

CM 056

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

ANEMIA FALCIFORME: ASPECTOS CLÍNICOS

ALUNOS: Isabela A. Kühnen

Jacqueline Bittencourt Althoff

ORIENTADOR: Jovino dos Santos Ferreira

Florianópolis, Novembro de 1989

AGRADECIMENTOS:

Ao Professor, ~~Dr.~~ Jovino dos Santos Ferreira e ao aluno de Pós-Graduação de Engenharia Mecânica Fernando Antônio Forcellini, sem a colaboração dos quais não seria possível a realização deste trabalho.

Í N D I C E

RESUMO	iv
ABSTRACT	v
1. INTRODUÇÃO	01
2. CASUÍSTICA E MÉTODO	03
3. RESULTADOS	04
4. DISCUSSÃO.....	15
5. CONCLUSÕES	21
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

R E S U M O.

As autoras analisaram 7 casos de pacientes portadores de Anemia Falciforme internados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, no período compreendido entre maio de 1980 a maio de 1989.

Os ~~resultados~~ obtidos revelaram que a principal causa que motivou a internação entre os falcêmicos foi a crise vásculo-oclusiva, responsável por hospitalizações repetidas.

Neste estudo serão abordados outros aspectos da doença, correlacionando-os com os dados de literatura.

A B S T R A C T

The authors analysed / 7 cases of patients with sickle-cell Anemia interned in "Hospital Universitário" of the Federal University, SC, Brasil, between may 1980 and may 1989.

The main cause motivating internation between the patients was the sickle cell crisis, responsible for repetead hospitalizations.

The disease was studied over other aspects and compared with data found in the literature,

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme, também denominada drepanocitose e hemoglobinopatia S é o protótipo clássico de uma hemoglobinopatia hereditária. Resulta de uma mutação dos genes de estrutura que regulam a síntese da cadeia Beta da hemoglobina, caracterizada pela substituição do 6º aminoácido da cadeia B, normalmente o ácido glutâmico pela valina ($\alpha_2 \beta_2$ ^{6glu} \rightarrow Val), o que acarreta alterações das propriedades físico-químicas da hemoglobina, induzindo o aparecimento de uma fração patológica, denominada hemoglobina S. (5,6,10)

O gene drepanocitário se comporta como um gene autossômico semi-dominante, cuja expressão clínica é muito moderada nos indivíduos heterozigotos e se traduz em uma anemia hemolítica grave nos homozigotos. (1)

A doença falciforme como síndrome clínica é conhecida na África há séculos. Contudo, o primeiro relato foi aquele de Herrich, em 1910, em um jovem negro das Antilhas Inglesas, que descreveu a presença de eritrócitos afoiçados e alongados nos esfregaços de sangue. Coube a Pauling et al em 1949, descreverem pela primeira vez a patologia como uma doença molecular, causada por uma molécula anormal de hemoglobina, designada hemoglobina S. Oito anos mais tarde, Ingram demonstrou que esta HbS difere da HbA normal, pela substituição genética da valina pelo glutâmico na sexta posição da cadeia B. (5)

Finalmente, podemos dizer que a anemia falciforme é uma doença constitucional, de evolução crônica, de alto índice de morbi

dade, não obstante apresente uma considerável variação na severidade com que evolui nos diferentes grupos étnicos, geográficos e mesmo individualmente. (1)

O presente trabalho tem por objetivo demonstrar as intercorrências graves que ocorrem no falcêmico e que resultam em hospitalizações repetidas.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

O estudo consiste na revisão de 7 prontuários de pacientes portadores de anemia falciforme, compreendidos na faixa etária de 16 a 39 anos.

Os casos foram pesquisados no período entre maio de 1980 a maio de 1989, dentro da população dos pacientes portadores de anemia falciforme, no Hospital Universitário, registrado no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do referido nosocômio.

De cada prontuário foram analisados os seguintes dados: incidência da enfermidade conforme sexo e cor, procedência do paciente, data das internações, presença ou não de investigação clínica entre os familiares, principal causa que motivou a internação, e exames complementares que incluem valores de hemograma, taxa de reticulócitos, eletroforese de Hb, bilirrubinas direta e indireta.

3. RESULTADOS

Sete casos de pacientes portadores de Anemia Falciforme foram estudados no Hospital Universitário.

O sexo predominante abrangendo 85,71% dos casos foi o feminino, como pode ser observado pela análise da Tabela 1.

TABELA 1 - Distribuição dos casos de Anemia Falciforme conforme o sexo.

Nº DE CASOS	SEXO	FEMININO		MASCULINO	
		Nº	%	Nº	%
7		6	85,71	1	14,29

Fonte: HU - Maio 80/ Maio 89.

