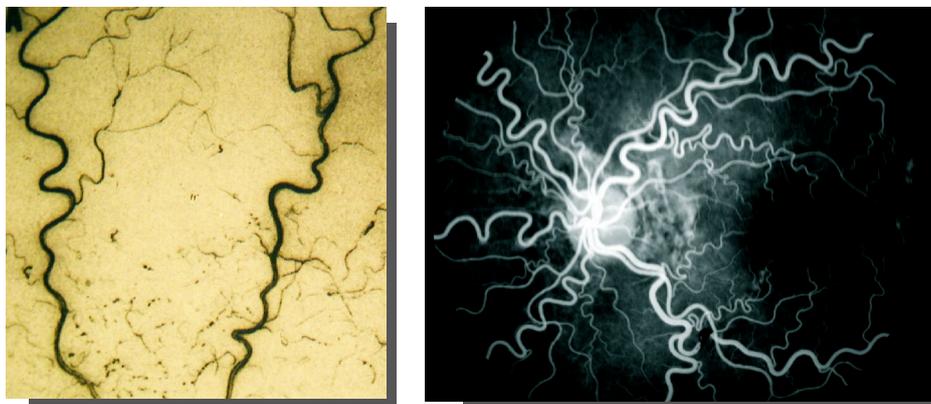


Fig. 3- Tortuosidade venosa na conjutiva e na retina

b) Sinais Ligados à Oclusão Vascular e Hemorragias

Ao ocorrer oclusão de uma arteríola de tamanho intermediário por uma “rolha” de eritrócitos falcizados, pode ocorrer uma hemorragia, por necrose isquêmica da parede do vaso.

A hemorragia tem cor vermelho vivo e tem forma redonda ou ovalada. Passados dias ou semanas a cor passa a ser vermelho alaranjado, originando o nome “salmon patch”. (**FIG 4**)

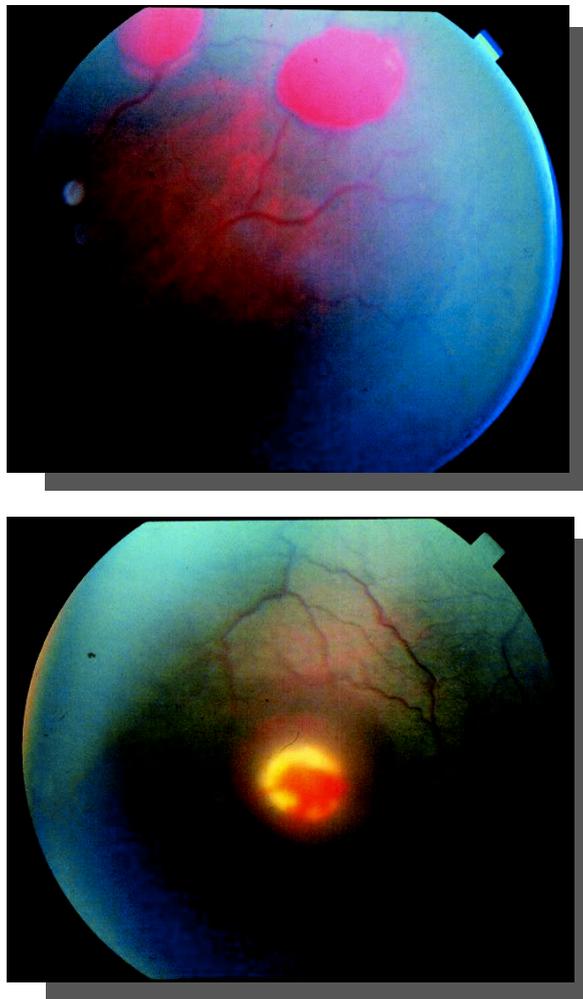


Fig. 4- Hemorragia retiniana (Samon Patch)

O sangue situa-se dentro da retina sensorial e pode se estender até o epitélio pigmentado. A hemorragia pode desaparecer completamente, e no local pode aparecer uma área com brilho diferente, devido à atrofia localizada. Pode se formar uma área granular com pontos brilhantes chamados iridescentes. (Fig. 5)

