

## ANEMIA FALCIFORME, UMA DOENÇA CARACTERIZADA PELA ALTERAÇÃO NO FORMATO DAS HEMÁCIAS

Sickle Cell Anemia , a genetic disorder characterized by the change in shape of red blood cells

Ana Carolina Borges Monteiro<sup>1</sup>, Daniel Henrique Dorigatti<sup>1</sup>, Aline Gritti Rodrigues<sup>2</sup>, Joyce Beira Miranda da Silva<sup>3</sup>.

- 1- Autores – Acadêmicos do 8º semestre do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA
- 2- Professora do curso de Biomedicina
- 3- Coordenadora do curso de Biomedicina

### Resumo

Descrita pela primeira vez em 1910 uma anemia genética, responsável pela alteração estrutural da hemoglobina, fazendo com essa passasse de seu formato de disco bicôncavo para o formato de uma foice, foi classificada pela literatura médica com o nome de Falciforme devido a sua característica peculiar. Mesmo após de um século de sua descoberta, essa ainda é alvo de muitas pesquisas, pois ainda hoje acomete vários indivíduos de etnias diferentes em várias partes do mundo. Causadora de vários males como: hipóxia, trombozes, infartos, atrofia, fibrose dos órgãos, hemólise extravascular e intravascular, atinge órgãos fundamentais como o por exemplo: fígado, medula óssea, ocasionando complicações de nível agudo e crônico. Apesar do avanço tecnológico e do precoce diagnóstico, ainda hoje o tratamento é somente preventivo ou paliativo, fazendo basicamente o uso de medicamentos ou transfusões sanguíneas.

**Palavras-chaves:** Anemia falciforme / drepanócitos/ falcização /vaso-oclusão/eletroforese/ imuno-ensaio/ hemograma

### Abstract

First described in 1910 a genetic anemia responsible for the structural alteration of hemoglobin, making it pass from their biconcave disk shape into the shape of a sickle, was classified in the medical literature with the name of sickle cell due to its peculiar characteristic. Even after a century of its discovery, this is still the subject of much research, it still affects several individuals of different ethnic groups in various parts of the world. Causing various ailments such as hypoxia, strokes, heart attacks, atrophy, fibrosis of organs, extravascular hemolysis and intravascular reaches key organs such as eg liver, bone marrow, causing acute and chronic level of complications. Despite technological advances and early detection, even today the only treatment is preventive or palliative, basically making the use of medications or blood transfusions.

**Keywords:** sickle cell anemia / sickling / vaso- occlusion / electrophoresis / immunoassay / blood count

## Introdução

A medula óssea tem como função a produção de células sanguíneas, dentre elas os eritrócitos. Os eritrócitos são células anucleadas com formato de disco bicôncavo, constituídos por uma substância denominada hemoglobina, a qual é responsável pelo transporte de gases através dos tecidos. A hemoglobina é um tetrâmero formado por dois pares de cadeias globínicas sendo cada uma delas ligada a um grupo heme. Por sua vez, o grupo heme é constituído por um anel porfirínico ligado a um átomo de ferro. (SANTOS; CHIN, 2012)

Em indivíduos saudáveis encontram-se três tipos distintos de hemoglobinas, sendo essas diferenciadas a partir de suas cadeias globínicas. A HbA ( hemoglobina A) é formada por duas cadeias alfa e duas cadeias beta ( $\alpha_2\beta_2$ ), representando cerca 96% da hemoglobina total. AHbA<sub>2</sub> (hemoglobina A<sub>2</sub>) representa cerca de 2,5 à 3% da hemoglobina presente no organismo, sendo essa sintetizada logo após o primeiro trimestre após o nascimento. Por sua vez, a HbF ( hemoglobina fetal), é constituída por duas cadeias alfa e duas cadeias gama ( $\alpha_2\gamma_2$ ), apresentando – se em baixas concentrações durante a vida adulta. (DI NUZZO;*et al*,2004; SANTOS; CHIN, 2012)