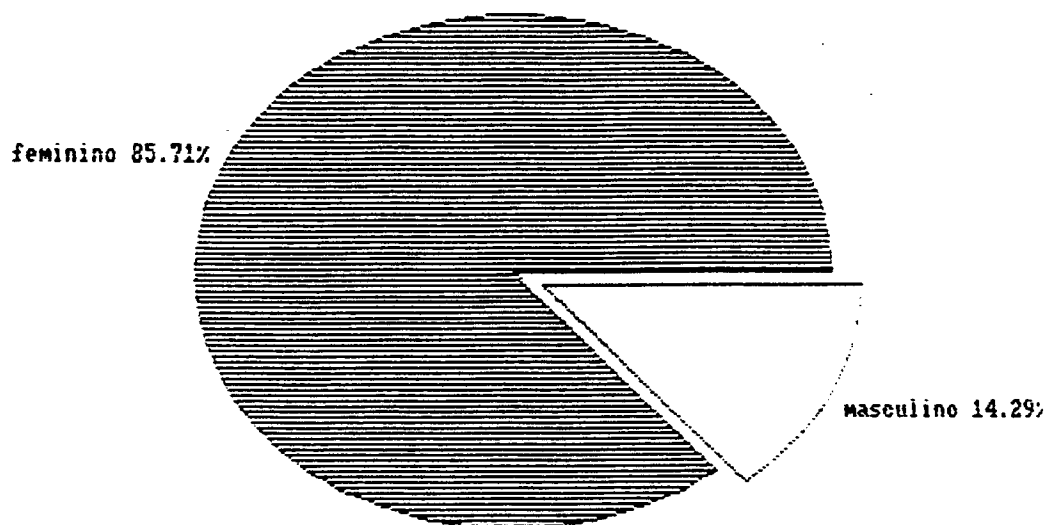
Houve uma prevalência absoluta da raça negra em 100% dos casos.

TABELA 2 - Distribuição dos casos de Anemia Falciforme conforme raça.

Nº DE CASOS	RAÇA	LEUCODÉRMICO		MELANODÉRMICO	
		Nº	%	Nº	%
7		zero	0	7	100

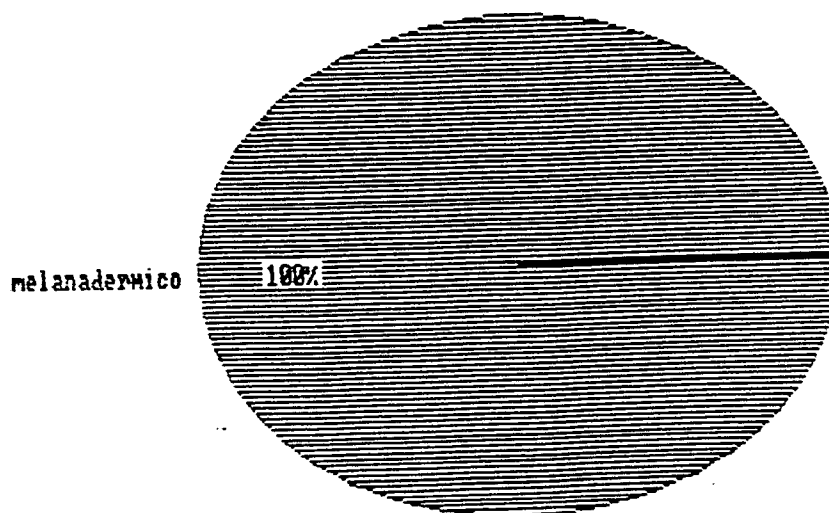
Fonte: HU - maio 80/ maio 89.

FIGURA 1 - Distribuição dos casos de Anemia Falciforme conforme o sexo



Fonte: HU - maio 80/maio 89

FIGURA 2 - Distribuição dos casos de Anemia Falciforme conforme raça



Fonte: HU - maio 80/maio 89.

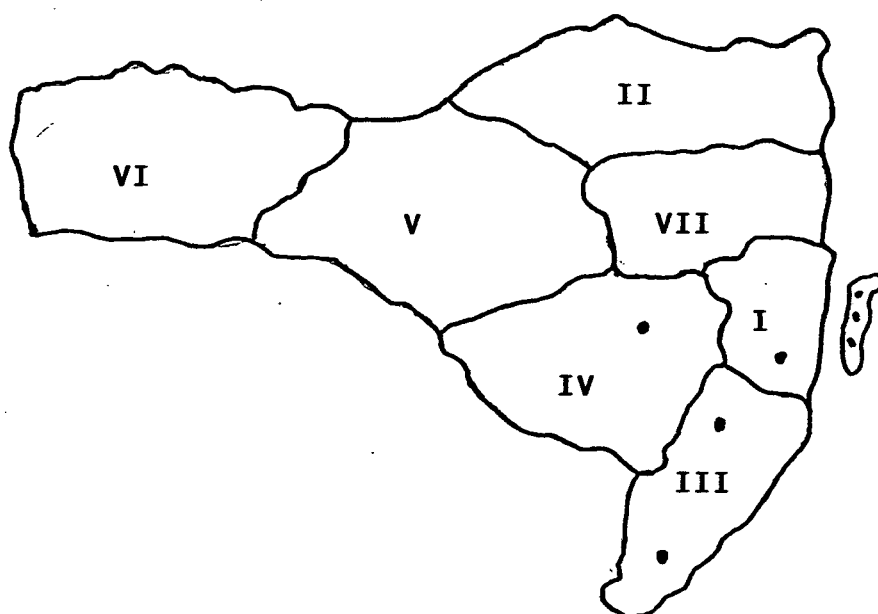
De acordo com a procedência dos pacientes, obtivemos maior incidência do 1º CARS (Centro Administrativo Regional de Saúde), com 4 casos.

