

CENTRO DE ENSINO SUPERIOR DE JUIZ DE FORA

POLLYANNA DE FARIA OLIVEIRA

CONHECENDO A ANEMIA FALCIFORME

Juiz de Fora

2018

CONHECENDO A ANEMIA FALCIFORME

Pollyanna de Faria Oliveira¹

Nathália Barbosa do Espírito Santo Mendes²

RESUMO

A anemia falciforme (AF) é uma doença que se caracteriza por uma alteração no grupo de genes que determinam a produção da molécula de hemoglobina, resultando em alterações morfológicas dos eritrócitos. Assim, o objetivo deste estudo, foi abordar os aspectos gerais da doença, bem como seu histórico, diagnóstico e tratamento. Para tal, foi feito um levantamento bibliográfico de dados científicos, pesquisados em bases eletrônicas, sendo selecionados trabalhos do período de 1910 a 2018. O primeiro relato da doença foi em 1910 em um jovem negro. E em 1947, constatou-se o fator hereditariedade da doença. Os principais sintomas são anemia hemolítica, icterícia, crises algicas e o diagnóstico se dá através do teste do pezinho, utilizando-se a técnica de eletroforese de hemoglobina. O tratamento pode ser feito por transfusões, hidroxiuréia e, mais recentemente, tem sido utilizado o transplante e, a terapia gênica, encontra-se em fases de estudo. Devido à gravidade da AF, faz-se necessário o uso de métodos diagnósticos precoces, a fim de permitir um tratamento adequado e eficaz, promovendo uma melhor qualidade de vida ao paciente.

Palavras-chave: Eritrócitos. Hemoglobinopatias. Mutação. Diagnóstico. Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias são desordens causadas por mutações no conjunto de genes que codificam a molécula de hemoglobina (MADIGAN; MALIK, 2006). Tais mutações tiveram origem na África e chegaram à América devido ao tráfico de negros que ocorreu no período colonial (BRASIL, 2015). Por esse motivo, essas alterações genéticas eram predominantemente presentes na população negra, o que não ocorre na atualidade devido à miscigenação (CARVALHO et al., 2014).

A causa desses transtornos hereditários se deve a uma mutação no gene produtor da hemoglobina A (HbA), que resulta na origem de outra hemoglobina

¹ Graduanda do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas do Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora – CES/JF. E-mail: suki.info@gmail.com

² Orientadora Mestre Professora do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas do Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora – CES/JF. E-mail: nathaliamentes@pucminas.cesjf.br

modificada, a hemoglobina S (HbS) (BRASIL, 2015). Além desta, existem outras mutações que resultam nas hemoglobinas C, D, E, dentre outras (SOARES et al., 2017). Tais hemoglobinas, em dupla com a HbS, determinam as doenças falciformes ou hemoglobinopatias (BRASIL, 2015).

Dentre essas doenças, a que possui maior sintomatologia é a Anemia Falciforme (AF), que se classifica como uma herança autossômica recessiva e é determinada pela homozigose da hemoglobina S (HbSS) (MARTINEZ BECKERAT, 2017).

As principais manifestações clínicas da doença envolvem anemia grave, crises álgicas (dor), infecções recorrentes, icterícia, dentre outros (LICHTIN, 2018).

Estima-se que a AF acometa, aproximadamente, 1 a cada 1000 recém-nascidos vivos no Brasil e que haja por volta de 312.000 crianças portadoras da doença no mundo (MINISTÉRIO DA SAÚDE; PIEL et al., 2013).

Apesar de existirem diversos programas elaborados pelo governo, como o PNTN, a divulgação de orientações e manuais a respeito da anemia falciforme, a doença ainda é bastante desconhecida pela população. Logo, este trabalho tem como objetivo abordar os aspectos gerais da doença, seu histórico, diagnóstico e tratamento.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho de revisão, foi realizado o levantamento bibliográfico de dados científico-literários durante o período de agosto a novembro de 2018. As pesquisas foram feitas através de bases eletrônicas como SciELO (Scientific Electronic Library Online), portal CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), Ministério da Saúde, PubMed, dentre outros. Os artigos lidos e compilados são do período de 1910 a 2018.

As palavras-chave empregadas nas buscas foram: anemia falciforme, doença falciforme, hemoglobinopatias e tratamento, publicadas em inglês e português; em formato de artigos, teses, dissertações e manuais. Dos materiais encontrados, foram utilizados aqueles que possuíam o conteúdo teórico de melhor aproveitamento na discussão do tema.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ORIGEM

No ano de 1835, o médico José Martins da Cruz Jobim colocou em evidência a relação de proteção contra a malária, que havia entre escravos vindos da África para o Brasil (BRASIL, 2015).