A anemia falciforme é uma doença hemolítica de caráter autossômico recessivo, presente em indivíduos homozigóticos para HbS ( hemoglobina S). É originada por uma mutação na posição 6 da extremidade N – terminal do cromossomo 11, onde ocorre a substituição de um ácido glutâmico pela valina. A HbS é responsável pela polimerização dos eritrócitos em condições de hipóxia, fazendo com que esses assumam o formato de foice. Esses polímeros podem lesar a estrutura da membrana eritrocítica, causando hemólise. A diminuição do número de eritrócitos pela hemólise associada a alta destruição das hemácias pelo baço, causam o quadro de anemia comum em pacientes falciformes.(BRUNETTA; *et al*,2010; DI NUZZO;*et al*,2004; SANTOS; CHIN, 2012)

Os termos anemia falciforme, ou siclemia ou drepanocitose são empregados para caracterizar os indivíduos homozigóticos ( HbSS). O gene da HbS pode combinar –se com outras hemoglobinopatias, tais como HbC, HbD, beta- talassemias, entre outros. Entretanto há pacientes que manifestam a heterozigose (HbAS), sendo esse considerados portadores de traço falciforme ou traço falcêmico, nesse caso é comum encontrar–se um membro da família com HbS, conforme observa-se na Figura 1. Esses pacientes não apresentam alterações hematológicas, sendo inexistentes os processos vasos–oclusivos em condições fisiológicas normais. (ANVISA, 2002; MANFREDINI;*et al*, 2007)

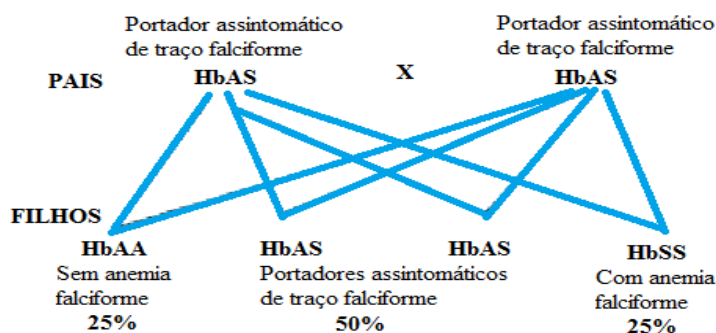


Figura 1 - Caracterização da prevalência de anemia falciforme em indivíduos com 1º grau em parentesco

Essa anemia descrita inicialmente em 1910 por Herrick, atinge as populações do Mediterrâneo, Caribe, África, América central, Arábia e Índia. Sendo cerca de 40% da população da África equatorial acometida pela anemia falciforme. Acredita – se, que essa seja fruto de uma forma de resistência á malária, pois ao assumir a forma de foice o eritrócito dificulta a invasão pelo *Plasmodium sp.* (ANVISA,2002; SANTOS;CHIN,2012)

No Brasil, devido a grande miscigenação, com povos dessas regiões, nota –se que entre 0,1 a 0,3% da população apresenta essa hemoglobinopatia, principalmente nas regiões sudeste e nordeste do país, onde a imigração e o trabalho escravo tiveram uma maior incidência . Dados do Ministério da Saúde estimam que cerca de 25.000 a 30.000 de indivíduos são portadores da anemia falciforme. Na Bahia estima–se que essa hemoglobinopatia ocorra em 1 caso a cada 650 recém-nascidos, enquanto no Rio Grande do Sul essa incidência é de 1 caso a cada 10.000 recém-nascidos. Outra estimativa também é que o número de novos casos por ano seja cerca de 3.500, com tendência a expansão. (ANVISA, 2002; DI NUZZO;*et al*,2004; MANFREDINI, *et al*, 2007;SANTOS; CHIN, 2012;)

A alteração fisiopatológica do eritrócito, gera a sua destruição precoce e a obstrução do fluxo sanguíneo nos capilares, gerando por sua vez graves manifestações clínicas como: vaso–oclusão, necrose da medula óssea, síndrome torácica aguda, problemas esplênicos, hemólise, etc. Entretanto durante os seis primeiros meses de vida, o indivíduo não apresenta sintomas, já que esse ainda apresenta altos níveis de HbF. ( BRUNETTA; *et al*,2010 ; DI NUZZO;*et al*,2004; SANTOS; CHIN, 2012;)

Uma das características mais marcantes dessa doença, é a vaso–oclusão, sendo essa causada pela polimerização da HbS. A polimerização da HbS é um processo dependente da tensão de oxigênio, concentração intracelular de HbS, temperatura e associação com outras

hemoglobinas e talassemias. Quando isso ocorre a HbS passa a ser denominada Desoxi – HbS.( MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Na falcização ocorre uma transformação em seu formato, de célula anucleada bicôncava para a célula com formato de foice, alterando a funcionalidade da bomba de sódio e potássio, havendo a perda de potássio e água fazendo com que os eritrócitos tornem-se mais densos e favoreçam o aumento do polímero. Esse processo ocorre pois, a HbS possui uma adesão vascular de 2 a 10 vezes maior do que a hemoglobina de indivíduos saudáveis. Além dos eritrócitos há também a adesão dos leucócitos ao mesmo endotélio. Isso contribui ainda mais para a obstrução da passagem sanguínea, resultando em uma maior hipóxia local, fazendo com que os demais eritrócitos polimerizem-se e agravem ainda mais o quadro. Devido ao acúmulo desses leucócitos há a liberação de interleucinas, responsáveis por desencadear fortes dores ao paciente. Esse eventos estão ilustrados na Figura 2.Quando isso ocorre o paciente encontra-se em meio a uma crise falcêmica. (ANVISA, 2002; MANFREDINI, *et al*, 2007;MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006)

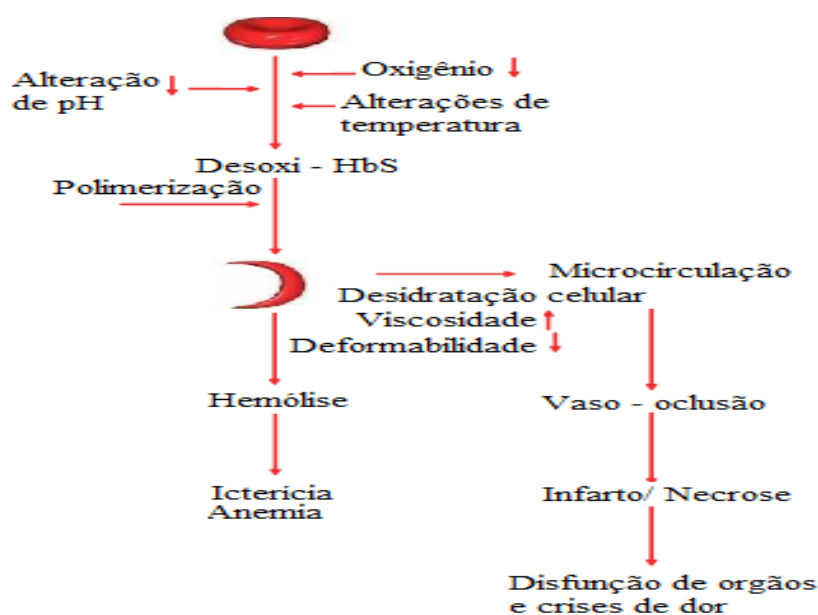


Figura 2 - Fatores que desencadeiam a crise falcêmica e suas consequências

Como consequência da crise, há alterações de membrana eritrocítica e alterações a nível sistêmico. As alterações de membranas são caracterizadas por: rearranjo das proteínas espectrinas – actina, externalização de fosfatidilserina, aceleração de apoptose e geração de radicais livres. Devido a hipóxia, pode ocorrer o infarto de diversos tipos de tecidos, principalmente naqueles onde o pH é baixo, como por exemplo: fígado, medula óssea e fígado,

ocasionando complicações de nível agudo e crônico. As manifestações mais comuns estão descritas na Tabela 1.(MANFREDINI, *et al*, 2007)

	<b>AGUDAS</b>	<b>CRÔNICAS</b>
<b>CRIANÇAS</b>	Septicemia ou meningite, sequestro esplênico, crise aplástica, eventos vaso – oclusivos , infarto ósseo, síndrome torácica aguda, isquemia e priaprismo	Asplenia funcional, retardo de crescimento e desenvolvimento, necrose vascular do quadril, hipostenúria e colelitíase.
<b>ADULTOS</b>	Septicemia, crise aplástica, eventos vaso – oclusivos, infarto ósseo, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral (AVC), priaprismo e síndrome aguda de falência múltipla dos órgãos.	Úlceras nas pernas, retinopatia proliferativa, necrose avascular do quadril, falência crônica dos órgãos ( fígado, pulmões e rins) e fertilidade reduzida.

Tabela 1- Manifestações clínicas comuns na anemia falciforme

## Objetivos

Esta revisão bibliográfica sobre Anemia Falciforme, foi realizada com a finalidade de esclarecimento e obtenção de maiores informações à respeito desse distúrbio hematológico de origem genética, mais comum no Brasil.

## Materiais e métodos

Artigo elaborado através de pesquisas de artigos disponíveis no Scielo, sites referentes ao tema abordado e consulta a livros presentes na biblioteca do Centro Universitário Amparense – UNIFIA.

## Resultados e discussão

Cerca de 25 à 30% das crianças portadoras da anemia falciforme entram em óbito antes dos cinco anos de idade. Isso ocorre pois, na primeira infância, há a possibilidade haver uma auto-esplenectomia decorrente da congestão na polpa vermelha pelo sequestro dos eritrócitos falciformes. Esse quadro pode evoluir para trombozes e infartos, atrofia e fibrose do órgão. Contudo, o exame de triagem neonatal, vem se mostrando como um importante aliado contra a

mortalidade infantil, já que por meio dele é possível a identificação precoce da doença, fazendo com que o indivíduo afetado receba o tratamento adequado. (ANVISA, 2002; DI NUZZO; *et al*, 2004)

Além da morte prematura que podem afetar os pacientes falcêmicos, aqueles que chegam a vida adulta e apresentam crises falcêmicas com certa frequência, apresentam significativa redução na expectativa de vida, sendo de 42 a 53 anos para homens e 48 a 58 anos para mulheres. (BRUNETTA, *et al*; 2010)

O diagnóstico dessa hemoglobinopatia é realizado por meio de diversos exames, tais como: hemograma, teste de falcização, teste de solubilidade, dosagem de hemoglobina fetal e hemoglobina A2, focalização isoelétrica, imunoensaio e triagem em neonatal. Entretanto a confirmação da anemia falciforme ocorre pela detecção da HbS. Dessa forma a técnica mais eficaz é a eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose ou em agarose, com pH variando de 8 a 9. (AREND; *et al*, 2005; NOGUEIRA, *et al*; 2013)

De modo geral, quanto maior a quantidade de HbS, mais grave é a doença. A presença de outras hemoglobinas dentro da célula influencia a falcização, pois assim há um efeito de diluição, diminuindo a oportunidade de contato entre os eritrócitos que possam constituir um futuro polímero. Assim também se pode constatar que a desidratação celular aumenta a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), facilitando a falcização, por aumentar a possibilidade de contato entre as moléculas de HbS. ( ANVISA, 2002)

A anemia hemolítica presente na doença falciforme é associada com níveis brandos e moderadamente reduzida de hematócrito, hemoglobina e eritrócitos. O hemograma dos pacientes falciformes demonstra uma anemia do tipo normocítica normocrômica podendo se tornar até macrocítica com alto grau de anisocitose e poiquilocitose. A concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) será normal, além disso, há a presença de reticulocitose de aproximadamente 2 a 15%. Os leucócitos estarão elevados, devido às crises de hemólise ou infecções. As plaquetas estarão aumentadas, devido à relação da atrofia do baço. Entretanto esses valores podem variar de acordo com o genótipo apresentado pelo paciente. (ANVISA, 2002; AREND; *et al*, 2005; NOGUEIRA; *et al*, 2013).

É notável que o mecanismo dominante seja a hemólise extravascular, que decorre do reconhecimento e fagocitose dos eritrócitos que sofreram falcização. Por sua vez, a hemólise intravascular, decorre da lise das hemácias falciformes. Em relação a outras anemias hemolíticas, portadores de anemia falciforme não costumam apresentar esplenomegalia devido

---

aos repetidos episódios de vaso-oclusão, quais ocasionam fibrose e atrofia do baço. Dessa forma é comum o paciente apresentar-se pálido ou icterico. (ANVISA, 2002).

Por sua vez, os exames bioquímicos demonstram hiperbilirrubinúria não conjugada; concentrações elevadas de lactato desidrogenase; e baixas concentrações de haptoglobina. (AREND; *et al*, 2005)

Para a percepção de alterações morfológicas da hemoglobina, pode-se realizar um esfregaço de sangue periférico a fim de observar as alterações morfológicas eritrocíticas. O esfregaço do sangue periférico releva policromasia relacionada a reticulocitose e corpúsculos de howell- jolly indicadores de hipoesplenia. As células falciformes são normocrômicas, exceto com talassemia ou deficiência de ferro co-existente. Além disso, o aumento da fragilidade mecânica, perda da elasticidade e plasticidade, são processos diretamente proporcionais à quantidade de HbS. ( AREND; *et al*, 2005; NOGUEIRA, *et al*; 2013)

Os testes de falcização e de solubilidade, consistem na criação de um microambiente através de lâmina e a lamínula com posterior aplicação de substâncias redutoras a fim de se gerar a desoxigenação da hemoglobina. Entretanto esses teste são inadequados para o recém-nascido por levarem a resultados falso-negativos, devido aos altos níveis de HbF e aos baixos níveis da HbS presentes nesta ocasião. Os níveis de HbF só começam a decair por volta do sexto mês de vida .( AREND; *et al*, 2005; FIGUEIREDO; *et al*, 2014)

Mais vulneráveis a infecções se tornam, aqueles acometidos pela anemia falciforme, sejam elas causadas por vírus ou bactérias. Dentre os casos virais há o parvovírus B19, que ataca as hemácias imaturas gerando hiperplasia dos demais eritrócitos, morte dos glóbulos vermelhos imaturos e aumento da anemia já existente. Durante esse processo é comum o indivíduo apresentar: febre, mal estar e sintomas leves tanto gastrointestinais quanto respiratórios. Esse quadro apresenta-se com maior frequência durante o inverno e primavera, sendo diagnosticado através de testes sorológicos (pesquisa de IgG e IgM). Após o diagnóstico é iniciado o tratamento, que consiste na transfusão de concentrados de hemácia e uso de imunoglobulinas. Posteriormente, a esses procedimentos a recuperação ocorre em torno de 7 à 10 dias. (DI NUZZO; *et al*, 2004)

Entretanto outras patologias podem atingir os pacientes com anemia falciforme. Pode-se observar na Tabela 2 os principais agentes etiológicos e suas complicações:



LOCAIS PRIMÁRIOS DA INFECCÃO	PATÓGENOS MAIS COMUNS	OUTROS PATÓGENOS	FISIOPATOLOGIA	PREVENÇÃO	TRATAMENTO
Septicemia	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Função esplenica defeituosa e com deficiencia de anticorpo opsônico	Vacinas e Penicilina profilatica	Antibióticos endovenosos
Meningite	<i>S.pneumoniae</i>	OS MESMOS DA SEPTICEMIA			
Osteomielite e artrite séptica	<i>Salmonella spp.</i> <i>S. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i> <i>Proteus spp.</i> <i>S. aureus</i>	Tecido isquemico ou infartado		Drenagem cirurgica; série prolongada de antibioticos endovenosos
Pneumonia	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Vírus respiratórios	<i>Clamidia pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Infeção e vaso oclusão intrapulmonar concomitantes levando a infarto	Vacinas	Tratamento para síndrome torácica

Tabela 2- Infecção relacionada aos órgãos na doença falciforme

## Tratamento

Não há tratamento específico para a doença falciforme. Existem apenas medidas preventivas, a fim de se minimizar as consequências da anemia crônica e das crises de falcização. Os pacientes acometidos pela anemia falciforme apresentam susceptibilidade as infecções, sendo assim importante a vacinação desses contra as principais patologias. (MANFREDINI, *et al*; 2007).

Para a anemia falciforme o uso de certos fármacos tem demonstrado eficácia no controle dessa hemoglobinopatia. O uso de 5 – azicidina e de certos agentes citotóxicos, tem demonstrado resultados positivos em relação a prevenção da primeira etapa da doença e suas primeiras complicações, pois por meio do uso é possível aumentar o nível de hemoglobina fetal em até 20% e assim reduzir os sintomas clínicos. Pode-se também utilizar moléculas covalentes (isocianatos eclofibrato) as quais são capazes de diminuir a modificação da estrutura e aumentar a afinidade com o oxigênio.

No estudo STOP I, outras alternativas são: suplementação com arginina, pois esse aminoácido apresenta –se em baixos níveis durante as crises de vaso–oclusão. Por meio dos fitomedicamentos, produzidos através do extrato etanólico da planta *Cajamuscajam*, é possível reduzir o grau de deformação da hemácia durante a hipóxia. (SANTOS; CHIN,2012)

Devido ao quadro hemolítico apresentado por esses pacientes, periodicamente são necessárias as transfusão de concentrados de hemácias. Entretanto essas somente deverão ocorrer em casos onde houver queda maior de 20% do hematócrito. Transfusões sanguíneas



regulares reduzem o risco de acidente vascular encefálico e outras complicações do infarto. No entanto, o sangue transfundido aumenta a viscosidade do sangue, e pode causar mais prejuízos do que benefícios. É possível que ocorra sensibilização a antígenos menores do sangue do doador. (MINISTÉRIO DA SAÚDE,2006; TIMBY;SMITH,2003; FERREIRA,2007).

Segundo o estudo STOP II (2005), a introdução da hidroxiuréia também teve impacto na qualidade de vida de pacientes que fizeram o seu uso, reduzindo o número de crises vaso-oclusivas, número de hospitalização, tempo de internação, a ocorrência de síndrome torácica aguda e, possivelmente, de eventos neurológicos agudos.(CANCADO; JESUS. 2007)

As frequentes transfusões sanguíneas tornam-se com o tempo um problema, pois o ferro em excesso torna-se tóxico e deposita-se em órgãos como o fígado e coração. Dessa maneira aparecem primeiros sinais físicos: hepatomegalia e mudança da coloração da pele. Essas alterações podem se acompanhadas por triagem laboratorial dos níveis de ferro, ferritina, capacidade de ligação de ferro e transferrina. O tratamento indicado nesse caso é o uso de medicamentos quelantes de ferro, que realizam a excreção forçada desse elemento.(MINISTÉRIO DA SAÚDE,2006)

Com a finalidade de se evitar complicações decorrentes da anemia falciforme é importante: a realização do diagnóstico neonatal faz uso de medicamentos, vacinação contra possíveis agentes que possam agravar o caso, identificação precoce dos primeiros sintomas de alterações fisiológicas e esforços educativos para a instrução da população a respeito da doença. Essas são práticas importantes para a redução da mortalidade infantil.( DI NUZZO; *et al*, 2004; FERNANDES; *et al*, 2010; SANTOS; CHIN, 2012)

## Conclusão

O estudo realizado foi fundamental para aprofundar o conhecimento e esclarecer melhor as informações sobre os pacientes acometidos pela Anemia Falciforme, bem como alguma variabilidade que a mesma apresenta. O estudo observou com destaque que parte população da africana equatorial é acometida pela anemia falciforme, alguns estudos apontam que isso seja fruto de uma forma de resistência á malária, pois ao assumir a forma de foice o eritrócito dificulta a invasão pelo *Plasmodium sp*. Visto que a doença possui única e exclusivamente características hereditárias, apresenta-se como a anemia hereditária com maior incidência em nosso país. Quando em casos agudos, tendem a evoluir para trombozes, infartos, atrofia e fibrose dos órgãos, ocorre hemólise extravascular como também hemólise intravascular. Devido

---

a hipóxia, pode ocorrer o infarto de diversos tipos de tecidos, principalmente naqueles onde o pH é baixo, como por exemplo: fígado, medula óssea e fígado, ocasionando complicações de nível agudo e crônico.

O diagnóstico para anemia falciforme é geralmente realizado com base em dados clínicos e nos parâmetros laboratoriais como: hemograma, teste de falcização, teste de solubilidade, dosagem de hemoglobina fetal e hemoglobina A2, focalização isoelétrica, imunoensaio e triagem em neonatal, a confirmação dessa anemia se dá pela detecção da HbS, sendo que a técnica de eletroforese de hemoglobina a mais indicada.

Ainda não existe tratamento específico para doença, porém alguns procedimentos preventivos ou paliativos são adotados para minimizar seus efeitos, tais como: fármacos como a 5-azicitidina utilizam-se de moléculas covalentes (isocianatos e clofibrato), suplementação com arginina, fitomedicamentos, transfusões sanguíneas regulares, medicamentos quelantes de ferro, introdução da hidroxiuréia.

Vale ressaltar a importância da realização do diagnóstico neonatal, o uso de medicamentos, vacinação contra agravantes do caso, identificação precoce dos primeiros sintomas, e esforços educativos para a instrução da população a respeito da doença.

## Bibliografia

1. ANVISA. **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes**. Brasília, 2002
2. AREND; *et al.* **Tratado de medicina interna. 22<sup>a</sup>**, Rio de Janeiro: Elsevier, 2005
3. BRAGA, J.A.P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Rev. bras. hematol. hemoter.** 2007;29(3):233-238
4. BRUNETTA, M.D.; *et al.* Manejo das complicações agudas da doença falciforme. **Rev. Medicina (Ribeirão Preto)** 2010;43(3): 231-7
5. CANCADO, R. D.; JESUS, J. A.. A doença falciforme no Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 204-206, Sept. 2007 .
6. DI NUZZO, D.V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 80, n. 5, 2004 .
7. Disponível em: < Fonte: <http://www.hemoglobinopatias.com.br/d-falciforme/anemiafalc.htm>  
> Acesso em: 07/06/2015 às: 13:00 hrs
8. Disponível em: < <http://www.plugbr.net/hemograma-completo-um-resultado-de-exame-de-sangue-com-muitas-informacoes/>> Acesso em : 08/05/2015
9. ELIAS, D.O.; SOUZA, M.H. **Manual de instrução programada. Princípios de hematologia e hematologia**. Centro de Estudos Alfa Rio : Rio de Janeiro, 2005
10. FAILACE, R.; *et al.* **Hemograma, manual de interpretação. 5<sup>a</sup>**. Porto Alegre: Artemed, 2009
11. FERREIRA, J.P; *et al.* **Pediatria: Diagnóstico e tratamento**. Porto Alegre: Artmed, 2007
12. FERNANDES, A. P. P. C.; *et al.* Mortalidade de crianças com doença falciforme: um estudo de base populacional. **J. Pediatr. (Rio J.)** 2010.
13. FIGUEIREDO, M.S.; KERBAUY, J. - Diagnóstico diferencial das anemias. **J.B.M.**,

65(2): 19-30, 1993.

14. FIGUEIREDO, A.K.B, *et al.* Anemia falciforme: abordagem diagnóstica laboratorial. **Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança** – Jun. 2014;12(1):96-103
15. GUYTON, A.C., HALL, J.E. **Tratado De Fisiologia Médica**. 10ª, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002
16. HOCKENBERRY, M.J; WILSON, D. **Wongs: Fundamentos de enfermagem pediátrica**. 9ª, Rio de Janeiro: Artmed, 2014
17. JÚNIOR, W.W.H, *et al.* **Current Diagnóstico e Tratamento: Pediatria**. 20ª, Porto Alegre: Artmed, 2011.
18. MANFREDINI, V.; *et al.* A fisiopatologia da anemia falciforme. **Rev. Informa**, v.19, nº1/2, 2007.
19. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de condutas básicas na doença falciforme**. Brasília – DF, 2006
20. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual da anemia falciforme para a população**. Brasília – DF, 2007
21. NOGUEIRA, K.D.A; *et al.* Diagnóstico laboratorial da anemia falciforme. **Rev. Científico ITPAC**, Araguaína, v.6, n.4, Pub.2, Outubro 2013
22. SANTOS, J.L.; CHIN, M. C. Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. **Rev. Quím. Nova**, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 783-790, 2012
23. TIMBY, B.K.; SMITH, N.E. **Enfermagem medico-cirúrgica**. 8ª: Manole, 2003
24. ZAGO, M.A; PINTO, A.C.S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. bras. hematol. hemoter.** 2007;29(3):207-214