

doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i5p498-503>

A relevância da reticulocitose na classificação da esferocitose hereditária: relato de caso

The relevance of reticulocytosis in the classification of hereditary spherocytosis: case report

**Mariana Lacorte Vaz de Sousa¹, Sarah Lorrany Ferreira Trindade¹, Halynne Maria Marques
Gondim¹, Amanda da Silva Santos¹, Josué da Silva Brito¹, Nicolli Belotti de Souza²,
Lucélia Rita Gaudino Caputo³**

Sousa MLV, Trindade SLF, Godim HMM, Santos AS, Brito JS, Souza NB, Caputo LRG. A relevância da reticulocitose na classificação da esferocitose hereditária: relato de caso / *The relevance of reticulocytosis in the classification of hereditary spherocytosis: case report*. Rev Med (São Paulo). 2018 set.-out.;97(5):498-503.

RESUMO: A Esferocitose Hereditária é uma doença hemolítica de origem genética polissômica, podendo ser autossômica dominante ou recessiva. Seu quadro clínico é representado por anemia, reticulocitose, hiperbilirrubinemia indireta e presença de numerosos esferócitos na corrente sanguínea, os quais se mostram alterados no teste de fragilidade osmótica, revelando uma menor resistência à lise. Os exames laboratoriais são de grande importância na tomada de condutas, todavia, devem ser interpretados juntamente com a história clínica, posto que esta ainda revela-se soberana. Apesar do quadro de reticulocitose ser um critério para classificar o paciente portador de esferocitose como grave, este deve ser avaliado com cautela juntamente com outros parâmetros clínicos e laboratoriais. É de grande importância o olhar holístico do médico sobre o paciente, bem como a análise crítica do uso de protocolos clínicos.

Descritores: Esferocitose hereditária; Anemia hemolítica; Esplenomegalia.

ABSTRACT: The Hereditary spherocytosis is a haemolytic disease of genetic origin polissômica and may be autosomal dominant or recessive. Its clinical status is represented by anemia, reticulocytosis, indirect hyperbilirubinemia and the presence of numerous spherocytes in the bloodstream, which are altered in the osmotic fragility test, revealing a lower resistance to lysis. The laboratory tests are of great importance in the taking of conducts, nevertheless, they must be interpreted together with the clinical history, since this still shows itself to be sovereign. Although reticulocytosis is a criterion for classifying patients with spherocytosis as severe, it should be carefully evaluated along with other clinical and laboratory parameters. It is of great importance the holistic look of the doctor on the patient, as well as the critical analysis of the use of clinical protocols.

Keywords: Spherocytosis, hereditary; Anemia, hemolytic; Splenomegaly.

1. Acadêmica(o) de Medicina do Centro Universitário Atenas (UniAtenas), Paracatu, MG. Sousa MLV - <https://orcid.org/0000-0002-4506-5970>; Trindade SLF - <https://orcid.org/0000-0002-5540-7292>; Godim HMM - <https://orcid.org/0000-0003-0238-4741>; Santos AS - <https://orcid.org/0000-0002-8362-9976>; Brito JS - <https://orcid.org/0000-0003-2142-3689>. Email: marianalacorte25@gmail.com; sarahloeoeg@hotmail.com; lynnegondim@hotmail.com; sntt.amanda@gmail.com; josedasilvabrito1998@gmail.com.
2. PhD, Professora e Orientadora Científica do Centro Universitário Atenas, Paracatu, MG. <https://orcid.org/0000-0001-8440-1482>. Email: nicolli.atenas@hotmail.com.
3. MSc, Médica- Preceptora e Orientadora Médica do Centro Universitário Atenas, Paracatu, MG. <https://orcid.org/0000-0002-7350-8521>. Email: lucaputo@gmail.com.

Endereço para correspondência: Mariana Lacorte Vaz de Sousa. Rua Antônio Porto, 84, Bairro Centro. Paracatu, MG. Email: marianalacorte25@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A esferocitose congênita é uma anemia hemolítica, classificada como uma doença não imune, que ocorre devido a um defeito na membrana plasmática dos eritrócitos, os quais adquirem o formato de uma esfera, acarretando hemólise precoce no baço¹.