Já em 1910, o médico James Bryan Herrick fez o primeiro relato científico sobre a doença falciforme. O artigo intitulado "*Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia*" apresentou evidências de presença de eritrócitos em formato de foice em um jovem negro, que se apresentava icterício, com dores articulares e uma anemia severa (HERRICK, 1910).

Em 1917, Vitor Emmel descreveu o fenômeno da falcização *in vitro*, que sugeria ser um evento genético que se manifestava em condições de hipóxia (DESAI; DHANANI, 2004). O processo de falcização foi realizado com amostras de sangue dispostas entre lâmina e lamínula, evidenciando a característica peculiar da doença e sugerindo a sua relação com a baixa tensão de oxigênio, originando assim o termo anemia falciforme, usado por Mason, pela primeira vez, em 1922 (WATANABE, 2007).

José Accioly, em 1947, constatou a hereditariedade da doença, caracterizando-a como uma herança autossômica dominante, sendo esta a causa da falcização eritrocitária, ou seja, os eritrócitos adquirirem o formato de foice (MORAES; GALIOTI, 2010).

Em 1949, Beet e Neel definiram que a manifestação da doença se dá por homozigose, comprovando a recessividade da mesma, sendo o indivíduo heterozigoto, um portador assintomático. Ainda neste ano, Linus Pauling demonstrou, por eletroforese, a diferença entre a hemoglobina normal (Hb A) e a hemoglobina de pacientes falciformes (Hb S). E a mesclagem de hemoglobinas em pacientes portadores do traço (BATISTA, 2008).

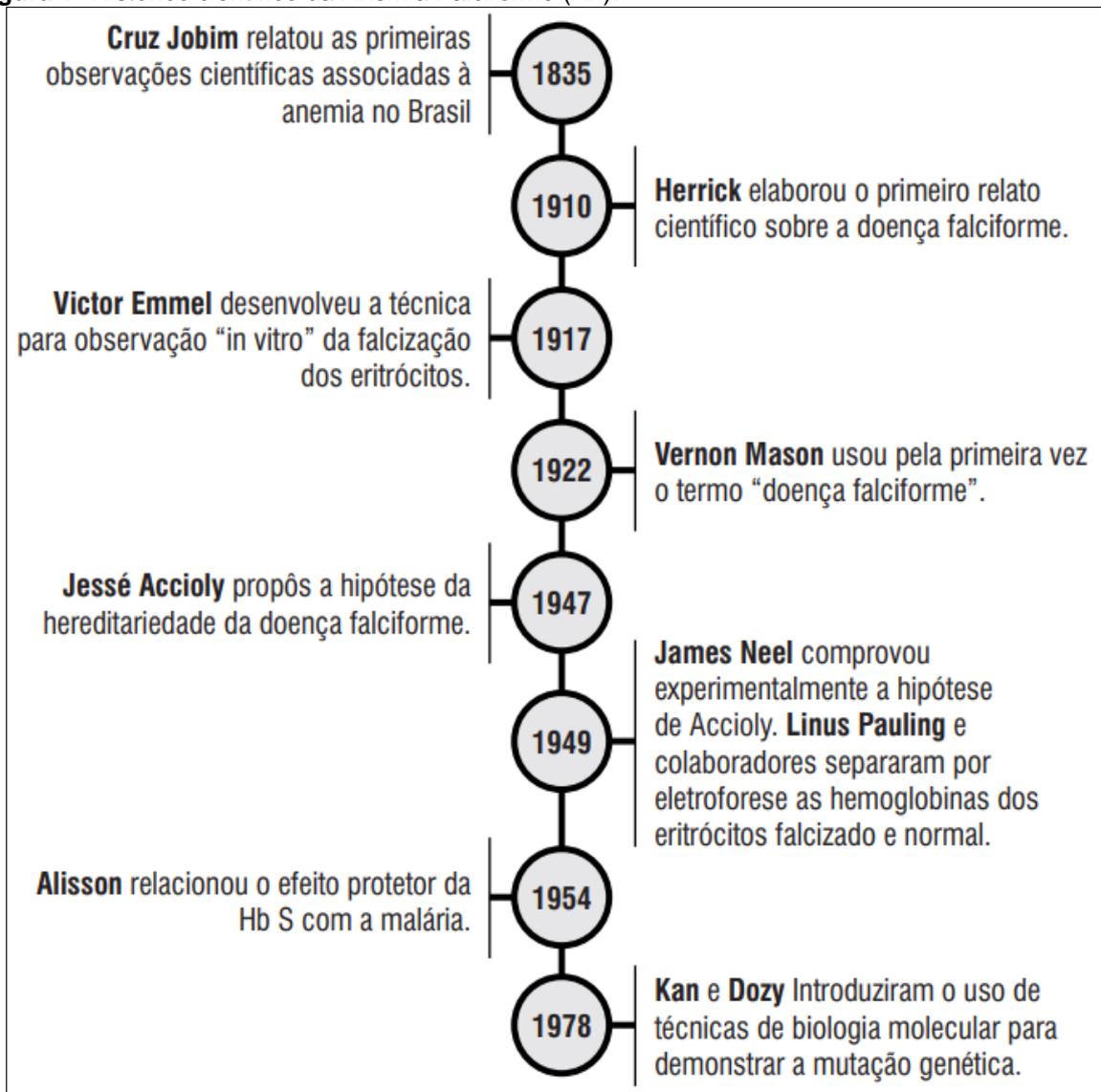
Anthony Clifford Allison, em 1954, corroborou as observações realizadas por Cruz Jobim, que faziam referência ao efeito protetor da hemoglobina S em relação à malária (ALLISON, 1954).