TABELA 3 - Distribuição dos casos de Anemia Falciforme conforme a procedência (com relação aos CARS).

CARS	Nº DE CASOS	%
Iº	04	57,14
IIº		
IIIº	02	28,58
IVº	01	14,28
Vº		
VIº		
VIIº		
TOTAL	07	100

Fonte: HU - maio 80/maio 89.

FIGURA 3 - Distribuição dos casos de Anemia Falciforme conforme a procedência (com relação aos CARS).



A investigação da história familiar foi realizada e confirmada clinicamente em 4 pacientes, sendo que nos 3 restantes não constavam dados sobre esta variável, como demonstra a Tabela 4.

TABELA 4 - Distribuição dos casos de Anemia Falciforme conforme investigação de história familiar.

HISTÓRIA FAMILIAR	Nº CASOS	%
. Com investigação clínica	4	57,14
. Sem relato de investigação clínica	3	42,86
TOTAL	7	100

Fonte: HU - maio 80/maio 89.

Observou-se um maior número de internações no período compreendido entre 21 de junho a 23 de setembro, totalizando 8 casos.

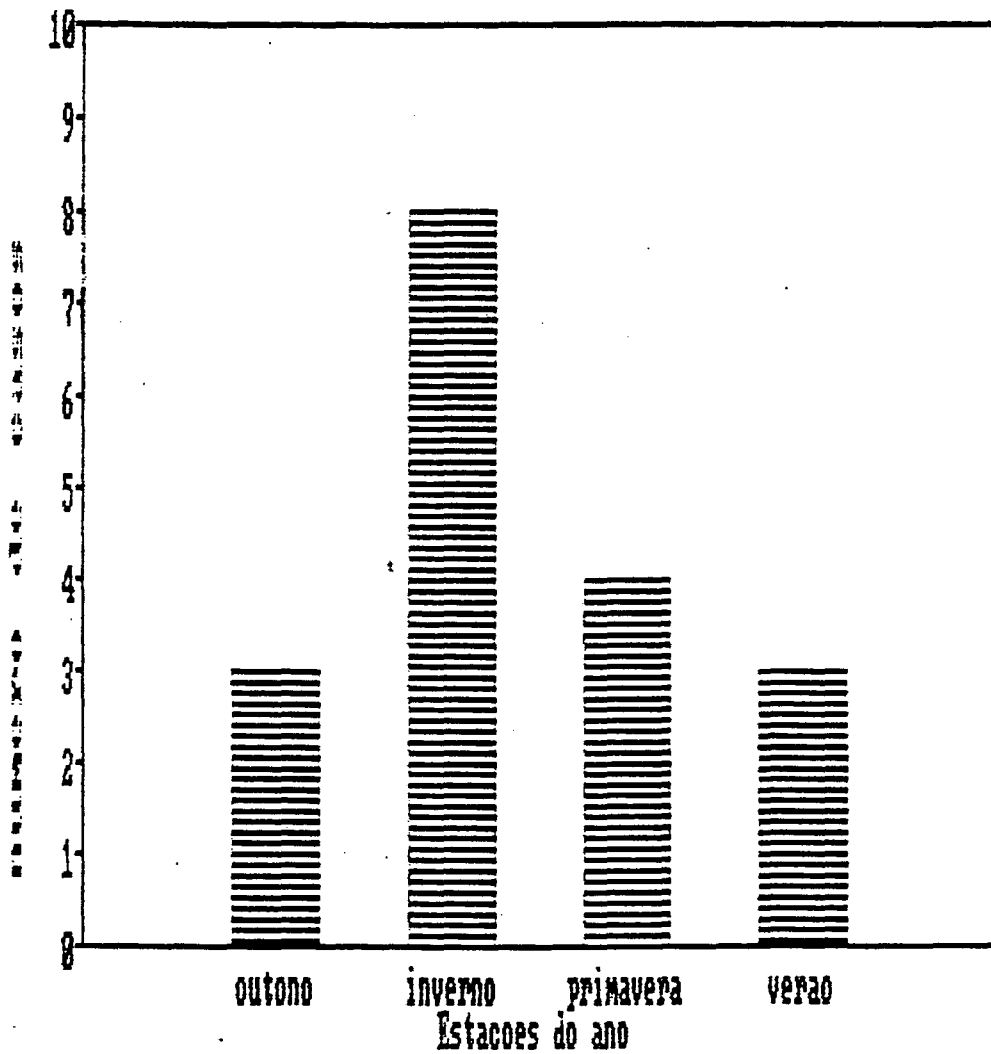
TABELA 5 - Distribuição dos casos de Anemia Falciforme de acordo com a data de internação com relação a estação do ano.