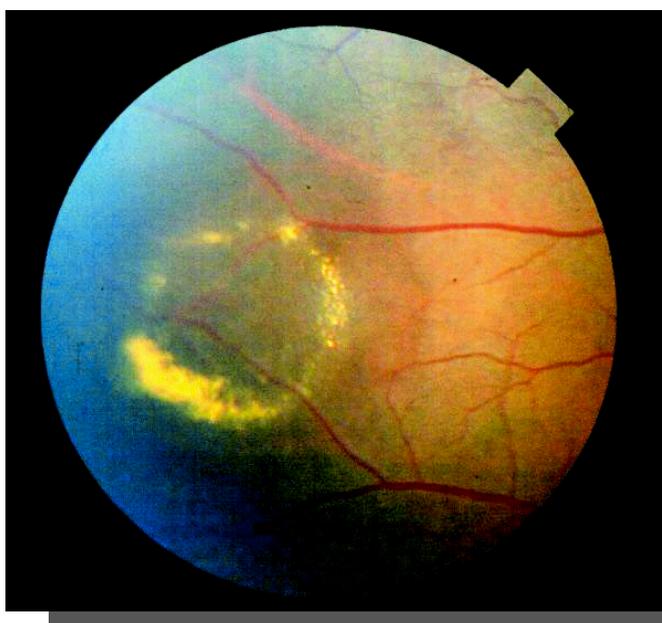


Fig. 5- Corpos Iridescentes na retina

No exame anátomo-patológico vê-se uma pequena retinosquise, com macrófagos com hemossiderina fagocitada em seu interior.

São encontradas também, com freqüência, lesões coriorretinianas escuras, ovais ou redondas, com 0,25 a 2 diâmetros de disco. A localização dessas lesões pode ser em qualquer parte da periferia do fundo de olho.

Esta alteração é conseqüente à oclusão arteriolar, e se parece com uma cicatriz de coriorretinite. Às vezes está associada aos pontos iridescentes. Tem, usualmente, as margens espiculadas devido à deposição perivascular de pigmento. (FIG. 6)

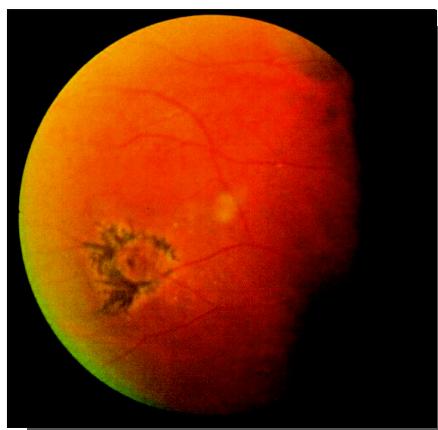
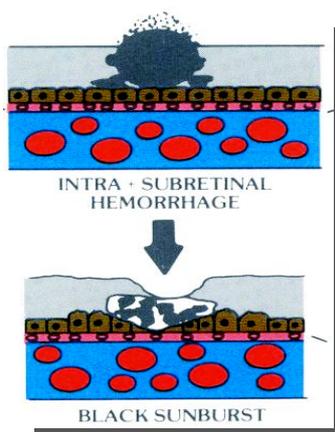


Fig. 6- Cicatriz do tipo "Black Sunburst"

Estas alterações ocorrem em vários genótipos, mas são mais comuns no SC.

c) Alterações Maculares

A maculopatia falciforme afeta principalmente o genótipo SS, atingindo cerca de 10 a 40% dos doentes falciformes. Ela resulta de alterações crônicas na rede dos vasos da mácula, em especial na rede capilar perifoveolar.

As alterações isquêmicas são crônicas e insidiosas, e o paciente pode não apresentar sintomas. Pode ocorrer de o paciente ter acuidade visual normal e apresentar zona avascular da fóvea muito alargada. Nestes casos, a presença de zonas isquêmicas é detectada apenas no exame de campo visual central. Por outro lado, há pacientes com baixa acuidade visual e rede capilar da mácula bem perfundida.

É comum ocorrer também na maculopatia falciforme a formação de pontos microaneurismáticos e alças vasculares com o formato de grampo de cabelo, semelhante às encontradas no diabetes.

A oclusão de uma arteríola de tamanho médio na mácula, com sintomas agudos, ocorre raramente.

Enfim, as alterações isquêmicas maculares podem ocorrer em crianças, e estão associadas ou não à oclusão vascular periférica. São decorrentes da oclusão da circulação arteriolar ao redor da zona avascular da fóvea e dos ramos que suprem a rafe horizontal temporal.

d) Estrias angioides

Ocorre deposição de cálcio na membrana de Bruch, que torna-se friável, como uma casca de ovo. Pequenos traumas, como o simples ato de esfregar os olhos, podem produzir rachaduras na membrana de Bruch, com formações de estrias visíveis ao exame de fundo de olho.

