

ANEMIA FALCIFORME

SICKLE CELL DISEASE

Guilherme Henrique Miranda Sousa¹

Iza Natalia Silva Fonseca²

Kellyane de Sousa Miranda³

Wanderson Ferreira Horacio⁴

Mirian Cristina de Oliveira⁵

RESUMO: A anemia falciforme (AF) é a doença sanguínea hereditária crônica mais comum no Brasil, com maior prevalência entre afrodescendentes. A AF origina-se de mutações no gene da β -globina, fazendo com que os glóbulos vermelhos apareçam em forma de foice quando perdem oxigênio em seu estado natural. Geralmente, se manifesta de maneira diferente em cada sujeito. Em alguns se apresenta com sintomas mais leves, e outros apresenta um ou mais sinais. Apresentando sintomas normalmente na segunda metade do primeiro ano de vida da criança. O objetivo deste trabalho é apresentar o diagnóstico laboratorial da anemia falciforme e dos seus portadores destes traços, ressaltando que esta enfermidade acomete todos os gêneros e raças. Este trabalho foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica que buscou compreender todos os elementos que envolvem o tema.

195

Palavras-chave: Anemia. Doença. Diagnóstico. Falciforme. Tratamento.

ABSTRACT: Sickle cell disease (SCD) is the most common chronic hereditary blood disease in Brazil, with a higher prevalence among people of African descent. SCD originates from mutations in the β -globin gene, causing red blood cells to appear in sickle form when they lose oxygen in their natural state. It usually appears after infection during the first six months of life until a stroke (stroke). The objective of this work is to present the laboratory diagnosis of sickle cell anemia and of its carriers of these traits, emphasizing that this disease affects all genders and races. This present work was carried out through a bibliographic review that sought to understand all the elements involved in the theme.

Keywords: Anemia. Disease. Diagnosis. Sickle cell. Treatment.

¹Discente do curso de Bacharel em Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP). E-mail: guilhermetiagosegio5689@hotmail.com.

²Discente do curso de Bacharel em Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP). E-mail: izafonseca2011@hotmail.com.

³Discente do curso de Bacharel em Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP). E-mail: kellyanesousamiranda456@hotmail.com

⁴Discente do curso de Bacharel em Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP). E-mail: wandersonfh.michel@gmail.com.

⁵Mestrado em Infectologia e Medicina Tropical pela Universidade Federal de Minas Gerais. Especialização em Microbiologia. E-mail: miriancoliveira@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária crônica do sangue com maior prevalência no Brasil. É originada de uma mutação no gene da β -globina, que faz com que os glóbulos vermelhos venham a ficar em foice devido à perda de oxigênio em seu estado natural (SILVA, 2014).

Dentro deste contexto uma patologia que tem lugar com um agrupamento de hemoglobinopatias hereditárias, a qual é denominada como Doença Falciforme ou Síndrome Falciforme, que é vital em contraste com sua ampla circulação geográfica, as manifestações clínicas que são variadas, ocasionando impacto na condição de vida do indivíduo e os custos gerais com a saúde.

A anemia falciforme é uma doença hereditária monogênica e a mesma se dá pelo fato de uma mutação causadora da doença ser mais prevalente dentre as pessoas afrodescendentes no Brasil. Sendo representado com uma maior frequência no Norte e Nordeste do que em outras regiões país (JULIÃO, 2019), onde as informações avaliadas mostram que 4% da população brasileira e em média acerca de 10% dos negros ou afrodescendentes são portadores do traço falciformes (Hb AS) (QUIARATI, 2015). De acordo com dados do Ministério da Saúde (2016), no Brasil são concebidas uma média de 3.000 crianças com a Doença Falciforme a cada ano, e essa incidência está em torno de 1:1000 com a doença e 1:35 portadora do Traço Falciforme.

O diagnóstico é realizado por meio do hemograma, teste de solubilidade, eletroforeses de hemoglobina em tampão alcalino e ácido, teste de falcização, dosagens de Hb Fetal e metahemoglobina, a contagem de reticulócitos e a pesquisa intraeritrocitárias de Hb e corpos de Heinz (PENNA, 2009).

O diagnóstico mais simples é feito a partir do hemograma, onde é possível observar as células falciformes. Além das células caracterizadas, podemos observar também no sangue periférico, as alterações frequentemente presentes nas anemias hemolíticas, como policromasia, pontilhado basófilo e eritroblastos circulantes, Corpúsculos de Howell Jolly, etc. A associação com os exames bioquímicos também apresentam grande importância clínica.(MARCONATO, 2016).