Cerca de 75% dos casos ocorre devido a uma herança autossômica dominante, enquanto 25% é autossômica recessiva ou por novas mutações^{2,3}. Os genes frequentemente afetados são aqueles que codificam as proteínas anquirina, banda 3 e espectrina que se mostram reduzidas ou ausentes e que são relevantes para a interação entre membrana plasmática e citoesqueleto, garantindo resistência osmótica, elasticidade e capacidade de deformação^{4,5,6}. Esses fatores, consequentemente, geram uma redução da deformidade, perda da elasticidade celular, aumento da fragilidade osmótica e resultam em um glóbulo vermelho em formato de esferócito, com diminuta capacidade de se deformar ao passar pelos microcapilares dos seios esplênicos, ficando, dessa forma, retido no baço⁷. Esse aprisionamento gera a morte mais frequente e precoce dos esferócitos, o que pode resultar em anemia, caso a medula óssea não consiga equilibrar uma hematopoese mais acelerada com a eritrólise^{8,9,10}.

As manifestações clínicas são amplas, uma vez que podem aparecer casos leves, moderados e graves, em que se faz necessária a transfusão sanguínea já na infância². Há anemia e esplenomegalia, ambas decorrentes da hemólise intercorrente; icterícia, em consequência da hiperbilirrubinemia indireta; e colelitíase, como complicação do excesso de bilirrubina indireta produzida devido à hemólise^{10,11,12}.

A hemólise pode ser compensada com uma hiperplasia medular, causando reticulocitose pela liberação na circulação de células jovens que não completaram a maturação, dada a necessidade de maior quantidade de glóbulos vermelhos na corrente sanguínea.¹⁰ Além disso, a severidade da doença está intimamente ligada ao tipo de herança genética que lhe originou, sendo que quanto menor a capacidade de deformação celular, maior a gravidade^{9,13,5}.

A Esferocitose Hereditária (EH) não se revela como uma condição fatal, mas pode gerar alguns inconvenientes, sendo que as principais complicações da doença estão relacionadas à colelitíase^{14,6}. Esta ocorre devido hemólise constante, a qual gera um aumento da concentração de bilirrubina indireta, que precipita dentro da vesícula biliar, culminando na formação de cálculos biliares^{11,12}. Esse quadro de litíase pode gerar complicações, como: pancreatite, colecistite ou colangite, o que revela a necessidade de uma colecistectomia. Além disso, outra comorbidade é a infecção por parvovírus 19, o qual pode levar a uma séria aplasia medular, exigindo transfusões sanguíneas^{14,10}.

O diagnóstico baseia-se na análise do hemograma completo, contagem de reticulócitos, esfregaço sanguíneo e teste de fragilidade osmótica. Há reticulocitose, hiperbilirrubinemia indireta, hemoglobina entre 8 e 13g/dL, CHCM > 25g/dL, esferócitos presentes no esfregaço e teste de fragilidade osmótica incubada positivo⁷. Pacientes com essas características não necessitam de investigações adicionais^{8,10,15}.

Além da transfusão sanguínea, o tratamento dos casos mais graves baseia-se na esplenectomia⁹. Essa é uma cirurgia indicada para casos moderados a graves da doença, principalmente para crianças com crises hemolíticas recorrentes (Hemoglobina < 8g/dL), e esplenomegalia significativa com hiperesplenismo, o qual gera crise aplásica severa e retardo no desenvolvimento⁷. Ela reduz consideravelmente o quadro hemolítico e, consequentemente, a anemia e hiperbilirrubinemia, uma vez que aumenta a sobrevivência das hemácias^{10,16,17}. Todavia, não repara o defeito molecular de membrana, uma vez que a origem deste é genética^{9,6,7}.

Ademais, deve-se atentar para os riscos que essa cirurgia pode gerar, tais como: infecções por pneumococo, meningococo, *Haemophylus influenza b*, devendo-se proceder com uma vacinação anterior à cirurgia e antibioticoterapia profilática após o procedimento. Além disso, deve-se atentar aos riscos de trombose^{9,10,18,7}.

É também recomendado o uso de Ácido Fólico, posto que é muito importante na eritropoese medular por ser um substrato essencial para a produção de DNA e RNA^{7,19}.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 28 anos, apresentou aos 14 anos um quadro viral intenso com diminuição dos valores hematimétricos (hemoglobina de 7,6 g/dL com discreta anisocitose, Hematócrito 21%, CHCM 36,2 %,) bilirrubina total 2,2 mg/dL e indireta 1,6 mg/dL apresentando soro ligeiramente icterico, desidrogenase láctica 865 U/l e ao exame físico, esplenomegalia leve. Foi encaminhado à hematologista da cidade de Sete Lagoas, a qual indicou a realização de vários exames laboratoriais, buscando a presença de doença hemolítica.

No mesmo ano, foi diagnosticado como portador de Esferocitose Hereditária, com base nos dados do hemograma, reticulócitos, bilirrubinas, e curva de fragilidade osmótica, com resultados característicos da doença, conforme visto na Tabela 1. Após a melhora do quadro viral, houve redução da hemólise, retornando ao serviço de hematologia apenas para acompanhamento anual para controlar o quadro hemolítico e averiguar as possíveis complicações da doença.

A Tabela 1 revela a fragilidade osmótica do esferócitos aumentada, se comparada aos eritrócitos que possuem uma maior resistência à lise, em concentrações salinas equivalentes.

Tabela 1 – Resultados da curva de fragilidade osmótica

Curva de Fragilidade Osmótica		
(%) Salina	Hemólise (%)	Valor de Referência (% Salina : % Hemólise)
0,1	93,8	0,10 : 100%
0,2	90,9	0,20 : 100%
0,3	88,1	0,30 : De 97% à 100%
0,35	88,1	0,35 : De 90 à 99%
0,4	85,2	0,40 : De 50 à 95
0,45	82,3	0,45 : De 5 a 45%
0,5	79,5	0,50 : Até 6,0%

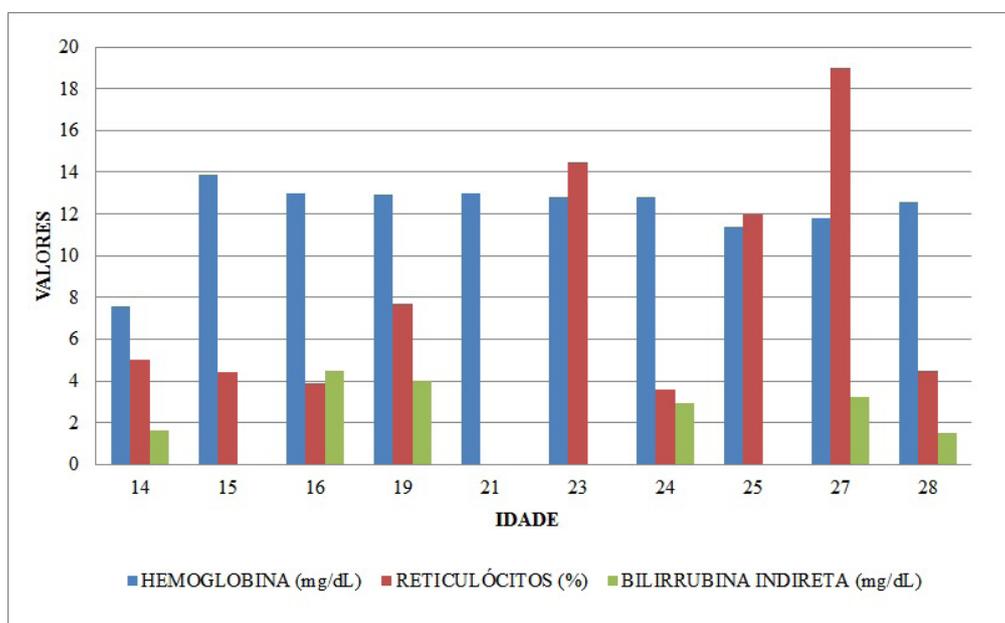
Fonte: Elaborada pelo Autor.

O Gráfico 1 apresenta a evolução do quadro hemolítico do paciente desde seu diagnóstico aos 14 anos até os 28 anos. É possível visualizar que os valores de hemoglobina e bilirrubina indireta mantiveram-se estáveis, no entanto, os reticulócitos revelaram-se oscilantes e em alguns períodos em valores mais altos do que esperado para este paciente, isto é, acima de 8%. Além disso, a análise microscópica do esfregaço de sangue periférico realizada aos 28 anos revelou que os eritrócitos apresentavam anisocitose e havia alguns esferócitos.

O paciente, em entrevista recente, afirmou que anteriormente ao episódio viral não houve diagnóstico específico estabelecido como causa da anemia. Nega alergias, história pregressa de uso de medicações, cirurgias, internações e transfusões sanguíneas.