Não afeta crianças, e pode chegar a uma frequência de 22% em pacientes acima de 40 anos. (FIG. 7)



Fig. 7- Estrias Angioides na retina

e) Oclusão da artéria central da retina

É rara, mas pode ocorrer nos pacientes com hemoglobinopatias. Foi descrita em associação com gravidez, terapia hiperosmótica para glaucoma, glaucoma neovascular, trauma contuso, desidratação, febre e até em vôos em cabines não pressurizadas.

f) Sinal do nervo óptico

Pontos escuros, pequenos, e vermelhos foram observados no nervo óptico de pacientes com hemoglobinopatias, principalmente homozigotos SS, e em menor número SC.

É uma estagnação temporária de eritrócitos na circulação da papila, e pode ser observada com oftalmoscópio direto ou à biomicroscopia.

2-RETINOPATIA PROLIFERATIVA

A causa mais freqüente de retinopatia proliferativa é a talassemia falciforme C.

Os eventos que levam à retinopatia proliferativa começam na retina periférica, especialmente a temporal. A retina periférica é muito suscetível aos efeitos da falcização. A oclusão vascular permanente na periferia da retina pode apresentar aspecto em fio de prata com posterior alongamento, tortuosidade e dilatação dos capilares formando comunicações arteriovenosas no limite entre a retina vascularizada e isquêmica. (FIG. 8)

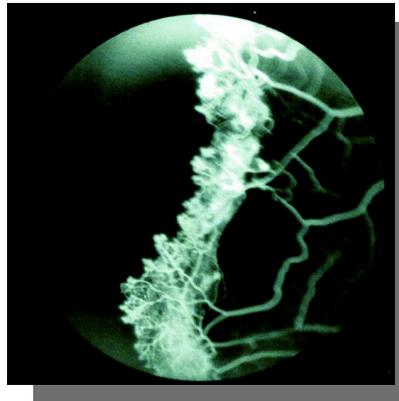


Fig. 8- Comunicações arteriovenosa na periferia da retina

A partir destas anastomoses é que se formam os tufos de neovasos em forma de leques (seafan). Com a evolução, essas lesões são recobertas por tecido glial ao mesmo tempo em que o leque cresce para dentro do vítreo. Os leques podem se anastomizar entre si, promovendo bandas fibrosas na retina periférica com transsudação de plasma e conseqüente sinérese vítrea. (FIG. 9)

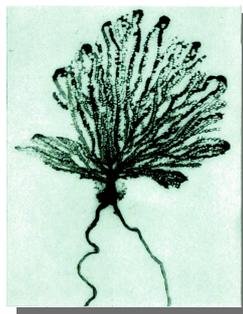


Fig. 9- Tufo de neovasos (seafan)

O caráter tromboembólico desta doença promove involução espontânea dos leques por auto-infarto ou ainda causa hemorragias retinianas ou vítreas.

Quando a hemorragia vítrea atinge o eixo óptico existe comprometimento da visão e o aparecimento de sintomas como “moscas volantes” (pontos pretos móveis visíveis no eixo visual de um ou ambos os olhos).

Elevações na retina (retinosquise) ocasionadas pela tração dos leques, trações vítreas e atrofia da retina pós-isquêmicas podem evoluir e culminar com o descolamento da retina. **(FIG. 10)**

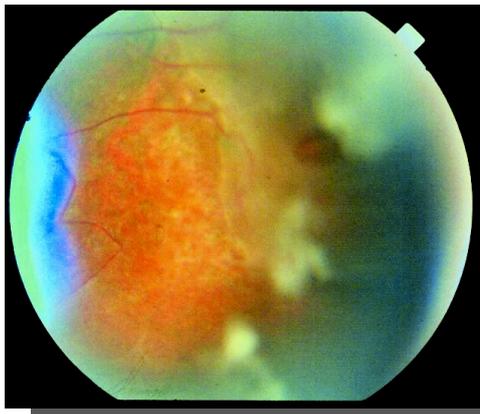
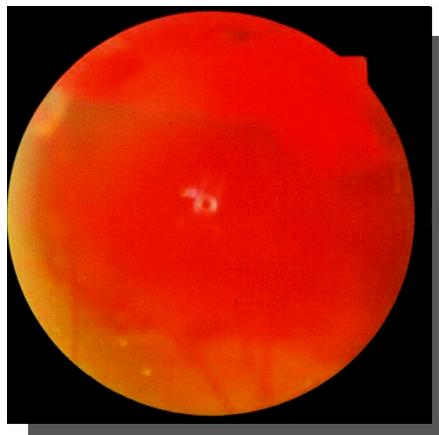


Fig. 10- Retinopatia Proliferativa
(hemorragia vítrea e deslocamento de retina)

TRATAMENTO OCULAR

No caso do aparecimento de lesões proliferativas o tratamento indicado é a fotocoagulação, usando-se a técnica setorial, em todos os pacientes SC e nos SS abaixo de 40 anos de idade.