A hidroxiureia é um medicamento usado para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, a qual vem a apresentar a capacidade de aumentar a produção de hemoglobina

fetal, este medicamento é apontado como sendo o único eficaz no tratamento da AF (SOUZA, 2019). Diminuindo as ocorrências de casos de crises vaso-oclusivas, o número de tempo de internação, o episódio da Síndrome Torácica Aguda (STA) e a transfusões sanguíneas (MARTINS, 2015).

Neste sentido, este estudo tem como objetivo realizar uma pesquisa de caráter bibliográfico com intuito de compreender como ocorre o diagnóstico laboratorial da anemia falciforme, bem como os sintomas e fatores que modulam sua gravidade. Ressaltando também os tratamentos de combate e controle da doença. Vale ressaltar a importância deste estudo como uma forma de compreensão e explanação do tema muito pouco abordado no atual cenário em que se encontra o mundo, bem como um mecanismo de interdisciplinaridade com diversas matérias estudadas ao longo dos períodos do curso de Bacharel em Farmácia.

METODOLOGIA

A metodologia que será empregada se baseia em uma pesquisa qualitativa de modalidade descritiva embasada em revisões bibliográficas de periódicos, artigos científicos, livros e sites. Nesse ínterim, visando tal aprofundamento, foram realizadas pesquisas em plataforma digitais como os sites do Ministério da saúde, ANVISA, OPAS, Biblioteca Virtual em Saúde-Scielo e PubMed. Como critérios de seleção (inclusão e exclusão), os documentos que não eram considerados oficiais foram excluídos.

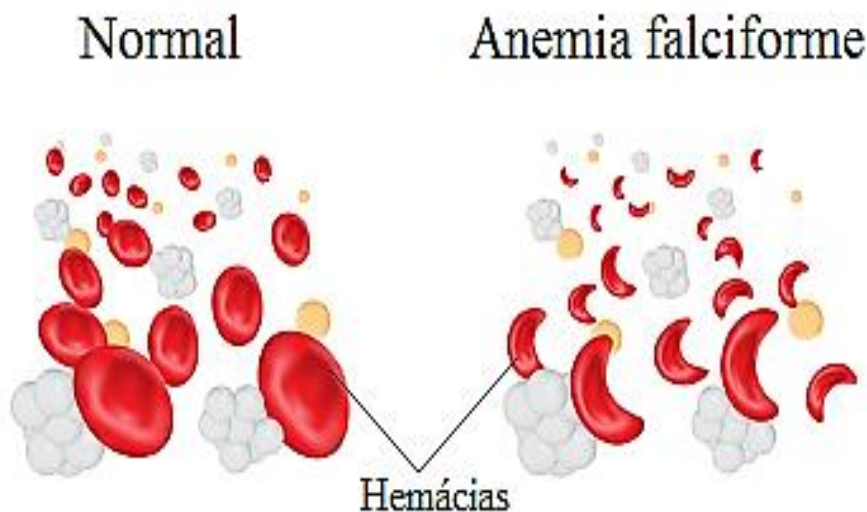
197

ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme é uma doença monogênica causada por mutações no gene da beta globina da hemoglobina, que resulta em hemoglobina S anormal (HbS), que substitui a hemoglobina A (HbA) em indivíduos afetados e altera as propriedades físico-químicas da estrutura da hemoglobina A. Quando se encontra no estado desoxigenado, a molécula de Hbs vem a se tornar esticada e as globinas beta S acabam por ficarem mais próximas. E esta mudança da conformação vem a favorecer de forma significativa o contato entre as regiões da desoxihemoglobina, o que não vem a ser possível no estado de oxigenado. (MANDFREDINI, 2007).

A cadeia de mudança que liga os defeitos moleculares dos doentes com doença falciforme às manifestações clínicas deve ser considerada em três níveis, isso de acordo a Belisário (2010) apud Zago e Pinto (2007): I) Moléculas e células; II) Órgãos e tecido e III) Organismo completo (paciente). Cada um desses níveis implica uma via preferencial. Por exemplo, a desoxigenação faz com que a hemoglobina S (HbS) se polimerize, o que leva à falcização das hemácias (Figuras 1) e muitos fatores regulatórios que podem aumentar ou diminuir o impacto, criando uma impressão clínica de profunda variabilidade. Caracterizada pela alteração nos glóbulos vermelhos, os quais perdem a sua forma arredondada e elástica, e adquirem o aspecto de uma foice (devido a isso é denominada falciforme) e endurecem, o que ocasiona uma certa dificuldade na passagem de sangue pelos vasos de calibre pequeno, conseqüentemente a oxigenação dos tecidos (SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE, 2016).