ESTAÇÃO DO ANO	Nº DE CASOS	%
Outono	3	16,66
Inverno	8	44,44
Primavera	4	22,24
Verão	3	16,66
TOTAL	18	100

Fonte: HU - maio 80/maio 89.

Nº de episódios e não casos

GRÁFICO 1 - Distribuição dos casos de Anemia Falciforme de acordo com o número de internações por estação do ano.



Fonte: HU - maio 80/maio 89.

Com relação a principal causa que motivou a internação as crises vsculo-oclusivas representaram 83,33% com 15 casos, seguidas das crises de hemólise com 3 casos (16,67%), como pode ser observado pela análise da Tabela 06.

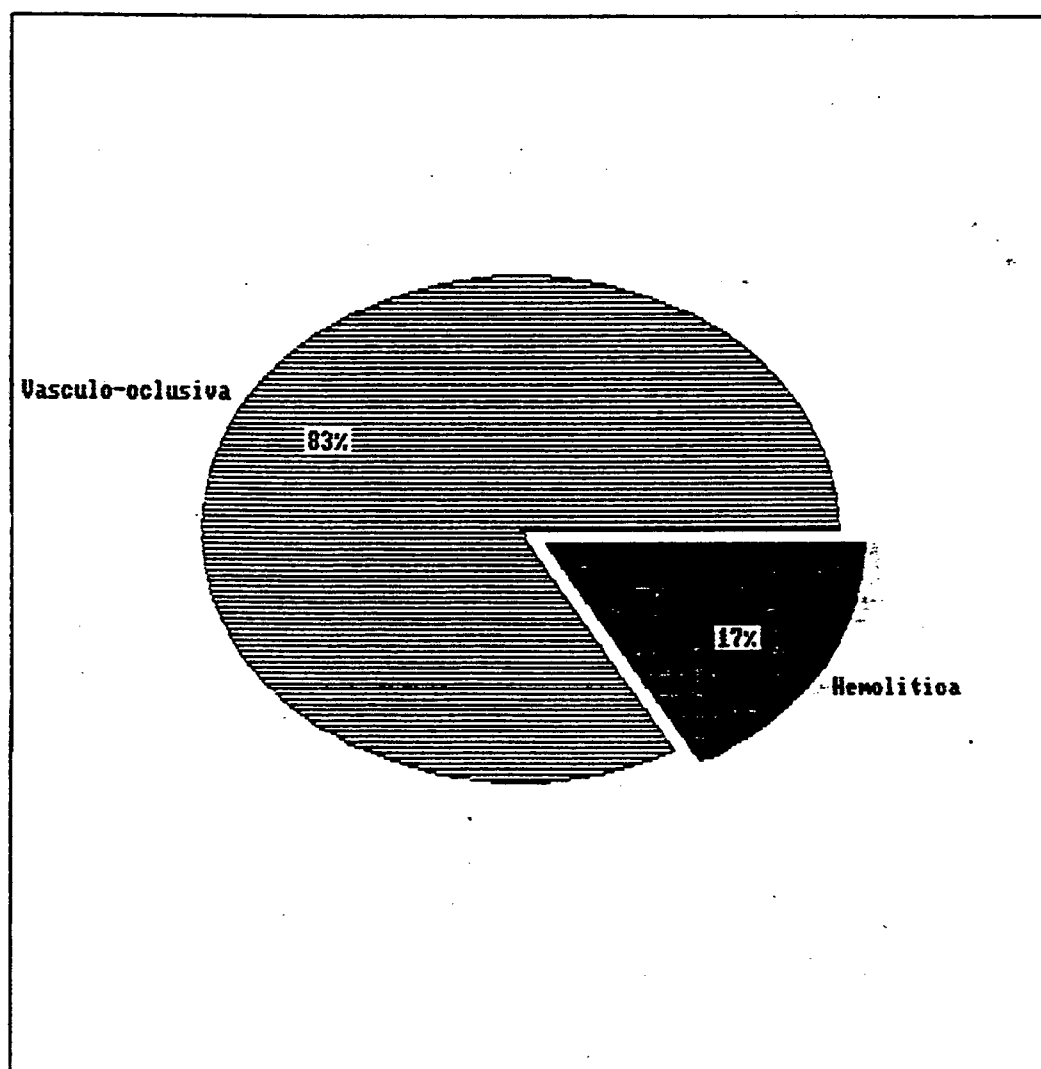
TABELA 6 - Distribuio dos casos de Anemia Falciforme conforme a principal crise que motivou a interno.

TIPO DE CRISE	N DE CASOS	%
Vsculo-oclusiva	15	83,33
Hemolítica	3	16,67
TOTAL	18	100

Fonte: HU - maio 80/maio 89.

Su¹matria

FIGURA 4 - Distribuição dos casos de Anemia Falciforme conforme o tipo de crise que motivou a internação.



Fonte: HU - maio 80/maio 89.

Na análise laboratorial constatamos os seguintes dados em relação as crises v sculo-oclusivas (Tabela 7) e as crises hemolíticas (Tabela 8).