Hemorragias vítreas que diminuam a visão só devem ser tratadas cirurgicamente se forem grandes e de longa duração (6 meses ou mais) isto devido à alta morbidade ocular que estes pacientes apresentam com a cirurgia. (FIGs 11 e 12)

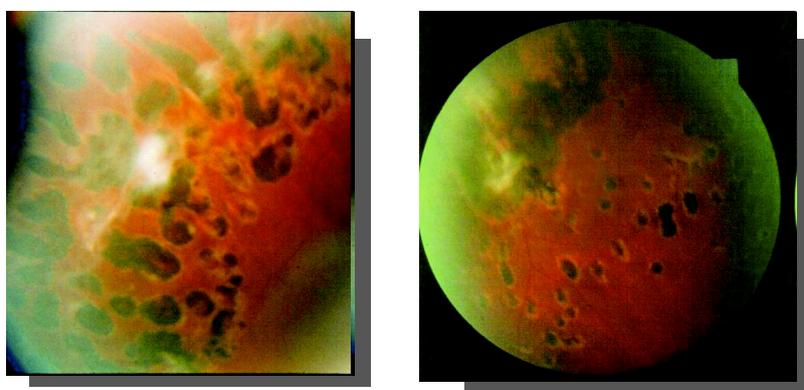


Fig. 11- Fotocoagulação da retina.

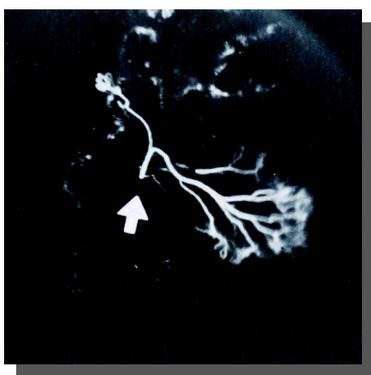


Fig. 12- Tratamento dos neovasos

Descolamento de retina

O tratamento cirúrgico do descolamento de retina é complicado, pois pode ocorrer oclusão vascular secundária. Podem ser atingidos os vasos retinianos, com diminuição da visão ou campo visual e também as artérias ciliares, com isquemia do segmento anterior.

Cuidados Gerais na Cirurgia Oftalmológica

- Evitar o uso de colírio de fenilefrina para não causar vasoconstrição do segmento anterior do olho.
- Controlar a pressão intra-ocular antes da cirurgia.
- Evitar a baixa perfusão de oxigênio dando preferência para a anestesia local.
- Usar oxigênio suplementar durante e após a cirurgia.
- Transfusão sanguínea se necessário, sendo que a troca de volume hemático do paciente pode ser feita 48 a 72h antes da cirurgia a partir do cálculo da volemia e do hematócrito. É recomendado reduzir-se 40% dos níveis das hemoglobinas anormais utilizando-se reposição isovolumétrica ao sangue removido com concentrado de hemácias filtradas ou lavadas previamente.

**AGRADECIMENTO ESPECIAL:
Área Técnica de Saúde da População Negra**

**COORDENADORA:
Elisabete Aparecida Pinto**

BIBLIOGRAFIA

- Abujamra, S.; Ávila, M.; Barsante, C.; Farah, M. E.; et al. Retina e Vítreo. Conselho Brasileiro de Oftalmologia. São Paulo. Editora Roca, 2000, pp. 592-601.
- Lopes, A. C.; Amato, V. Tratado de Clínica Médica. São Paulo. Editora Roca, 2006, V. II, pp. 1919-1932.
- Belfort, R.; Bonomo, P. P. Oftalmologia e Clínica Médica. São Paulo. Editora Roca. 1983, pp. 119-123.
- Robert Berkow, Manual Merck de Medicina; Diagnóstico e Tratamento. Editora Roca 15ª edição - editor chefe.
- Harrison. Medicina Interna, Guanabara Koogan, 7ª edição.
- Otto Miller e cols. Diagnóstico e Terapêutica em Medicina Interna. Livraria Atheneu, 14ª edição.
- Allan Gonçalves Dias e Juliana Peressoni Faraco. Conduitas no Paciente com anemia Falciforme. (<http://www.hemonline.com.br>)