Figura SEQ Figura * ARABIC 1- Hemácia com a morfologia alterada por decorrência da anemia falciforme.



Fonte: SANTOS, 2021.

A anemia falciforme é uma doença que se manifesta de modo diferente em cada pessoa, sendo seus sintomas de grau leve ou grave. Em alguns casos o paciente pode desenvolver mais de um sintoma por vez. Seu início está na maioria das vezes ligado ao

desenvolvimento da segunda metade do primeiro ano de idade da criança. O quadro 1 abaixo traz alguns sintomas (SILVA, 2019).

Quadro 1 – Sintomas da Anemia Falciforme.

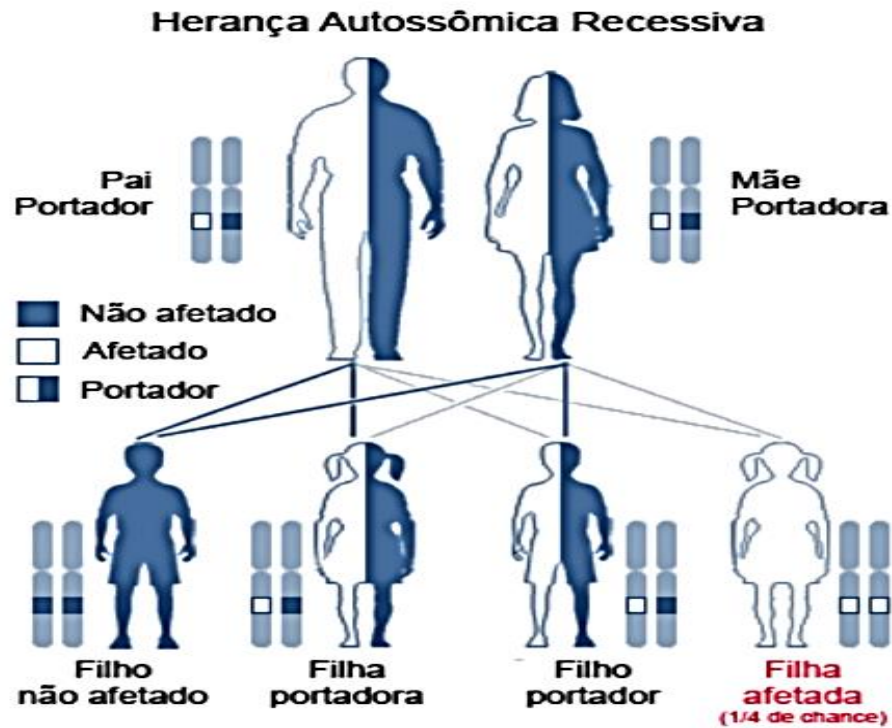
Crise de dor	Este é o sintoma mais comum da doença falciforme causada pelo bloqueio da célula falciforme dos pequenos vasos sanguíneos. A dor é mais comum nos ossos e articulações, mas pode atingir qualquer parte do corpo. A duração dessas crises é incerta e podem ocorrer várias vezes ao ano. Geralmente estão relacionados a clima frio, infecção, menstruação, problemas emocionais, gravidez ou desidratação;
Síndrome mão-pé	Os principais sintomas são crise de dor nos pequenos vasos sanguíneos das mãos e dos pés, que originam inchaços, dor e vermelhidão nestas áreas. Tal síndrome atinge principalmente crianças.
Infecções	Pacientes com doença falciforme são mais suscetíveis à infecção, especialmente crianças que podem ter mais pneumonia e meningite. É por isso que eles devem tomar as vacinas especiais no intuito de prevenir essas complicações. Aos primeiros sinais de febre, você deve ir ao hospital onde a doença é monitorada. Claro, isso tornará a infecção mais fácil de controlar.
Úlcera (ferida) de Perna	A partir da adolescência, ocorre com mais frequência perto do tornozelo. Se a úlcera não for bem tratada no início, pode levar vários anos para cicatrizar completamente. Para preveni-la, é necessário que os pacientes façam uso de meias grossas e sapatos;
Sequestro do Sangue no Baço	Sendo o órgão que filtra o sangue, o baço em crianças com anemia falciforme pode expandir-se rapidamente ao isolar todo o sangue, o que pode levar rapidamente à morte devido à falta de sangue em outros órgãos, como o cérebro e o coração. Esta é uma complicação com risco de vida e requer tratamento urgente.