TABELA 7 - Distribui o dos casos de crise v sculo-oclusiva de acordo com dados laboratoriais.

CASO	EXAME LABORATORIAL	Ht	Hb	Ret.	Bd	Bi
1		25	8,1	15,2	0,4	1,4
2		27	8,9	6,6	1,45	2,47
3		26,5	8,5	13,4	0,68	1,43
4		24,6	7,7	11,5	1,79	2,2
5		22	7,2	10,8	1,62	1,32

Fonte: HU - maio 80/maio 89.

*Estes dados (Ht - Hematócrito, Hb - Hemoglobina, Ret. - Reticulócitos, Bd - Bilirrubina Direta e Bi - Bilirrubina Indireta) foram confeccionados a partir da média aritmética das variáveis expostas, para cada paciente, haja visto que o mesmo paciente apresentou mais de uma internai o por crise v sculo-oclusiva.

TABELA 8 - Distribuição dos casos de crise hemolítica de acordo com dados laboratoriais.

CASO	EXAME LABORATORIAL	Ht	Hb	Ret.	Bd	Bi
6		21	6,8	18,3	1,58	7,18
7		21	6,5	15,05	0,92	3,25

Fonte: HU - maio 80/maio 89.

* Na confecção desta Tabela também calculamos a média aritmética das variáveis expostas para o caso nº 7, que apresentou duas internações por crise de hemólise.

A Eletroforese de Hemoglobina foi obtida nos 7 casos, sendo que a Hemoglobina S foi superior a 50% em 100% dos casos.

TABELA 9 - Distribuição dos casos de Anemia Falciforme de acordo com os valores obtidos na Eletroforese de Hemoglobina.

tipo de Hb	CASO						
	1	2	3	4	5	6	7
Hb S	96,5%	96,7%	91,1%	93,3%	96,7%	97%	92,4%
Hb F	1,7%	2,3%	5,1%	2,8%	1,5%	2,0%	5,6%
Hb A	0	0	0	0	0	0	0
Hb A ₂	1,8%	1,0%	3,8%	3,9%	1,8%	1,0%	2,0%

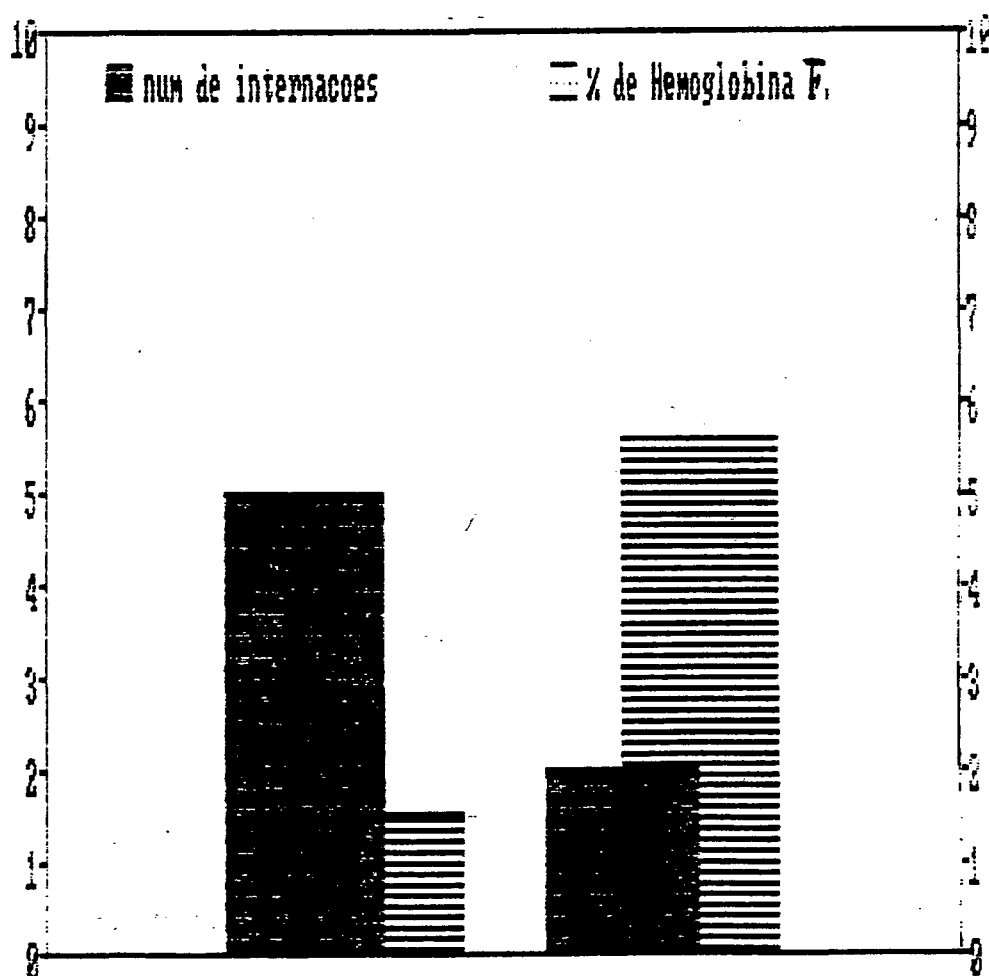
Fonte: HU - maio 80/maio 89

TABELA 10 - Distribuição dos casos de Anemia Falciforme correlacionando níveis de Hemoglobina F com número de internações.