Através de técnicas moleculares, Kan e Dozy (1978), chegaram a conclusão de que havia uma diferença sequencial das bases nitrogenadas ao longo do grupo de genes que determinam a globina beta, a depender da origem geográfica da HbS.

Segundo com Moraes e Galioti (2010), a anemia falciforme é um tema inesgotável e os estudos a seu respeito crescem consideravelmente. No entanto, a escassez de registros a respeito do tráfico de escravos, dificulta uma melhor abordagem genética e sua contextualização histórica.

A figura 1 ilustra os primeiros registros científicos da doença.

Figura 1 –Histórico científico da Anemia Falciforme (AF).



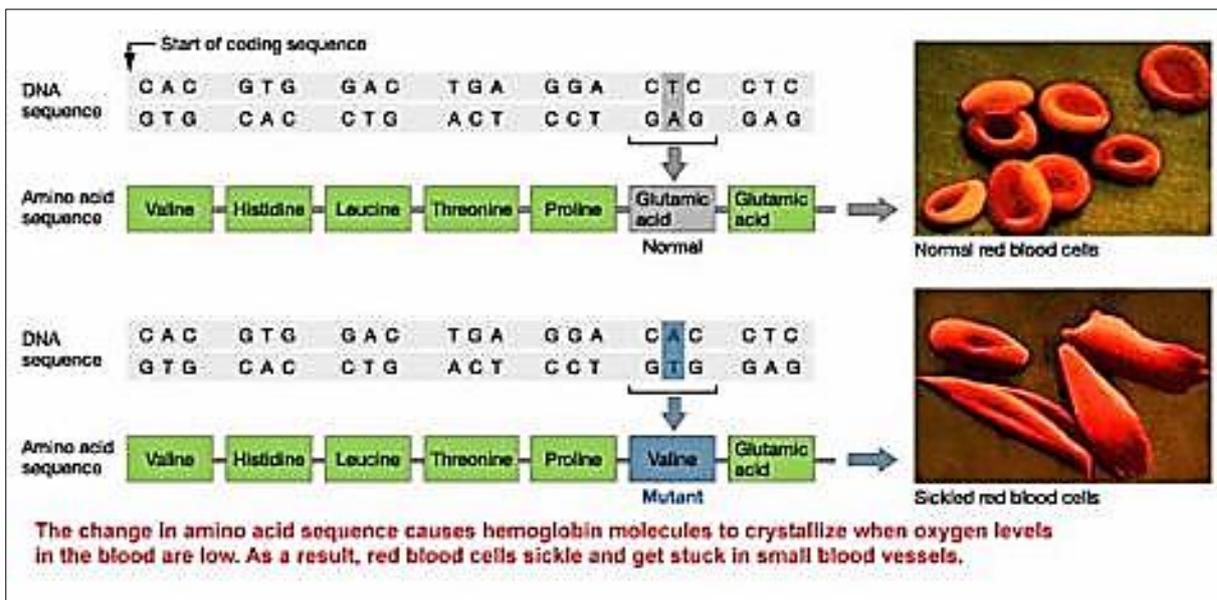
Fonte: Ministério da Saúde, 2015

3.2 ETIOPATOGENIA

A hemoglobina humana (Hb) é a proteína encontrada nas células vermelhas do sangue, tendo como principal função, o transporte de oxigênio (O₂) na circulação sanguínea. Ela é composta por quatro cadeias de aminoácidos denominadas globinas, devido à sua forma globular. Estas subunidades originam uma estrutura globular tetramérica com duas cadeias do tipo alfa globina e duas do tipo beta globina. Além disso, cada subunidade é composta por uma fração proteica, que são as globinas, e uma não-proteica, que é o grupo heme, onde o átomo de Ferro se liga (DACIE et al., 1984; 1987 apud GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003).