Fonte: Ministério da Saúde (BRASIL, 2015). Adaptado pela autora.

A Figura 2 representa o modo de herança autossômica recessiva do gene responsável pela síntese da hemoglobina S. Os portadores podem ser heterozigotos e ter um único gene afetado (denominado traço falciforme), ou podem ser homozigotos, ter dois genes afetados que é a forma mais grave de doença, geralmente herdada pelo pai, causada por genes anormais e genes anormais herdados da mãe. Como casal com características falciformes, têm 25% de chance de ter um filho doente a cada gravidez, ou seja, SS

homozigoto, com anemia falciforme, não sendo dominante em nenhum sexo (RAUBER, 2014).

Figura 2. O padrão de Herança da AF e traço falciforme



Fonte: GOOGLE, 2021.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DOENÇA

O diagnóstico de anemia falciforme pode começar com um gráfico de glóbulos vermelhos (eritograma) mostrando anemia grave, acompanhado por um exame morfológico eritrocitária da proporção sanguínea corada, que geralmente aponta para células afoiçadas (BINDEWALD, 2016).

O diagnóstico laboratorial é realizado por meio da eletroforese de hemoglobina. E como uma forma complementar pode ser feito o hemograma visando a confirmação do baixo nível de hemoglobina, prova de Falcização e Curva de Fragilidade. Deve-se realizar a eletroforese das amostras do sangue do cordão umbilical em todos os recém-nascidos, objetivando efetuar a triagem para a doença falciforme em todos os recém-nascidos sob risco (DUPSKI, 2017).

A avaliação dos pacientes pelo método da imagem está relacionado, especialmente, ao processo de diagnóstico e de acompanhamento das complicações que podem ocorrer ao decorrer ao longo da vida, sobretudo as que são de natureza vaso oclusiva (YANAGUIZAWA, 2008).

O teste de Falcização envolve a colocação do eritrócito a serem estudados sob baixa tensão de oxigênio; os eritrócitos contendo Hb S têm forma de foice ou meia-lua. O metabissulfito de sódio reduz a tensão do oxigênio. Portanto, quando sua solução é adicionada ao sangue total e a mistura é selada entre a lâmina e a lamínula, os eritrócitos contendo Hb S são deformados. O teste de solubilidade é baseado na insolubilidade da Hb S no estado reduzido (WOITOWICZ, 2010).

Os testes de falcização e os testes de solubilidade não são específicos para os recém-nascidos, pois podem causar altos níveis de hemoglobina fetal e baixos níveis de hemoglobina S, neste caso, levando a resultados falsos negativos. Outros testes, como hemogramas, reticulócitos e estudos familiares (estudos de sangue dos pais) podem ser usados para diferenciar o diagnóstico (DUPSKI, 2017).

201

O teste de afoçamento positivo (utilizando como agente redutor o metabissulfito de sódio) ou o teste de solubilidade indicam a presença de hemoglobina S, mas não fazem distinção entre anemia falciforme e o traço falciforme (MESIANO, 2001).

A cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), estabelecida pelo sistema Variant automático (Bio-Rad), pode detectar anormalidades de hemoglobina com rapidez e precisão. A análise de hemoglobina por HPLC tem a vantagem de quantificar Hb F e Hb A₂. Juntamente com a hemoglobina variante, o sistema é altamente reproduzível tornando-o uma técnica excelente para analisar a hemoglobina variante e hemoglobinopatia e talassemia (PIMENTEL, 2010).

A análise de hemoglobina é um importante método diagnóstico para estudar anemia hemolítica e talassemia, por meio de eletroforese de pH alcalino normal e HPLC, modo normal (Hb AA) e patologia, como a persistência hereditária de Hb fetal, b-talassemia, a-talassemia e outras diversas entidades clínicas. A metodologia de eletroforese de Hb em pH ácido é utilizada para efetuar a confirmação ou diferenciação de algumas

frações de hemoglobinas que são encontradas em eletroforese de pH alcalino (DUPSKI, 2017).