CASO	HEMOGLOBINA F	Nº DE INTERNAÇÕES
1	1,8%	04
2	2,3%	01
3	5,1%	02
4	2,8%	03
5	1,5%	05
6	2,0%	01
7	5,6%	02

Fonte: HU - maio 80/maio 89

GRÁFICO 2 - Distribuição de 2 casos de Anemia Falciforme correlacionando níveis de Hb Fetal com número de internações.



Fonte: HU - maio 80/maio 89.

4. DISCUSSÃO

A doença da célula falciforme é a mais comum das alterações hematológicas hereditárias conhecidas no homem. Sua distribuição é ampla, abrangendo todos os continentes, notadamente a África, América do Norte e a América Latina. Nos E.U.A., a frequência do gene nos negros é de 8 a 10% e o número de indivíduos homozigóticos é encontrado em 1:400 nascimentos. No Brasil, estima-se que cerca de quatro milhões de pessoas são portadoras do traço falciforme, ou hemoglobina S heterozigota, e perto de 30 mil apresentam a forma grave da doença (6,8,10,15).

A molécula da hemoglobina é indispensável à manutenção da vida nos mamíferos, agindo como um sistema responsável pelo fornecimento de oxigênio e pela retirada de gás carbônico nos tecidos. A síntese dos diferentes tipos de hemoglobinas embrionárias, fetal e adultas obedecem um rígido controle genético, envolvendo os genes tipo alfa-ativos do cromossomo 16 e os genes tipo beta-ativos do cromossomo 11. As expressões desses genes podem ser avaliadas relacionando-as com o período do desenvolvimento embrionário e fetal. Dessa forma, os diferentes tipos de hemoglobinas embrionárias são sintetizados gradativamente, até atingirem suas concentrações máximas específicas. A partir desse estágio de produção inicia-se a diminuição de suas sínteses, dando lugar à elaboração de hemoglobina fetal e, a seguir, das hemoglobinas A₁ e A₂.⁽⁸⁾ Na síndrome falciforme ocorre elaboração de uma hemoglobina anormal (Hb S) centrada na alteração da cadeia beta, isto é, substituição do aminoácido glutâmico pela valina.

Na amostra estudada, houve um predomínio significativo do sexo feminino, perfazendo 85,71% dos casos (Tabela 1). Entretanto, sendo uma doença não ligada ao sexo e geneticamente transmitida de maneira autossômica semi-dominante, não encontramos relato da influência do sexo na anemia falciforme, na literatura pesquisada ⁽⁶⁾.

Houve um predomínio absoluto da raça melanodérmica (Tabela 2). Salientamos que o Estado de Santa Catarina apresenta uma colonização predominantemente européia.

Com relação a procedência, a maioria dos pacientes era proveniente do I^o CARS (Centro Administrativo Regional de Saúde). Este dado reflete uma maior facilidade de acesso a uma rede hospitalar apta para a confirmação diagnóstica? Ou demonstra uma população com maior incidência da raça negra em relação ao resto do Estado? Talvez um estudo prospectivo respondesse a essas indagações.

Na presente amostra, em quatro pacientes, constatamos na história mórbida familiar, a presença de dados característicos da afecção em estudo em pelo menos um membro da família (Tabela 4).

A identificação do caráter hereditário da anemia falciforme, deve-se aos trabalhos de Huch e Talliaferro, em 1923, que postularam ser a hereditariedade controlada por um gene simples, não ligado ao sexo, agindo como caráter Mendeliano. ^(9,11,13)

Desta forma, as implicações genéticas da patologia, impõem a necessidade da investigação da presença do gene falciforme entre os familiares dos portadores, pois quando cada progenitor possue o caráter falciforme (Hb S), aproximadamente 25% dos filhos serão afetados pela anemia falciforme ^(12,13). Sendo então, de muito valor, a identificação e o aconselhamento genético desses casais,

o que diminuiria a frequência dos homozigotos. Por outro lado, a identificação de casos novos logo após o nascimento, pelo estudo do sangue do cordão umbilical, possibilitaria o acompanhamento das crianças desde o início das manifestações clínicas, como também levaria a um melhor conhecimento da história natural da doença em nosso meio e, finalmente, evitaria falsos diagnósticos e tratamentos incorretos ou desnecessários. (2)

O maior número de internações ocorreu no período correspondente aos meses de inverno (Tabela 5). Sabendo-se que a vasoconstricção capilar causada pelo frio leva à estase e ao aumento do tempo de contato do glóbulo vermelho com áreas de baixo teor de oxigênio, aumentando a concentração da Hemoglobina S, desencadeando as crises vâsculo-oclusivas, é de se esperar que ocorra um maior número de internações destes pacientes, por crise de falcização, nesta época do ano. (1,2)