Como histórico familiar relevante mãe e pai não possuem a doença, porém irmão mais novo também é portador de esferocitose hereditária, o que revela uma possível herança recessiva, a qual poderia ser confirmada com exames genéticos ou análise de um heredograma. Essa herança recessiva foi suspeitada pelo teste de curva de fragilidade osmótica e análise do hemograma dos pais do paciente, conforme visto na Tabela 2, os quais apresentam-se dentro dos parâmetros normais, confirmando a ausência da doença em ambos.

Gráfico 1 - Dados laboratoriais de 2004 a 2018



Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 2 - Exames de diagnóstico diferencial dos pais

	Hemoglobina (g/dL)	Reticulócitos (%)	Teste de Fragilidade Osmótica
Pai	17	0,5	Normal
Mãe	11,3	-	Normal

Fonte: Elaborada pelo Autor.

Para a adequada classificação clínica, a hematologista do caso relatou utilizar como convenção o protocolo do Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti, sendo o paciente portador de doença leve, tal como observado na Tabela 3.

Tabela 3 - Critérios para classificação da esferocitose hereditária

Parâmetro	Classificação			
	Leve	Moderada	Severa	Grave
Hemoglobina	11-13g/dL	8-11g/dL	6-8g/dL	6g/dL
Bilirrubina Total	1-2g/dL	-	2-3g/dL	>3g/dL
Curva de Fragilidade Osmótica	Levemente alterada ou normal	Levemente alterada	Altamente alterada	Altamente alterada
Necessidade de Transfusão sanguínea	0 - 1	0 - 2	≥ 3	Regularmente
Indicação para Esplenectomia	NÃO	Caso haja redução da vitalidade	Necessária < 5 anos	Necessária < 3 anos

FONTE: Adaptado, Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti⁷

Ao exame físico, apresentava-se com bom estado geral, corado, hidratado, porém mucosa ocular levemente icterícia. Os sinais vitais mostraram-se normais, bem como os exames físicos cardíaco, pulmonar e neurológico. A avaliação abdominal revelou baço palpável cerca de 6 cm abaixo do rebordo costal esquerdo.

Até o presente momento não houve necessidade de transfusões sanguíneas, porém o paciente apresentou desenvolvimento de colelitíase recentemente, vista ao exame ultrassonográfico mostrado na Figura 1. Essa possível complicação revelou a necessidade da realização de uma colecistectomia eletiva, para evitar complicações como colangite, pancreatite e colecistite agudas.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 1 - Ultrassonografia da Vesícula Biliar mostrando colelitiase microcalculosa

Diante do seu quadro clínico, o paciente relata realizar a suplementação com Ácido Fólico (5mg) em dias alternados, o que proporcionou uma melhora dos valores hematimétricos.

DISCUSSÃO

A EH é uma das anemias hemolíticas que se mostra decorrente de uma alteração nas proteínas de membrana dos eritrócitos, que cursa com diminuição da deformabilidade celular e consequente sequestro esplênico^{8,6}.

O diagnóstico da EH em pacientes com doença leve, em geral, ocorre secundariamente a um episódio de mononucleose infecciosa ou parvovirose, visto que essas doenças desencadeiam uma crise hemolítica, redução da eritropoese medular e consequente esplenomegalia, reduzindo os valores hematimétricos do paciente e consequentemente, exarcebando uma EH leve^{8,10,20}. Tal situação corrobora com a clínica do paciente, uma vez que ele foi diagnosticado aos 14 anos após um quadro viral intenso que desencadeou uma queda súbita dos níveis de hemoglobina (Hb 7,6g/dl) e fez o médico suspeitar de crise hemolítica e assim encaminhar ao serviço de hematologia para confirmar a hipótese.

Para o diagnóstico de EH foram feitas a análise do hemograma, reticulócitos, história familiar, teste de curva de fragilidade osmótica e presença de esferócitos no esfregaço sanguíneo. Os valores e parâmetros analisados estão de acordo com a literatura no que diz respeito ao diagnóstico de EH, confirmando a suspeita^{7,8,15}.

É possível que a EH do paciente tenha origem genética recessiva, uma vez que os pais não possuem a doença, enquanto o irmão e a tia-avó revelam o mesmo quadro de EH leve. Para confirmação, faz-se necessária a realização de testes genéticos, que nesse caso não são viáveis, por serem de alto custo.

Para sua classificação clínica, houve a necessidade de se avaliar diversos parâmetros, como os dados laboratoriais, bem como qualidade de vida e ocorrência de transfusões sanguíneas, visto que se trata de um paciente que não apresenta todos os critérios dentro do esperado. Este mantém valores de hemoglobina entre 11 e 13g/dl, níveis de bilirrubina total entre 1-2, curva de fragilidade osmótica levemente alterada, sem necessidade de passar por transfusões sanguíneas, além de possuir uma boa qualidade de vida. Portanto, pode-se classificá-lo como um quadro leve⁷. Entretanto, a reticulocitose geralmente se mantém acima de 10%, tal como observado no Gráfico 1, desde os 14 anos, sendo um valor destoante dentre os outros classificatórios, devendo estar entre 3-8%. Essa informação se mostra de grande importância, uma vez que ao analisar a reticulocitose de maneira isolada, o paciente seria erroneamente classificado em um quadro grave, submetendo-o a procedimentos clínicos e cirúrgicos desnecessários, como transfusões sanguíneas

e esplenectomia.

Dessa forma, é de suma importância que o médico faça uma avaliação extensa do paciente, levando em consideração a sua qualidade de vida e os critérios clínicos maiores, antes de dar muita atenção a um dado laboratorial isolado.

A reticulocitose apresentada, portanto, revela uma condição do organismo em tentar contrapor a hemólise acelerada^{10,21}. Como as hemácias têm menor sobrevivência, isto é, inferior a 120 dias, a medula óssea necessita trabalhar mais para manter um equilíbrio entre hemólise e eritropoese, evitando o surgimento de uma anemia. Esse fato é comprovado ao analisarem-se os valores hematimétricos do paciente que se mantiveram estáveis desde o seu diagnóstico, até os 28 anos. Além disso, o último exame revelou uma reticulocitose mais discreta, que indica menor trabalho da medula óssea para contrabalancear o quadro hemolítico.

A esplenomegalia, quando isolada, isto é, na ausência de hiperesplenismo, não traz maiores danos ao paciente, visto que não cursa com pancitopenia^{6,10}. Avaliando-se novamente os valores hematimétricos do paciente, é possível confirmar que sua esplenomegalia é isolada, não revela risco e não altera a qualidade de vida do paciente, sendo a esplenectomia desnecessária neste caso¹⁹.

O uso de ácido fólico, recomendado pela hematologista logo após o diagnóstico, é feito como medida profilática para garantir uma eritropoese adequada, visto que este substrato é essencial para a formação de DNA, atuando na síntese e maturação de hemácias^{7,19}.

Ademais, o paciente retorna ao serviço de hematologia anualmente para realizar exames de rotina e avaliar a estabilidade da hemólise. Esse controle anual se mostra eficaz e pode acontecer com menor espaço de tempo caso o paciente apresente infecção por parvovírus 19, dado que este pode desencadear uma aplasia medular, a qual deve ser devidamente controlada^{10,7,14}.

CONCLUSÃO

Diante da peculiaridade deste caso é importante atentar-se para uma correta classificação clínica, para evitar procedimentos desnecessários e inadequados a um quadro de EH leve, tais como transfusões sanguíneas e esplenectomia.

A reticulocitose avaliada de forma isolada, em detrimento da análise de outros parâmetros como a qualidade de vida do paciente, valores equilibrados de hemoglobina e esplenomegalia, não é relevante em primeira instância para a classificação clínica, sendo, portanto, apenas uma resposta medular à hemólise.

Apesar da esplenomegalia e do quadro de anemia oscilatório, não há qualquer indicação para esplenectomia, uma vez que o paciente revela-se como portador de doença leve. Além disso, a esplenomegalia não é acompanhada de

um hiperesplenismo, portanto não cursa com pancitopenia, não sendo um fator de alarme ao estado do paciente.

Em vista disso, é essencial que o profissional médico tenha uma visão ampliada do paciente, perpassando pelo

seu estilo de vida e não somente focado na doença que este tem. Assim, torna-se possível avaliar os riscos e benefícios de alguns procedimentos clínicos, além de proporcionar uma interpretação crítica dos protocolos disponíveis.

Participação dos autores: *Sousa MLV, Trindade SLF, Godim HMM, Santos AS, Brito JS* - estudo do caso e redação do artigo. *Souza NB* - Orientação científica e correção do artigo. *Caputo LRG* - Orientação médica, análise do caso e correção do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2007;21(1):1-20. doi: 10.1016/j.blre.2006.03.005.
2. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet.* 2008;372(9647):1411-26. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61588-3.
3. Soares S, Bornet B, Sousa F, Eneas C, Rodrigues C, Antunes MB, et al. Esferocitose hereditária Esplenectomia e colecistectomia Experiência de um hospital pediátrico. *Rev Nas Cresc.* 2009;28(2):73-87. Disponível em: http://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/1239/1/Esferocitose_18-2.pdf.
4. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2013;27(4):167-78. doi: 10.1016/j.blre.2013.04.003.
5. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hem.* 2017;39(Suppl. 1):47-52. doi: 10.1111/ijlh.12657.
6. Manciu S, Matei, E, Trandafir, B. Hereditary spherocytosis – diagnosis, surgical treatment and outcomes. A literature review. *Chirurgia.* 2017;112(2):110-16. doi: 10.21614/chirurgia.112.2.110.
7. Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti. Protocolos de tratamento: hematologia e hemoterapia. Rio de Janeiro. HEMORIO; 2014. Disponível em: <http://www.hemorio.rj.gov.br/protocolo.pdf>.
8. Granjo E, Manata P, Torres N, Rodrigues L, Ferreira F, Bauerle R, et al. Esferocitose hereditária - prevalência dos défices proteicos da membrana do eritrócito. *Acta Med Portug.* 2003;16:65-9. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/1152/804+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>.
9. Martins SDC. Anemias hemolíticas: clínica, diagnóstico e terapêutica – uma revisão crítica [dissertação]. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2014. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/37306>.
10. Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. *Br J Haematol.* 2011;156(1):37-49. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x.
11. Babulal J. Colelitíase e coledocolitíase em doente jovem [dissertação]. Vila Nova de Gaia/Espinho: Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar Julho; 2008/2009. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/21093/2/colelitasecoledocolitiasedoentejovemfinal.pdf>.
12. Gumiero APS, Brandão MAB, Pinto EALC, Anjos AC. Colelitíase no paciente pediátrico portador de doença falciforme. *Rev Paul Pediatr.* 2007;25(4):377-81. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822007000400014>.
13. Roberts-Harewood M. Inherited haemolytic anaemias. *Medicine (Baltimore).* 2009;37(3):143-8. doi: 10.1016/j.mpmed.2009.01.002.
14. Tateno Y, Suzuki R, Kitamura Y. Previously undiagnosed hereditary spherocytosis in a patient with jaundice and pyelonephritis: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10:337. doi: 10.1186/s13256-016-1144-8.
15. Macedo J, Costa E, Cleto E, Barbot J, Neto C. Esferocitose hereditária: pensar no diagnóstico. *Acta Pediatr Port.* 2015;46:148-51. Disponível em: <http://actapediatrica.spp.pt/article/viewFile/5286/5080>.
16. Baird RN, Macpherson AIS, Richmond J. Red-blood-cell survival after splenectomy in congenital spherocytosis. *Lancet.* 1971;298(7733):1060-1. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol298no7733/PIIS0140-6736\(00\)X1319-0](https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol298no7733/PIIS0140-6736(00)X1319-0).
17. Chapman RG, McDonald LL. Red cell life span after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Clin Invest.* 1968;47:2263-7. doi: 10.1172/JCI105911.
18. Iolascon A, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematology.* 2017;102(8):1304-13. doi:10.3324/haematol.2016.161166.
19. King MJ, et al. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(3):304-25. doi: 10.1111/ijlh.12335. Epub 2015 Mar 18.
20. Toshiya S, Daisuke U, Shin-Ichiro S, Keiji H, Shunzo C, Tohru K: Pancytopenia with hemophagocytosis secondary to parvovirus B19 infection in a family with hereditary spherocytosis. *Pediatr Int.* 1999;41:561-564. <https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.1999.01109.x>
21. Vannucchi H, Monteiro TH. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes - ácido fólico. São Paulo: ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil; 2010. (Série de Publicações ILSI Brasil; v.10). Disponível em: <http://ilsi.org/brasil/wp-content/uploads/sites/9/2016/05/10-A%CC%81cido-Fo%CC%81lico.pdf>.

Submetido em: 19.07.2018

Aceito em: 04.10.2018