A focagem isoelétrica é um método com resolução superior à eletroforese de hemoglobina (Hb) em acetato de celulose. Embora seja um método mais arriscado e demorado, também foi desenvolvido para hemoglobinopatia. Triagem e diagnóstico. O método envolve o uso de um portador com um gradiente de potencial de hidrogênio pré-preparado (ph), e a mobilidade da fração de hemoglobina é baseada em seu ponto isoelétrico, de forma que pontos isoelétricos que diferem por 0,001 unidades de pH podem ser separados. Portanto, em um pH de 6 a 8, as hemoglobinopatias podem ser mais bem diferenciadas. Para um diagnóstico laboratorial completo, é importante fazer hemogramas e estudo familiar (BRASIL, 2002).

FATORES QUE MODULAM A GRAVIDADE DA ANEMIA FALCIFORME

No que se refere aos fatores que modulam a gravidade da anemia falciforme pode-se citar os níveis de Hb F, o genótipo e o haplótipo da doença. No primeiro fator tem-se um aumento da Hb F, elemento que desempenha um papel muito importante na regulação do quadro da doença falciforme, pois o efeito inibitório da Hb F na formação das células falciformes reduz a gravidade das manifestações clínicas. Os níveis de Hb F em adultos são determinados por genes; a presença de alelos que causam um ligeiro aumento da Hb F é comum e nada tem a ver com manifestações clínicas, mas quando presentes em pacientes com doença falciforme, eles causam um aumento da Hb F a níveis mais altos do que o normal na doença (TEIXEIRA, 2014).

Já no segundo fator pode-se encontrar algumas características genéticas que são muito importantes na gravidade clínica da doença, pois determinam a concentração intracelular de HbS. A alta concentração de Hb S é essencial para o rápido início e difusão da polimerização da Hb S, fazendo com que fenômenos falciformes e celulares causem danos aos tecidos. Portanto, o genótipo que produz menor concentração de Hb S ou alta concentração de Hb F (hemoglobina que não interage com moléculas de Hb S) dificulta a polimerização e a falcização, reduzindo a gravidade e a intensidade das manifestações clínicas (FREIRE, 2011).

Por estas razões, a condição clínica é mais grave na anemia falciforme (genótipo Hb SS) e na doença falciforme associada a β -talassêmica (genótipo HbS β) sem os níveis de Hb F elevados. Já os casos em que a elevação da Hb F e os pacientes com o genótipo HbS β + é mais suave. Nestes últimos pacientes será produzida a Hb A. Embora sua produção seja inferior à da Hb S, é suficiente para inibir a formação do polímero. A hemoglobinopatia SC (Hb SC) está na posição intermediária, pois a hemoglobina C (Hb C) pode participar parcialmente na formação do polímero Hb S (FERRAZ, 2011).

Por sua vez, o haplótipo da anemia falciforme está relacionado ao nível de concentração de hemoglobina fetal, que têm síntese variável e, portanto, afeta o quadro clínico, a gravidade e a evolução patológica do paciente com doença falciforme. Estudos mostraram que as mulheres têm níveis de HbF mais altos do que os homens. Ao comparar as características hematológicas com os haplótipos, o HbF é o único indicador que mostra diferença significativa, pois os níveis de hematócrito (mesmo que mudem ligeiramente) não estão associados aos haplótipos, pois haplótipos O volume esférico não tem efeito sobre as hemácias (DORNELES, 2017).

203

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E SEUS TRATAMENTOS

Dentro do contexto de manifestações clínicas, é possível encontrar a falcização que afeta o fluxo sanguíneo e aumenta sua viscosidade. Neste tipo de manifestação os glóbulos vermelhos da célula falciforme têm a capacidade de aderir ao endotélio vascular devido às alterações celulares e ao aumento dos níveis de fibrinogênio, o que é uma resposta natural à infecção (SILVA, 2020).

Devido a um grande número de alterações de hemácias, a luz dos capilares será reduzida, levando à estase, que pode ser agravada com a diminuição da temperatura ambiente, que levará à hipóxia no tecido, e irá absorver mais hemoglobina S moléculas em processo de desoxigenação, que deterioram as condições de circulação, destroem tecidos, causam formação de fibrose e infarto com necrose, principalmente na placenta, o baço e, medula óssea. Esses eventos podem levar a danos tissulares agudos, acompanhados de dor e crises crônicas (SOUZA, 2016).

A lesão tecidual é causada principalmente por hipóxia, que é atribuída ao acúmulo de eritrócitos falcilizados que bloqueiam os vasos sanguíneos. Os órgãos de maior risco são os com sinus, veias, órgãos com circulação sanguínea lenta, baixa tensão de oxigênio e pH (por exemplo: rins, fígado e medula óssea) ou órgãos com suprimento de sangue arterial limitado, como olhos e cabeça do fêmur (SOUZA, 2016).

Os sintomas são variados e dependem da idade do paciente. A febre é um sinal comum que ocorre em 80% dos casos, seguida por tosse, falta de ar, dor no peito e dispnéia. Os sintomas mais comuns em crianças são febre e tosse, dor no peito em adultos, dificuldade em respirar e hemólise (BRUNETTA, 2010).

Pacientes com célula falciforme podem apresentar uma variedade de manifestações clínicas, como anemia, úlceras de perna, infecção, inflamação, crise vascular oclusiva, febre, crise de dor, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, acidente vascular cerebral, crise aplástica, alterações hepáticas secundárias ao processo de Falcilização, complicações pulmonares, hipertensão pulmonar, complicações cardíacas e priapismo (NETO, 2017).

204

Os efeitos do dano tecidual agudo ou crônico podem levar à falência de órgãos, especialmente em pacientes idosos. Além disso, eles podem sofrer de hipertrofia cardíaca, hematúria, úlceras de membros inferiores, osteoporose vertebral, manifestações neurológicas e fertilidade relativamente reduzida (SILVA, 2020).

Neste sentido, não há uma cura para a anemia falciforme. No entanto, seu tratamento pode ser baseado em medidas preventivas da situação do paciente, respeitando as peculiaridades de cada situação. Dentre essas medidas, podemos destacar a boa nutrição, hidratação, prevenção de infecções, tratamento transfusional e analgesia. A prevenção das complicações da doença falciforme se dá pelo diagnóstico precoce por meio do “teste do pezinho”, vacinas no calendário e outras medidas, como o tratamento preventivo com penicilina (MAIA, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por ser uma doença genética que afeta a vida dos portadores em proporções variáveis, pessoas com anemia falciforme precisam do apoio de seus familiares,

comunidades e principalmente de profissionais de saúde para se disciplinar e levarem uma vida mais confortável. Essa doença produz uma série de manifestações quando os glóbulos vermelhos normais são convertidos em células falciformes, mas as principais manifestações são a crise de oclusão vascular e a crise de dor.

Em alguns casos, os pacientes podem ter múltiplas manifestações durante o mesmo período, como febre, dor e anemia devido ao isolamento esplênico, sabendo que são 176 e que todos esses sintomas são manifestações clínicas que podem aparecer isoladamente. O diagnóstico precoce pode gerar uma melhora na qualidade de vida e uma perspectiva mais ampla, pois os pacientes receberam cuidados e tratamento desde o início.

Recomenda-se que o paciente se hidrate, e se alimente seguindo uma dieta bastante rica em ácido fólico e zinco. O imunizante com vacinas e a penicilina é imprescindível durante o tratamento profilático da anemia falciforme. Sendo válido ressaltar que cada manifestação clínica tem uma forma de tratamento específica, a qual deve ser orientada pelo profissional da saúde selecionar a mais adequada para cada um dos casos e também para cada momento. Visando suprir a necessidade desse paciente.

205

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELISÁRIO, A. R. **Genótipos da talassemia alfa e haplótipos do agrupamento de genes da globina beta como moduladores da gravidade na doença falciforme em crianças do programa estadual de triagem neonatal de minas gerais matriculadas no hemocentro de belo horizonte da fundação hemominas.** UFMG, 2010. Disponível em: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Dissertacao_AndreBelisario.pdf > Acesso em: 23 Abr. 2021.

BINDEWALD, R. C. M. S. **Exames laboratoriais na anemia falciforme: um estudo de caso.** 2016. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Artigos_cientificos/1%20o-%20exames%20laboratoriais%20na%20anemia%20falciforme.pdf > Acesso em: 26 Abr. 2021.

BRASIL, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes.** Brasília, 2002. Disponível em: <<http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf> > Acesso em: 26 Abr. 2021.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Anemia Falciforme**. 2015. Disponível em:< <https://bvsmms.saude.gov.br/dicas-em-saude/437-anemia-falciforme> > Acesso em: 23 Abr. 2021.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Disponibilização de Fenoximetilpenicilina 80.000UI/ml, solução oral, para crianças com Doença Falciforme**. Nota técnica conjunta nº 001/2016. Disponível em:< <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/09/NT-Disponibilizacao-FenoximetilpenicilinaPotassica-para-criancas-com-DoencaFalciforme.pdf>> Acesso em: 21 Abr. 2021.

BRUNETTA, D. M. et. al. **Manejo das complicações agudas da doença falciforme**. Medicina (Ribeirão Preto) 2010. Disponível em:< <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/180/181> > Acesso em: 26 Abr. 2021.

DORNELES, T. M. **Haplótipos do genes BS-Globina da anemia falciforme no Brasil**. 2017. Disponível em:< <http://conic-semesp.org.br/anais/files/2016/trabalho-1000022631.pdf> > Acesso em: 26 Abr. 2021.

DUPSKI, D. S. **Anemia Falciforme: Diagnóstico e Tratamento**. 2017. Disponível em:< <http://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/1239/1/DUPSKI%2C%20D.%20C.%20%20ANEMIA%20FALCIFORME%20DIAGN%3%093STICO%20E%20TRATAMENT> O.pdf > Acesso em: 26 Abr. 2021.

206

FERRAZ, S. T. **Acompanhamento clínico de crianças portadoras de anemia falciforme em serviços de atenção primária em saúde**. 2010. Disponível em: < <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/83> > Acesso em: 26 Abr. 2021.

FREIRE, S. R. F. **Anemia falciforme: aspectos gerais**. 2011. Disponível em:< <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/39172/R%20-%20E%20-%20SILMARA%20REGINA%20FURTADO%20FREIRE.pdf?sequence=2&isAllowed=y> > Acesso em: 26 Abr. 2021.

JULIÃO, A. **Doenças falciformes ainda demandam atenção**. 2019. Disponível em:< [MAIA, A. O.; GOMES, K. K. A.; SILVA, I. R. L.; ALMEIDA, M. M. C. **A importância do diagnóstico precoce da anemia falciforme**. 2017. Disponível em:<](https://www.unicamp.br/unicamp/ju/noticias/2019/04/23/doencas-falciformes-ainda-demandam-atencao#:~:text=No%20Norte%20e%20Nordeste%2C%20a,ascend%3%AAncia%20african a%2C%20comuns%20nessas%20regi%3%B5es.> https://www.unicamp.br/unicamp/ju/noticias/2019/04/23/doencas-falciformes-ainda-demandam-atencao#:~:text=No%20Norte%20e%20Nordeste%2C%20a,ascend%3%AAncia%20african a%2C%20comuns%20nessas%20regi%3%B5es.> Acesso em: 21 de Abr. 2021.</p></div><div data-bbox=)

<http://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-1dbc842be03eb32c949a29ba3cf557e2.pdf> >
Acesso em: 26 Abr. 2021.

MANFREDINI, V. et. al. **A fisiopatologia da anemia falciforme**. V. 19, n°1/2, 2007. Disponível em:< <https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/10/infao3.pdf> >
Acesso em: 23 Abr. 2021.

MARCONATO, M. **Anemia falciforme e seu diagnóstico laboratorial**. São José do Rio Preto – SP. 2016. Disponível em:
<http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/anemia_falciforme/1.pdf> Acesso em: 23 Mai. 2021.

MARTINS, P. I. L. **Principais complicações clínicas em pacientes com Anemia Falciforme**. Recife: Ed. Do Autor, 2015. Disponível em:<
<https://www.cceursos.com.br/img/resumos/principais-complica--es-cl-nicas-em-pacientes-com-anemia-falciforme.pdf> > Acesso em: 22 Abr. 2021.

MESIANO, C. A. M. **Anemia Falciforme fundamentos teóricos e práticos**. 2001. Disponível em:< <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/8651/1/9660708.pdf> >
Acesso em: 26 Abr. 2021.

207

NETO, R. S. **Anemia falciforme**. 2017. Disponível em:<
https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/anemia_falciforme/16.pdf > Acesso em: 26 Abr. 2021.