A principal causa que motivou a internação foi a sintomatologia álgica que caracteriza a crise vâsculo-oclusiva, responsável por 15 internações (83,3%), resultado este, compatível com a maioria dos autores estudados. (1,4,5,6,12,14)

A ocorrência heterozigótica do gene falciforme está associada a uma evolução benigna, onde os indivíduos HbS têm poucas manifestações clínicas e apresentam expectativa de vida semelhante à população em geral. Todavia, os indivíduos homozigotos (HbSS) apresentam sintomatologia compatível com um síndrome hemolítico crônico e grave, que compromete a expectativa de vida. (9,11,13)

Os indivíduos falcêmicos experimentam dois tipos de sintomas: aqueles devidos à anemia e os devidos à trombose micro-vascular.

A principal incapacidade sofrida por estes pacientes, relaciona-se às dolorosas crises vásculo-oclusivas e às lesões secundárias em órgãos terminais, como consequência direta do fenômeno falciforme e da oclusão da micro-vasculatura de um ou outro órgão, mais comumente os ossos do tronco e das extremidades. Podem existir fatores precipitantes, como as infecções, hipóxia, acidose, esforço físico, gravidez, sudorese profusa, desequilíbrios hidro-eletrolíticos, que associados ou isoladamente, possam induzir ao afoiçamento e precipitar a crise. (1,3,6,12)

Desta forma, estes pacientes podem sofrer uma constelação incomparável de danos orgânicos por trombose vascular, incluindo acidente vascular encefálico, infartos retinianos, necrose asséptica dos ossos, insuficiência medular renal, priapismo, gravidez de alto risco, pois há complicações tanto para a criança (abortamentos, parto prematuro, baixo peso ao nascer) como para a mãe (precipitação de crises dolorosas e ocasionalmente a morte), úlceras crônicas de perna, etc... Estas complicações imprevisíveis e que variam de paciente para paciente determinam o quão grave é a doença. (1,3,6,12)

No conjunto de pacientes que internaram por crise vásculo-oclusiva, dois deles, apresentavam concomitantemente abscesso de coxa direita no qual foi isolado S. aureus, e abscesso dentário. Raday relata dois casos de crise vásculo-oclusiva precipitada por infecção dentária e discute a responsabilidade da prevenção da doença da caviidade oral, pois as infecções levam a complicações sistêmicas e prevenindo-as diminuimos significativamente a morbidade do paciente falcêmico. (10)

Em dois pacientes a causa da internação foi a crise hemo

lítica (Tabela 6). Ela se traduz por uma acentuação da palidez e da icterícia, juntamente com reticulocitose. Pode ser precipitada por uma infecção (ambos os pacientes apresentavam úlcera de membro inferior infectada), ou surgir sem causa aparente. (9)

Do ponto de vista laboratorial, os pacientes homozigóticos para HbS invariavelmente, têm uma anemia hemolítica crônica compensada, de gravidade variável. Em geral, o hematócrito varia entre 20-30% e a hemoglobina entre 6,5-10g/dl. A hemólise é compensada por um aumento da eritropoiese, manifesta com uma contagem elevada de reticulócitos na faixa de 5-15%. Uma leve icterícia e uma hiperbilirubinemia indireta, também estão presentes como reflexo da hemólise. (6,12)

Em geral, a anemia e a hemólise na doença falciforme não aumentam ou pioram durante as crises vaso-oclusivas dolorosas. (6,11,12) Esta afirmação vem de encontro aos dados laboratoriais expostos na Tabela 7, representativos de pacientes falcêmicos internados por crises vaso-oclusivas.

O diagnóstico de anemia falciforme, como o das demais hemoglobinopatias, se faz através da caracterização laboratorial da presença de hemoglobina anormal. (9) A Eletroforese de Hemoglobina de um paciente falcêmico mostra 90 a 98% de HbS, ausência total de Hb A, Hb A₂ geralmente normal, e presença de Hb Fetal podendo alcançar valores próximos a 10%. (12)

Bunn, H.F. considera como homozigotos pacientes com valores iguais ou superiores a 50% de HbS, e como heterozigotos, aqueles com menos de 50% de HbS, pois estes sintetizam ambas as cadeias B normais e as cadeias B^S. Cada glóbulo vermelho contém Hb A ($\alpha_2\beta_2$),

HbS ($\alpha_2 \beta_2^S$), e uma hemoglobina híbrida ($\alpha \beta \alpha \beta^S$), e uma vez que a taxa de síntese da cadeia B normal excede a da cadeia B anormal, mais de 50% de hemoglobina na eletroforese será HbA, e menos de 50% HbS. (5,11)

No indivíduo homozigoto (HbSS), as moléculas HbS, quando desoxigenadas sofrem cristalização, formando-se os chamados "tactóides", emprestando à hemácea o formato de "foice". Para ocorrer a cristalização, uma molécula HbS terá que interagir com outras moléculas HbS, predispondo ao afoiçamento. Sabe-se que a HbF interage pouco ou nada e desta forma protege contra o afoiçamento nas hemáceas em que ela se encontra presente, haja vista, que o estudo da distribuição da HbF em hemáceas individuais mostra uma distribuição heterogênea na doença HbSS. (2,12)