O grupo heme se liga às cadeias globínicas em sítios específicos, de forma que facilite o processo de oxigenação. Na AF, há uma mutação no gene estrutural que é responsável por codificar a cadeia beta da hemoglobina (Figura 2).

Figura 2 - Mutação responsável pela falcização eritrocitária



Fonte: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAABvSQAK/tese-ufrgs-inicio?part=2>

Esta mutação se dá pela troca da base nitrogenada adenina (A) pela base nitrogenada timina (T), no sexto códon do gene da beta globina, resultando na hemoglobina S (HbS), que confere às hemácias, uma rigidez característica e o formato de foice (que deriva de *sickle*), por isso o nome falciforme (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003). Em homozigose, (HbSS), ocorre a expressão da doença. A

hemoglobina A é considerada a forma normal (HbA) e, em homozigose, não há nenhum tipo de alteração fenotípica, sendo o indivíduo portador dos genes, normal. Em heterozigose, (HbAS), diz-se que o indivíduo é portador do traço falcêmico (BRASIL, 2015).

O afoiçamento do eritrócito (Figura 3) é o fator determinante no processo fisiopatológico da doença, pois esse formato causa aderência às paredes dos vasos, gerando uma vaso-oclusão e, conseqüentemente, os demais sintomas como síndrome torácica aguda (STA), priapismo, sequestro esplênico, crises álgicas, acidente vascular encefálico (AVE), dentre outros (FELIX, 2010).

Figura 3 - Eritrócito falciforme/normal.



Fonte: Fonte: <https://escolakids.uol.com.br/eritrocitos.htm>

3.3 ASPECTOS CLÍNICOS

3.3.1 Anemia

Segundo Zago e Pinto (2007), a menor sobrevivência dos eritrócitos pode ser considerada a principal causa de anemia, logo, uma anemia hemolítica, tendo como consequência a elevação de reticulócitos, da bilirrubina indireta e hiperplasia eritróide.

Um eritrócito falciforme apresenta uma sobrevivência de 16 a 20 dias, um valor bastante reduzido quando comparado ao de um eritrócito normal, que é de 120 dias (NAOUM, 2004 apud FELIX, 2010).

Sintomas e consequências relacionadas à anemia fazem parte da evolução das doenças falciformes, principalmente dos homocigotos: maturação sexual tardia, sobrecarga e insuficiência cardíacas e contribuição para as úlceras de perna. As crises aplásticas geralmente ocorrem nos primeiros anos de vida e são causadas por infecção por parvovírus, provocando uma parada temporária da eritropoese. Em indivíduos normais não se percebe a aplasia temporária, pois a queda de hemoglobina não é significativa. Contudo, em indivíduos falcêmicos, que já são anêmicos mesmo apresentando hiperplasia eritróide, ocorre um acentuado agravamento na anemia, devido à supressão da produção de eritrócitos (ZAGO; PINTO, 2007).

3.3.2 Crises Álgicas

A dor, também chamada de crise álgica, é a consequência da oclusão dos microvasos que se dá pelo afoçamento dos eritrócitos. Tal sintoma está dentre os mais frequentes da AF, geralmente ocorre após infecções e, também pode acontecer em situações de exposição ao frio e ao estresse físico ou emocional (PLATT et al., 1991).

Em geral, as crises álgicas ocorrem em ossos e articulações de pés, mãos, pernas, braços, tórax e em outras partes do corpo, como o abdome, por exemplo. O sintoma em questão pode comprometer as atividades profissionais, sociais e domésticas do indivíduo falcêmico, o que interfere no aspecto emocional do mesmo, causando sensações de impotência, fragilidade e, até mesmo, medo (BRASIL, 2009a).

3.3.3 Infecções

De acordo com Brasil (2009b), as infecções em pacientes falcêmicos são muito frequentes e, na maioria das vezes, grave, necessitando de uma atenção especial, já que são consideradas uma importante causa de mortalidade, principalmente na infância. Os microrganismos mais comuns que causam infecções são as bactérias encapsuladas, onde o *Streptococcus pneumoniae* é responsável por mais de 70% dos eventos. Outra importante causa de infecção grave, também,

são as salmonelas, que alcançam a corrente sanguínea, através das vaso-oclusões ocorrentes na microcirculação do intestino.

Tais infecções, seguidas de hipóxia, desidratação e acidose, podem acentuar, ou até mesmo, iniciar o processo de afoiçamento das hemácias, aumentando a adesão destas à parede vascular (Di NUZZO; FONSECA, 2004).

Crianças falcêmicas e com idade inferior a 3 anos são particularmente propensas a desenvolver meningites e septicemias (BRASIL, 2009b).

3.3.4 Sequestro esplênico

O sequestro esplênico agudo (SEA) é uma comum complicação em crianças com AF. É caracterizado pela retenção de hemácias no baço, conseqüentemente, causando o aumento do órgão e baixa nos níveis de hemoglobina. Tal sintoma é considerado a segunda causa de morte nos primeiros dez anos de vida, seguido das infecções. (REZENDE et al., 2009).

No que diz respeito ao aspecto clínico, os episódios de SEA são considerados uma emergência médica, pois os pacientes podem apresentar sinais de choque hipovolêmico, evoluindo rapidamente para óbito (BRASIL, 2009b).

3.3.5 Síndrome Torácica Aguda (STA)

A STA é caracterizada por um infiltrado pulmonar novo, acompanhado de dor torácica intensa e aguda, além de tosse e dispneia moderada ou grave . Além disso, tais sintomas podem provocar hipoxemia e hipercapnia, que é o aumento dos níveis de CO² na circulação. A causa da STA se dá por infecção, vaso-occlusão pulmonar, embolia e, o paciente, deve ser hospitalizado a fim de receber cuidados médicos imediatos (BRASIL, 2006, 2015; YOO, 2002).

3.3.6 Priapismo

O priapismo é uma complicação comum em pacientes com anemia falciforme. Caracteriza-se por uma ereção peniana dolorosa e prolongada, sem relação com

estímulos ou atividades sexuais e, se não for tratada de forma rápida e adequada, pode levar o paciente à disfunção erétil (VICARI; FIGUEIREDO, 2007)

3.3.7 Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Considerado uma das complicações de maior gravidade da anemia falciforme, o AVC ocorre em decorrência da falcização nas artérias intracranianas de calibre fino. É caracterizado por déficit neurológico focal, crises convulsivas, afasia e, em alguns casos, cefaléia de início repentino, sendo a hemiplegia a apresentação clínica de maior frequência (BRASIL, 2009b).

3.3.8 Úlceras de perna

As úlceras são feridas de variáveis tamanhos, que podem ocorrer ao redor do tornozelo, na parte lateral da perna e, em algumas vezes, sobre o dorso do pé. São causadas por crônicos episódios de micro-vaso-oclusão ou hipóxia tissular, em associação com algum trauma. São muito dolorosas, difíceis de serem tratadas e apresentam um alto nível de recorrência, podendo demorar meses e, até mesmo anos, para que seja cicatrizada. Devido a isso, muitos indivíduos que apresentam úlceras de perna, são afetados nos aspectos emocional, social e profissional (BRASIL, 2009, 2015).

3.3.9 Osteonecrose

A osteonecrose, ou necrose avascular, ocorre quando a vaso-oclusão acarreta o infarto da superfície articular e epífises de ossos longos. Os pacientes afetados se queixam de dor e movimento limitado na região lesionada, além de dor em repouso, eventualmente (ALMEIDA; ROBERTS, 2005).

Esta complicação geralmente ocorre na epífise femoral, mas também pode ocorrer na epífise umeral e joelho (BRASIL, 2015).

3.4 DIAGNÓSTICO

Em 2001, através da portaria GM 822/2001 do Ministério da Saúde, foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal, a fim de viabilizar o acesso ao teste do pezinho, ampliando a série de doenças congênitas diagnosticáveis através desta técnica, de forma que fosse iniciado o tratamento o mais rápido possível. Dentre essas doenças, foi incluída a AF. Logo, a principal forma de detecção da mesma se dá através do teste do pezinho, e feita precocemente, possibilita uma série de cuidados integrais específicos, que podem evitar agravos decorrentes da AF, já que se trata de uma doença degenerativa (BRASIL, 2009, 2015).

Dentre as principais técnicas utilizadas no diagnóstico, podem ser citadas: teste de DNA (diagnóstico pré-natal), teste de solubilidade, esfregaço periférico e eletroforese de hemoglobina. Tais métodos diagnósticos auxiliam na identificação das células falciformes. A idade do paciente define a melhor técnica a ser utilizada (GIOVELLI et al., 2011; LICHTIN, 2018).

Recentemente foram criados novos métodos, a fim de detectar a doença de forma prática e rápida, facilitando o diagnóstico em locais de difícil acesso aos meios convencionais (BARROS et al., 2017). Tem-se, por exemplo, o teste de rastreamento elaborado por Piety et al. (2016), que analisa os padrões formados por uma gota de sangue em um papel de cromatografia.

3.5 TRATAMENTO

Em anemia falciforme, o tratamento é, fundamentalmente, profilático e sintomático, a fim de melhorar a sobrevida e qualidade de vida dos indivíduos afetados. Assim sendo, o acompanhamento ambulatorial é de extrema importância para o manejo apropriado do paciente, viabilizando a diminuição de sinais e sintomas que afetam os indivíduos falcêmicos, que devem ter sempre prioridade nos serviços de atenção à saúde. O acompanhamento feito em ambulatório prioriza a detecção precoce de alterações, a fim de que o paciente e seus familiares tenham acesso às orientações pertinentes (BRAGA, 2007; DI NUZZO; FONSECA, 2004).

Os métodos terapêuticos das complicações são de suporte, pois não há um fármaco que seja efetivamente antifalciforme. A imunização através das vacinas, a administração de ácido fólico e hidroxiuréia (HU) são condutas indicadas para a

manutenção da saúde. Além disso, a antibioticoterapia no caso de infecções, a hidratação e analgesia em episódios de crises vaso-oclusivas (LICHTIN, 2018).

Dentre os métodos curativos realizados no tratamento da doença, podemos citar o transplante e a terapia gênica. Porém, essa ainda está em fases de estudo e aquele apresenta uma taxa de óbitos de 5 a 10% e, por isso, não tem sido efetivado. (LICHTIN, 2018).

3.5.1 Transfusões

A transfusão de concentrado de hemácias é bastante utilizada em pacientes portadores de AF. É uma conduta comum no tratamento e prevenção de complicações da doença. Por volta de 50% dos pacientes afetados recebem a transfusão em algum momento durante a vida e entre 5% a 10% são inseridos no esquema de transfusão permanente. Esta terapêutica tem como principal finalidade a otimização do transporte de oxigênio e o fluxo sanguíneo na microcirculação, através da elevação dos níveis de hematócrito e redução dos níveis de HbS, evitando, assim, episódios de vaso-oclusão (PINTO et al., 2011; CHOU, 2013).

O tratamento transfusional quase sempre é aconselhado quando os níveis de hemoglobina do paciente se encontram abaixo de 5g/dl e as indicações específicas são feitas no caso de complicações como sequestro esplênico agudo, crises aplásicas, priapismo, AVC, infecção grave, dentre outros (LICHTIN, 2018).

As transfusões, no entanto, apresentam riscos aos receptores, incluindo infecção, reações alérgicas, aloimunização e reações transfusionais hemolíticas tardias (RTHT). Logo é de grande importância que seja feito uma fenotipagem eritrocitária do paciente e do doador, com o objetivo de diminuir a incidência de tais eventos (PINTO et al., 2011; CHOU 2013).

3.5.2 Hidroxiuréia (HU)

Segundo Cançado (2009), a HU foi desenvolvida pela primeira vez em 1869, por Dressler e Stein, na Alemanha e, em 1967, foi autorizada pelo Food and Drug Administration (FDA) norte-americano, para tratar neoplasias.

Somente a partir de 1998, a HU passou a integrar a lista de medicamentos para doentes falciformes e, anos depois, foi reconhecida como medicamento para evitar exacerbações clínicas, melhora na qualidade de vida e aumento da sobrevivência de pacientes afetados (BALLAS et al., 2006; CHARACHE et al., 1995).

A HU atua na elevação da produção de hemoglobina fetal (HbF), o que reduz a falcização eritrocitária em situações de desoxigenação, redução da hemólise, diminuição da aderência dos eritrócitos à parede vascular, melhora do fluxo sanguíneo, devido à redução da viscosidade. Tais fatores são determinantes na atenuação de processos inflamatórios e vaso-oclusivos (FIGUEIREDO, 2007; LANARO et al., 2009).

Segundo Ballas et al. (2006), a HU, além do benefício de ser administrada via oral, é um medicamento seguro, apresentando poucas reações adversas e efeito mielossupressor de fácil detecção e reversão após a descontinuação do uso. Todavia, o autor salienta que os riscos referentes às complicações da doença são mais graves que os efeitos adversos da HU.

3.5.3 Terapia Gênica

Compreende-se por terapia gênica o método de inserir genes terapêuticos em um organismo, a fim de substituir, acrescentar ou manipular genes disfuncionais ou inativos. Esta inserção se dá pela tecnologia do DNA recombinante (LINDEN, 2010).

Recentemente, cientistas da Universidade de Utah e da Califórnia, alcançaram êxito no reparo do gene causador da AF. Os resultados constataram diminuição nos níveis de expressão do gene alterado e aumento da expressão do gene selvagem (GONÇALVES; PAIVA, 2017 apud DeWITT, 2016).

Segundo Tebas et al. (2014), desde que o DNA é conhecido como unidade elementar da herança genética, o objetivo da Medicina tem sido a capacidade de alterar pontualmente o genoma humano. No entanto, de acordo com Lichtin (2018), a terapia gênica é considerada a melhor expectativa de cura, mas ainda se encontra em fases experimentais.

3.5.4 Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

O TCTH é um tratamento curativo que visa o restabelecimento da produção de células hematopoiéticas e recupera a função imune. Porém, ainda não se sabe o momento certo, na evolução da AF, para recorrer a esse tipo de terapêutica, devido à diversidade clínica da doença. Ao submeter o paciente falciforme ao TCTH, devem ser considerados os riscos de morbidade e mortalidade (WALTERS et al., 2005).

Em estudos realizados na Europa e Estados Unidos, morreram de 5% a 10% dos pacientes, por motivos de complicações ligadas ao transplante, sendo uma abordagem interessante realizar este procedimento em pacientes jovens ainda sem complicações (SIMÕES et al., 2010).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se inferir que a AF é uma patologia grave e de incidência elevada, a nível mundial, e que um diagnóstico precoce adequado irá permitir um tratamento eficaz, o que irá promover uma maior qualidade de vida do paciente.

Assim, faz-se importante que profissionais da área de saúde tenham conhecimento mais aprofundado sobre o tema.

KNOWING THE FALCIFORM ANEMIA

ABSTRACT

Sickle cell anemia (SCA) is a disease characterized by a change in the group of genes that determine the production of the hemoglobin molecule, resulting in morphological changes in erythrocytes. Therefore, this study was aimed to approach the general aspects of the disease, as well as its history, diagnosis and treatment. To do so, a bibliographic survey of scientific data was searched, based on electronic databases, and works from the 1910 to 2018 were selected. The first report of the disease was in 1910 in a young black man. And in 1947, the factor heredity of the disease was verified. The main symptoms are hemolytic anemia, jaundice, painful crisis and the diagnosis is made through the Newborn Screening Test, using the technique of electrophoresis of hemoglobin. Treatment can be done by transfusions, hydroxyurea and, most recently, transplantation has been used and gene therapy is in the study phase. Due to the severity of SCA, it is necessary to use early diagnostic methods in order to enable an adequate and effective treatment, promoting a better quality of life for the patient.

Key words: Erythrocytes. Hemoglobinopathies. Mutation. Diagnosis. Treatment.

REFERÊNCIAS

- ALLISON, A. C. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. **British Medical Journal**. 1:4857. 1954. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2093356/>> Acesso em: 01 set. 2018.
- ALMEIDA, A.; ROBERTS, I. Bone involvement in sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, Londres, ed. 129 p.482-490, 2005.
- BALLAS S.K., BARTON F.B., WACLAWIWI M.A. et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia: effect on quality of life. **Health Qual Life Outcomes**. 4: 59. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16942629>>. Acesso em: 30 set 2018.
- BARROS, S. A. F. et al. Anemia falciforme: uma revisão acerca da doença, novos métodos diagnósticos e tratamento. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 9, p. 856-863, 2017. Disponível em: <<https://www.acervosaude.com.br/doc/REAS91.pdf>>. Acesso em: 18 set. 2018.
- BATISTA, T.F. **Con[vivendo] com a anemia falciforme: o olhar da enfermagem para o cotidiano de adolescentes**. 2008. 105 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós Graduação em Enfermagem. Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2008.
- BRAGA, J. A. P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo, v. 29, n.3, p.233-238, mai 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria normativa nº 822/MS, de 6 de junho de 2001. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 7 jun 2001. Seção 1, p. 33.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença Falciforme: conhecer para cuidar**. Brasília, DF, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença falciforme, um problema nosso: como reconhecer e tratar**. Belo Horizonte, MG, 2009a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Eventos Agudos em Doença Falciforme**. Brasília, DF, 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Conduas Básicas na Doença Falciforme**. Belo Horizonte, MG, 2009c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Educação em Saúde: Linha de cuidado em doença falciforme**. Brasília, v. 2, DF, 2009d.

CANÇADO, R D. et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo, v.31, n.5, p. 361-366, out 2009.

CARVALHO, S. C. et al . Em busca da equidade no sistema de saúde brasileiro: o caso da doença falciforme. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 711-718, Jun 2014.

CHARACHE, S. ; TERRIN, M. L.; MOORE, R. D. et al . Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 332, n. 20, mai. 1995.

CHOU, S. T. et al. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. **Blood**, vol.122, n.6, p. 1062-1071, 2013.

DESAI, D.; DHANANI, H. Sickle Cell Disease: History and Origin. **The Internet Journal of Hematology**.v.1 n. 2, 2003.

DI NUZZO, D. V. P; FONSECA S. F. **Anemia falciforme e infecções**. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, 80:347-54, 2004.

FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010 .

FIGUEIREDO, M. S. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, p. 313-315, Set. 2007 .

GALIZA NETO, G. C; PITOMBEIRA, M. S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 51-56, 2003.

GIOVELLI, L. L. et al . Estudo comparativo entre metodologias de triagem para detecção de hemoglobina S em bancos de sangue. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro , v. 47, n. 2, p. 137-140, abr. 2011.

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. M. A. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. **Einstein**, São Paulo, v.15, n.3, p.369-375, 2017.

HERRICK, J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Archives of Internal Medicine**. 5:517, 1910.

KAN, Y. W.; DOZY, A. M. Polymorphism of DNA sequence adjacent to human beta-globin structural gene: relationship to sickle mutation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** vol. 75, 1978.

LANARO, C. et al. Altered levels of cytokines and inflammatory mediators in plasma and leukocytes of sickle cell anemia patients and effects of hydroxyurea therapy. **Journal of Leukocyte Biology**, vol. 85, p. 235-242, 2009.

LICHTIN, A. E. Anemia falciforme. **Manual MSD**. 2018.

LINDEN, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estudos Avançados**, São Paulo, v.24, n.70, p.31-69, 2010.

MADIGAN, C.; MALIK, P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies; Part I: Sickle cell disease. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, 8(9), 1-23, 2006.

MARTÍNEZ BECKERAT, R. La anemia drepanocítica; enfermedad crónica y dolorosa. ¿Como prevenirla? **Rev. Cient. Esc. Univ. Cienc. Salud**. 4(2): 3-4, 2017.

MORAES, K. C. M.; GALIOTI, J.B. A doença falciforme: um estudo genético-populacional a partir de doadores de sangue em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v.32, n.4, p.286-290, 2010.

PIEL, F. B. et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. **The Lancet**, 381: 142–51, jan. 2013.

PIETY, N. Z.; YANG X.; KANTER J. et al. Validation of a Low-Cost Paper-Based Screening Test for Sickle Cell Anemia. **PLOS ONE**, 2016.

PINTO, P. C. A. et al. Fatores de risco para aloimunização em pacientes com anemia falciforme. **Revista da Associação Médica Brasileira**. Rio de Janeiro, v. 57, n. 6, p. 668-673, 2011.

PLATT O. S. et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. **The New England Journal of Medicine**. 325(1):11-16, 1991.

REZENDE, P. V. et al . Sequestro esplênico agudo em coorte de crianças com anemia falciforme. **Jornal de Pediatria. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 85, n. 2, p. 163-169, abr. 2009.

SIMOES, Belinda P. et al . Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, supl. 1, p. 46-53, mai. 2010.

SOARES, L. F. et al. Prevalência de hemoglobinas variantes em comunidades quilombolas no estado do Piauí, Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro , v.22, n. 11, p. 3773-3780, nov. 2017

TEBAS, P. et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. **The New England Journal of Medicine**, 370:901-910, 2014.

VICARI, P.; FIGUEIREDO, M.S. Priapismo na doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São José do Rio Preto, v.29, n.3, p. 275-278, Set. 2007.

WALTERS, M. C. Stem cell therapy for sickle cell disease: transplantation and gene therapy. Hematology. **American Society of Hematology**. Education Program, p. 66-73. 2005.

WATANABE, A.M. **Prevalência da anemia falciforme no estado do Paraná**. 2007. 122 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós Graduação em Medicina Interna. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

BOK YOO, H. H. et al . Síndrome aguda do tórax como primeira manifestação de anemia falciforme em adulto. **J. Pneumologia**, São Paulo , v. 28, n. 4, p. 237-240, jul. 2002

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, p. 207-214, set. 2007.