PENNA, K. G. B. D. **Detecção e caracterização molecular de talassemia alfa**. Goiânia , 2009. Disponível em:
<<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tde/1013/1/tese%20final%20Karlla.pdf> >
Acesso em: 23 Mai. 2021.

PIMENTEL, F. S. **Identificação de hemoglobinas com corrida eletroforética semelhante à da hemoglobina S no programa estadual de triagem neonatal de Minas Gerais (PETN-MG)**. UFMG, 2010. Disponível em:< https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Dissertacao_FernandaPimentel.pdf > Acesso em: 26 Abr. 2021.

QUIARATI, J. B.; JÚNIOR, G. Z. **Prevalência de portadores de hemoglobina S em população afrodescendente em Maringá-PR**. Revista UNINGÁ, Vol. 45, pp. 22-26 (Jul-Set 2015).

RAUBER, J. S. S. **Anemia Falciforme: A Doença Hereditária de Maior Prevalência no Brasil.** 2014. Disponível em:<
<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/46730/R%20-%20E%20-%20JANETE%20DA%20SILVA%20SOUZA%20RAUBER.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
> Acesso em: 25 Abr. 2021.

SANTOS, V. **Anemia Falciforme.** Biologia Net, 2021. Disponível em:<
<https://www.biologianet.com/doencas/anemia-falciforme.htm> > Acesso em: 25 Abr. 2021.

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE, **Salvador é a capital com maior incidência de portadores de anemia falciforme no país.** 2016. Disponível em:<
<http://www.saude.salvador.ba.gov.br/salvador-e-a-capital-com-maior-incidencia-de-portadores-de-anemia-falciforme-no-pais/#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20E2%80%93%20A%20anemia%20falciforme,e%20a%20oxigena%C3%A7%C3%A3o%20dos%20tecidos.> > Acesso em: 25 Abr. 2021.

SILVA, A. V. **Anemia Falciforme.** 2019. Disponível em:<
https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/anemia_falciforme/44.pdf > Acesso em: 25 Abr. 2021.

SILVA, C. L. F.; SILVA, C. V.; XAVIER, W. R.; BORGES, A. F. **Anemia falciforme e novo alvo terapêutico.** 2020. Disponível em:< 208
https://facunicamps.edu.br/repositorio/242_ANEMIA%20FALCIFORME%20E%20NOVO%20ALVO%20TERAP%C3%80UTICO.pdf > Acesso em: 26 Abr. 2021.

SILVA, W. C. et. al. **Acesso a hidroxiuréia por doentes falciformes no estado do Piauí: Sub-notificação ou necessidade de educação continuada?** Boletim Informativo Geum, v. 5, p. 58-62 jul./set, 2014. Disponível em:<
<https://www.ojs.ufpi.br/index.php/geum/article/view/1807/2195> > Acesso em: 22 Abr. 2021.

SOUZA, E. C. **Anemia falciforme: diagnóstico e tratamento com hidroxiureia.** 42p. 2019. Disponível em:<
<http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/download/60/56> > Acesso em: 21 Abr. 2021.

SOUZA, J. M.; ROSA, P. E. L.; SOUZA, R. L.; CASTRO, G. F. P. **Fisiopatologia da anemia falciforme.** 2016. Disponível em:<
<http://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/2479/1/TCC%20EDELSON%20COSTA%20DE%20SOUZA.pdf> > Acesso em: 21 Abr. 2021.

TEIXEIRA, P. M. S. **Hemoglobinopatias: clínica, diagnóstico e terapêutica.** 2014. Disponível em:< <https://core.ac.uk/download/pdf/43574814.pdf> > Acesso em: 26 Abr. 2021.

WOITOWICZ, E. J.; HENNEBERG, R.; SILVA, P. H.; NASCIMENTO, A. J. **Traço Falciforme: estudo comparativo de técnicas laboratoriais utilizadas para a triagem da doença.** Visão acadêmica, Curitiba, v.II, n°2 Jul. – Dez/2010. Disponível em:< <https://revistas.ufpr.br/academica/article/download/21371/14091> > Acesso em: 26 Abr. 2021.

YANAGUIZAWA, M. et. al. **Diagnóstico por imagem na avaliação da anemia falciforme.** Ver. Bras. Reumatol. Vol. 48 n°2, São Paulo, Mar./Abr. 2008. Disponível em:< https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So482-50042008000200007 > Acesso em: 26 Abr. 2021.