A doença não se manifesta por ocasião do nascimento, por causa do papel protetor da HbF, porém, por volta de 1 a 2 anos de idade, a HbF cai para os níveis adultos e a anemia falciforme pode aparecer em qualquer momento. (2,12) Todavia, naqueles casos em que a HbF mantém-se em altos níveis, os indivíduos ficam menos expostos às crises e às infecções. (7,12) Em nosso estudo, a ação protetora da HbF veio de encontro aos dados de literatura, pois observando-se as eletroforeses de hemoglobinas, notamos que os indivíduos com menor taxa de HbF apresentaram maior número de internações e vice-versa (Tabela 9).

A investigação etiológica de uma anemia é importante para o estabelecimento de um diagnóstico preciso e orientação terapêutica adequada, sendo que, a história, o exame físico e os dados laboratoriais, são as bases que sedimentam este trabalho.

5. CONCLUSÕES

1. Em 100% dos casos houve predomínio da raça melanodérmica.
2. Houve um maior número de internações no período compreendido entre 21 de junho e 23 de setembro, correspondendo à estação de inverno.
3. A principal causa que motivou a internação foi a crise vasculocclusiva.
4. A quantificação da Hb fetal tem relação direta com a morbidade da enfermidade.

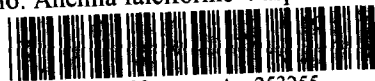
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ALAVI, J.B. Anemia Falciforme: fisiopatologia e tratamento Clínicas Médicas da América do Norte. 3ª ed., Rio de Janeiro, Ed. Interamericana, 1984, v.3, p.573-83.
02. ANGULO, I.L. Anemia Falciforme. Diagnóstico dos Hemoglobinopatias., São Paulo, Ed. Sarvier, 1987, cap.7, p.47-66.
03. BACHIR, D. et alii. A case of sickle cell anemia with severe infection, transfusion inefficiency and transient sideroblastic anemia. Nouvelle Revue Française, 30:255-9, 1988.
04. BREITNEYER, J.D. Anemia e Transfusão de sangue. Síndromes Falciformes. Manual de Terapêutica Clínica. 25ª ed., Rio de Janeiro, Ed. Medsi, 1988, p.368-70.
05. BUNN, H.F. Distúrbios do Sistema Hematopoiético - Distúrbios da estrutura, função e síntese da hemoglobina. Harrison-Medicina Interna. 10ª ed., Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1987, cap. 330, p.2087-92.
06. FORGET, B.G. Hematologic diseases. Sickle-cell anaemia and associated hemoglobinopathies. Cecil. Textbook of Medicine 17ª ed., Philadelphia, Ed. Saunders, 1985, cap.142, p.927-32.
07. MARINHO, H.M. et alii. Hemoglobinopatias. Hematologia. 2ª ed., São Paulo, Ed. Sarvier, 1984, cap.V, p.37-70.
08. NAJUM, P.C. Hemoglobina S (Hb S) - Falcemias. Diagnóstico das Hemoglobinopatias, São Paulo, Ed. Sarvier, 1987, cap. 6, p.35-45.

09. ORSINI, A. Hémoglobinopathies. Hématologie Pédiatrique. Paris, Flammarion Médecine - Sciences, 1982, Cap.9, p.143-155.
10. RADA, R.E. et alii. Sickle Cell crises precipitated by peryodontal infection: report of two cases. Jada, 144:799-01, 1987.
11. RAPAPORT, S.F. Hemoglobinopatias e Síndromes Falassêmicas. Anemia Falciforme. Introdução à Hematologia. São Paulo, Ed. Roca, 1987, cap.5, p.62-65.
12. ROBBINS, S.L. et alii. Sangue e Medula Óssea. Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. Patologia Estrutural e Funcional. 2ª ed., Rio de Janeiro, Ed. Interamericana, 1983, cap. 16, p.595-600.
13. VAUGHAM, V.C. et alii. Doenças do sangue. Hemoglobinopatias. Nelson. Tratado de Pediatria. 11ª ed., Rio de Janeiro, Ed. Interamericana, 1983, cap. 14, p.1160-62.
14. WALLERSTEIN, R.O. Sangue. Hemoglobinas anormais. Anemia Falciforme. Krupp - Diagnóstico e Tratamento. 5ª ed., São Paulo, Ed. Atheneu, 1987, Cap. 10, p.417-19.
15. WEISMAN, J.M. et alii. Cardiopulmonary and gas Exchange Responses to Acute Strenuous Exercise at 1,270 Weters in Sickle Cell Trait. The American Journal of Medicine, 84:377-83, 1988.

TCC
UFSC
CM
0056

N.Cham. TCC UFSC CM 0056
Autor: Kühnen, Isabela A
Título: Anemia falciforme : aspectos cl



972804329

Ac. 253255

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM