

IMPORTÂNCIA DA HEMOGLOBINA FETAL PARA O TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

Carolina Dourado de Faria¹
Fernando Antônio Ramos Schramm Neto¹
Maurício Mota Nogueira Carneiro¹
Rafaella Cazé de Medeiros¹
Rodrigo Matos Marques de Oliveira¹
Yuri de Jesus Machado¹
Juliana Fraga Vasconcelos²

RESUMO

A anemia falciforme se constitui como uma das doenças mais estudadas no mundo, sendo bastante comum no estado da Bahia. Tal doença é ocasionada devido a uma mutação genética que afeta o gene beta da hemoglobina presente no glóbulo vermelho, gerando uma alteração estrutural que o deixa com um formato semelhante a uma foice. Para o tratamento dessa enfermidade, nos últimos anos vem sendo considerada uma alternativa incomum, por meio do aumento da expressão da hemoglobina fetal, principal carreador de oxigênio do neonato humano. Tal artigo explica como se dá esta aplicação inovadora, ao mesmo tempo em que destaca a fisiopatologia da doença falciforme, e suas principais consequências.

Palavras-chaves: Anemia falciforme; Fisiopatologia; Hemoglobina fetal.

ABSTRACT

Sickle cell anemia is one of the most studied diseases in the world, being quite common in the state of Bahia. Such a disease is caused due to a genetic mutation that affects the beta gene of the red blood cell, generating a structural alteration that leaves it with a shape similar to a sickle. For the treatment of this disease, in recent years it has been considered an unusual alternative, through the induction of increased expression of fetal hemoglobin, the main oxygen carrier of the human neonate. This article explains how this innovative application takes place, while explaining about sickle cell anemia, highlighting its pathophysiology and consequences for the patient.

Keywords: Sickle cell anemia; Pathophysiology; Fetal hemoglobin.

1 INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme (AF) é a hemoglobinopatia mais frequente e importante em todo o mundo, sendo classificada pela Organização das Nações Unidas (ONU) como um problema de saúde pública global (SEDRAK; KONDAMUDI, 2020). Sua origem e maior prevalência (25-40%) ocorre no continente africano, principalmente nas regiões subsaarianas, onde cerca de 75% dos novos casos, em recém-nascidos, ocorre anualmente (PINTO et al., 2019). Esta globalização da doença justifica-se pelos processos imigratórios decorrentes do período escravista, com o tráfico negreiro, entre os séculos XVI e XIX. (DE JESUS, 2010; MORAES et al., 2017)

*Universidade Salvador, Laureate Universities, Salvador 41770-235, Brazil. E-mails: carolinain11@gmail.com, fernando78541@hotmail.com, mauriciomota.nc@gmail.com, rafaellacaze04@gmail.com, rodrigom0409@gmail.com, mjury1999@gmail.com

**Centro Universitário FTC, Faculdade de Medicina, Salvador 41741-590, Brazil. E-mail: juliana.vasconcelos@unifac.edu.br

No Brasil, a AF se apresenta por todo o território nacional, sendo a Bahia o estado brasileiro com maior número de casos diagnosticados entre nascidos vivos, com incidência de 1 em cada 650 recém-nascidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Em contrapartida, estados como Santa Catarina e Paraná apresentam incidência de 1 em cada 13.500 recém-nascidos, reforçando o impacto da distribuição dos africanos escravizados entre as regiões do país e sua descendência (MONTEIRO; DORIGATTI, 2015). O ano de 2013 foi um marco para a vigilância sanitária brasileira, a partir da estimativa de mais de 27 mil brasileiros portadores da AF, tornando-a um problema de saúde pública no país (MORAES et al., 2017). Atualmente é estimada a ocorrência de 30 mil a 50 mil pessoas com doença falciforme no Brasil, segundo análise do Ministério da Saúde (JULIÃO, 2019).

A AF constitui-se como a primeira doença causada por um gene identificada no ser humano à nível molecular. Está, atualmente, entre as principais doenças de caráter genético estudadas no mundo, com diversos trabalhos e produções científicas divulgadas a seu respeito (FIGUEIREDO, 2007). No entanto, trata-se de uma mazela que não se caracteriza apenas pelo seu fator de alteração genômico, possuindo fator causal heterogêneo e cujos pacientes que a possuem apresentam uma grande variabilidade clínica (MOUSINHO-RIBEIRO, 2008; SILVA, 2009).

Devido ao caráter genético da doença, faz-se necessária sua detecção de forma precoce a fim de retardar e prevenir suas complicações. Visto isso, o Brasil dispõe, na atenção básica, do Programa de Triagem Neonatal (PTN) para garantir o diagnóstico precoce e, com isso, modificar o perfil de morbimortalidade da AF, cuja letalidade gira em torno de 80% dos casos em crianças abaixo dos 5 anos, sem os cuidados de saúde necessários. Além do PTN, também foi desenvolvido o Programa de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PAIPDF) com a finalidade de ampliar a expectativa e qualidade de vida das pessoas com esta condição (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A causa principal associada à AF manifesta-se como sendo uma alteração por mutação no gene da β -globina, o que leva a uma substituição do ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia da hemoglobina, gerando, como consequência, uma modificação da estrutura da mesma, originando a denominada hemoglobina S (HbS). As hemácias que possuem tal grupamento alterado possuem uma tendência de se tornarem drepanócitos, ou seja, com formato de “foice”, em decorrência da tendência que a molécula de HbS tem de sofrer polimerização, sobretudo em situações de hipóxia, desidratação e acidose (MOUSINHO-RIBEIRO, 2008).

Dentre as principais consequências da presença de tais tipos de hemácias circulando na corrente sanguínea, podem ser enumeradas a presença de crises de “falcização”, onde os pacientes referem períodos de acalmia associados ao surgimento de manifestações clínicas de forma aguda (FIGUEIREDO, 2007); crises vaso-oclusivas, sendo essas um dos piores prognósticos da enfermidade, no qual os drepanócitos, em virtude do seu formato de foice, perdem sua capacidade de complacência, podendo ocasionar oclusão de capilares e consequente isquemia tecidual (SILVA, 2009); crises aplásticas, onde há uma queda acentuada dos níveis de hemoglobina; crises de sequestro esplênico, com um acúmulo volumoso de sangue no baço; e vulnerabilidade à infecções, cujo mecanismo ainda não é totalmente conhecido (GUALANDRO, 2009).

Desde as primeiras pesquisas realizadas voltadas ao entendimento da AF, pode-se perceber que o aumento dos níveis da hemoglobina fetal (HbF) no sangue estão relacionados a manifestações clínicas mais brandas da doença (FIGUEIREDO, 2007). Isso se deve ao fato de que tanto esse tipo de hemoglobina possui maior afinidade com o transporte de oxigênio, como também ela interfere diretamente no processo de polimerização da HbS (GUALANDRO, 2009). Por isso, as hemoglobinas fetais podem ser úteis na utilização como fator de melhora e acompanhamento do prognóstico da AF.

A HbF é encontrada em concentrações residuais no sangue humano em adultos, sendo muito mais presente durante o período de vida intrauterina. Contudo, ela constitui-se como um dos fatores modificadores da polimerização da HbS mais estudados nos tempos atuais, representando uma esperança no tratamento adequado da AF. Seus níveis, inclusive, podem ser utilizados como fatores indicadores do prognóstico de tal doença, apesar de não serem os únicos medidores observados (SILVA, 2009).

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa sobre o tema proposto. O levantamento de dados foi resultante da busca em duas bases que reúnem informações em língua inglesa: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e STM (Science Translational Medicine, <https://stm.sciencemag.org>); e em uma base que reúne trabalhos publicados na América Latina: SciELO (Scientific Electronic Library Online, <http://www.scielo.org/php/-index.php>). Além das bases citadas, foi utilizado também o Google Acadêmico, nas versões em inglês e português (<https://scholar.google.com> e <https://scholar.google.com.br/>).

Nas bases de dados que disponibilizam trabalhos em língua portuguesa, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “anemia falciforme” AND “hemoglobina fetal” AND “tratamento”. Para as bases informacionais que reúnem trabalhos em língua inglesa foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “sickle cell anemia” AND “fetal hemoglobin” AND “treatment”. Por último foi utilizado o Google Scholar nas versões em inglês, na qual foi pesquisado “sickle cell anemia fetal hemoglobina treatment”, e na versão em português, na qual foi utilizado “anemia falciforme hemoglobina fetal tratamento”. O corte temporal utilizado foram os artigos publicados nos últimos 50 anos.

As triagens se iniciaram a partir da leitura dos títulos, excluindo-se aqueles que acabavam se repetindo ao longo das bases de dados analisadas. Após isto foi feita uma leitura do resumo que cada um exibia, e por fim, visando-se garantir a qualidade e efetividade textuais, foi realizada uma leitura completa dos artigos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fisiopatologia da anemia falciforme

De acordo com o trabalho de Souza et al (2016), que descreve o processo fisiopatológico envolvido na geração da AF, a base molecular essencial se fundamenta na substituição de aminoácidos: a valina substitui o ácido glutâmico na posição 6 da extremidade N-terminal da cadeia β da globina, originando a célula falciforme. Com essa mudança o eritrócito acaba perdendo o seu formato discoide e passa a ser mais alongado (semelhante ao de uma foice). Essa deformação pode trazer consequências graves ao organismo, visto que, o mau funcionamento da bomba de sódio e potássio nos eritrócitos causará a elevação da densidade nessas células decorrente do acúmulo de água e potássio no meio intracelular, que, por consequência induzirá o acúmulo de hemácias falciformes na circulação. Somado a isso, haverá um aumento da concentração intracelular de cálcio e da hemoglobina corpuscular média (CHCM) (HOFFBRAND; PETTI; MOSS, 2008). Essa alteração estrutural das hemácias associado à grande quantidade de moléculas de adesão expressas em sua superfície externa, leva a uma locomoção inadequada destas células nos vasos, podendo ocasionar a formação de trombos e crises vaso-oclusivas, bem como na redução de sua sobrevivência (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

O fenômeno da falcização não ocorre de maneira espontânea, mas sim dependendo de condições de desoxigenação, visto que tal processo causa polimerização da HbS no interior da

célula. Caso a célula volte a ser oxigenada, ela retorna à sua estrutura original. Dentro de alguns órgãos, como o baço, a circulação lenta pode fazer com que as hemácias adquiram formato de foice e promova vaso-oclusão. Por isso, muitas vezes, a fibrose decorrente de sucessivos infartos neste órgão, em doentes falciformes, pode induzir a uma asplenia funcional do mesmo (MANFREDINI et al., 2007).

A fisiopatologia da AF, caracterizada por inflamação crônica e lesões microvasculares, justifica a condição clínica dos pacientes com tal doença. Lesões endoteliais ativam a cascata de coagulação, podendo culminar em obstrução e isquemia. Tal processo será responsável pelas crises de dor do doente falciforme, além de gerar outras manifestações como anemia hemolítica e complicações associadas ao acometimento de outros órgãos, sobretudo os rins (ZAGO, 2009).

As manifestações clínicas da AF podem variar de um paciente para outro, visto que a HbS pode se expressar de maneiras variadas. Enquanto alguns portadores dessa doença sofrem graves crises vaso-oclusivas e dolorosas, outros possuem uma boa qualidade de vida com ausência de crises. Em casos mais críticos, os portadores podem vir a óbito por síndrome torácica aguda (STA), infecções de repetição, acidente vascular encefálico (AVE), dentre outras causas (BRUNETTA et al., 2010). Frente a pacientes com essa condição, o diagnóstico precoce é de fundamental importância. As complicações relacionadas podem ser reduzidas com o devido acompanhamento e aconselhamento genético (MELO-REIS et al., 2006).

3.2 Utilização de hemoglobinas fetais no prognóstico da anemia falciforme

A manifestação clínica da AF pode ser muito distinta entre os pacientes, então vários estudos encadearam os seus principais fatores moduladores e com este grande espectro amostral de trabalhos é possível identificar a Hemoglobina Fetal (HbF) como um dos principais fatores preditivos da doença (STEINBERG, 2005). A maioria dos indivíduos normais produz <0,6% de HbF, embora uma pequena proporção de pessoas produza até 5%. Entre os pacientes com AF, a concentração de HbF varia de 0,5% a 30%, com uma média de aproximadamente 8% (GUALANDRO, 2009). Entretanto, não podemos considerar os níveis baixos de HbF como marcador absoluto da severidade de todos os pacientes, pois há casos em que mesmo com os níveis aumentados de HbF existe grave manifestação clínica, mas como fator de prognóstico, em geral, é um dos melhores marcadores. O grande benefício do aumento deste tipo de hemoglobina é devido a sua capacidade de inibir a polimerização que

ocorre na doença falciforme e dessa forma principalmente as manifestações relacionadas a vaso-oclusão são reduzidas, promovendo mais longevidade a esses pacientes.

3.3 Tratamentos atuais para a anemia falciforme

O tratamento da AF consiste, primeiramente, em medidas preventivas, como a educação dos pacientes e cuidadores, aconselhamento nutricional, imunização e profilaxia com penicilina na prevenção de infecção por pneumococos. Essas medidas contribuem para reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (BRAGA, 2007; FERRAZ, 2012).

Países como os Estados Unidos e a Jamaica já demonstraram que a maneira mais eficiente e efetiva para reduzir a morbimortalidade da doença falciforme é a triagem neonatal, uma vez que o diagnóstico precoce permite a inserção do paciente em programas de cuidados preventivos e orientação aos pais, proporcionando melhora na qualidade e sobrevida desses pacientes. No Brasil, tal metodologia já se aplica, com o Programa de Triagem Neonatal permitindo seu diagnóstico precoce, como já citado anteriormente (ANVISA, 2001).

A criança com doença falciforme, além de receber todas as vacinas recomendadas no calendário de vacinação, requer outras adicionais, como a vacina contra o pneumococo, meningite e vírus influenza (BRAGA, 2007). As vacinas anti-hemófilus e hepatite B fazem parte do esquema vacinal habitual no primeiro ano de vida, devendo ser verificado através da consulta à carteira de vacinação, se a criança recebeu o esquema completo (SOUZA, 2015).

Os pacientes com AF são susceptíveis às infecções, visto que a função esplênica é perdida devido ao progressivo infarto no baço. Graças ao diagnóstico precoce realizado através da Triagem Neonatal, é possível introduzir precocemente a profilaxia com a penicilina e essa é a mais importante intervenção no manejo da criança com doença falciforme para prevenção da infecção pneumocócica (BRAGA, 2007).

Apesar de o tratamento da AF ser basicamente de natureza preventiva, o transplante de células tronco hematopoiéticas e o uso de hidroxiureia são as alternativas mais estudadas atualmente. Estas, associadas a outras formas de métodos profiláticos, ajudam a conduzir o indivíduo portador ao controle dos sintomas e melhora da expectativa de vida (FERRAZ; WEILER, 2012). Somado a isso, a terapia transfusional exerce papel de suma importância no tratamento da AF, pois tal processo é realizado antes de quaisquer procedimentos cirúrgicos

que envolvam anestesia geral, visando trazer o nível de hemoglobina a 10 g/dL (BRAGA, 2007).

O transplante de células tronco hematopoéticas tem um caráter de cura, os resultados obtidos em estudos com transplantes alogênicos, indicam uma taxa de sobrevida livre de eventos de aproximadamente 84% e uma taxa de mortalidade em torno 6% em indivíduos selecionados para tal procedimento. O transplante tem por objetivo restabelecer a hematopoese do indivíduo e recuperar a função celular, imune ou enzimática, propiciando a cura para muitos distúrbios que decorrem da má formação das células sanguíneas. A Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea incluiu a AF na lista das doenças que têm indicação para o transplante, tendo por base de sustentação estudos internacionais que apontam cura dos doentes tratados com transplante. Entretanto, atualmente, esse tipo de procedimento ainda não consta na lista de indicações do Ministério da Saúde, pois este acredita que os estudos até hoje realizados não apresentam evidências suficientes para recomendar a disponibilização da técnica de forma irrestrita (FERRAZ e WEILER, 2012).

A hidroxiureia é o fármaco mais estudado hoje para o controle dos sintomas, já que ele diminui principalmente a incidência e gravidade das crises de dores, número de hospitalização, tempo de internação, ocorrência de síndrome torácica aguda e redução de taxa de mortalidade. O mecanismo de ação da hidroxiureia não é totalmente conhecido, mas este fármaco aumenta a expressão de HbF (Hemoglobina Fetal) em pacientes com AF (FERRAZ; WEILER, 2012). A presença de HbF promove a redução no processo de falcização e aumenta a melhora dos sintomas, reduzindo principalmente a intensidade das dores e os fenômenos vaso-oclusivos. Sua indicação está diretamente relacionada com os sintomas e o grau de comprometimento clínico dos pacientes – aqueles que têm crises de dores repetidas, crise de sequestro esplênico ou AVC são candidatos para o uso do medicamento (FERRAZ; WEILER, 2012).

Sob essa conjectura, uma das medidas para o tratamento da AF é a indução do aumento dos níveis de HbF pelo tratamento com hidroxiuréia. Além do efeito sobre a expressão de HbF, outros efeitos apresentados são o aumento do volume corpuscular médio, aumento da hidratação do glóbulo vermelho, melhora da hemoglobina, mielossupressão, produção de óxido nítrico e diminuição de moléculas de adesão, entretanto pode haver outros efeitos colaterais como gastrointestinais, na medula óssea e em outros sistemas, por isso seu uso deve ser devidamente prescrito. Algumas vantagens da administração de hidroxiuréia em crianças com AF em relação a terapia transfusional é a redução de riscos de sobrecarga de

ferro, aloimunizações e transmissão de infecções virais. Existem outros indutores da síntese da HbF que foram testados e passaram por estudos experimentais como os butiratos e decitabina, entretanto a Hidroxiuréia ainda prevalece como fármaco terapêutico de primeira escolha neste tipo de tratamento (SILVA, 2006).

3.4 A hemoglobina fetal

As hemoglobinas são proteínas responsáveis pelo transporte de oxigênio no sangue para os tecidos e são estruturalmente compostas por quatro globinas associadas a grupos heme, complexo formado por um átomo de ferro em um anel protoporfirínico. Existem 17 genes de globina no genoma, e, a depender de quais desses genes sejam expressos sequencialmente durante as etapas do desenvolvimento humano, determinados tipos de hemoglobina serão predominantemente codificados com base na globina sequenciada (COSTA et al., 2002; SILVA et al., 2012; TORRES et al., 2005). Os diferentes tipos de hemoglobina são formados através da combinação entre globinas do cluster alfa (ζ , α), com globinas do cluster beta (ϵ , γ , β e δ), sendo os genes responsáveis expressos no braço curto do cromossomo 16 e 11.13, respectivamente (COSTA et al., 2002).

No início do período embrionário, a eritropoiese ocorre no saco vitelino e os genes das globinas ζ e ϵ se expressam, assim ocorre formação da hemoglobina Gower-1 ($\zeta_2 \epsilon_2$). Em seguida, há expressão dos genes das globinas α e γ permitindo a formação da hemoglobina Gower-2 ($\alpha_2 \epsilon_2$). Tanto a Gower-1 quanto a Gower-2 apresentam baixa afinidade pelo oxigênio. A hemoglobina Portland ($\zeta_2 \gamma_2$) pode ser detectada na fase de transição entre embrião e feto e, pelo fato de ter globina gama em sua composição, possui alta afinidade com o oxigênio (COSTA et al., 2002; SILVA et al., 2012; TORRES et al., 2005).

Ao longo do período fetal, a eritropoiese passa a ocorrer no fígado e a síntese de cadeias ζ e ϵ é cessada. A HbF ($\alpha_2 \gamma_2$) que tem alta afinidade pelo oxigênio, torna-se a hemoglobina predominante e responsável pela alta concentração de hemoglobina em sangue de neonatos (COSTA et al., 2002; SILVA et al., 2012; TORRES et al., 2005; ZAMARO et al., 2003). A cadeia alfa é formada desde a vida embrionária, enquanto a cadeia beta tem uma formação mais lenta, aumentando consideravelmente após o nascimento. No momento do nascimento a HbF corresponde a cerca 80% da hemoglobina produzida (TORRES et al., 2005). No entanto, a síntese da cadeia γ diminui cada vez mais com o tempo. Em adultos normais, a HbF passa a ser representar menos de 1% da hemoglobina total produzida,

enquanto a hemoglobina predominante se torna a HbA ($\alpha_2\beta_2$) que representa cerca de 97% e a HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) totaliza 1 a 3% (COSTA et al., 2002; SILVA et al., 2012; TORRES et al., 2005).

O equilíbrio e expressão coordenada das diversas globinas é fundamental para que ocorram os processos fisiológicos e metabólicos necessários, no interior das hemácias, para o bom funcionamento do organismo (COSTA et al., 2002). Em situações patológicas, no entanto, associadas a defeitos genéticos, hemoglobinopatias ou fatores ambientais, por exemplo, a HbF pode permanecer aumentada. A concentração aumentada de hemoglobina fetal pode ser encontrada em diversas anomalias hereditárias e hematológicas, como a talassemia β , anemia falciforme, anemia megaloblástica, leucemias, dentre outras (SILVA et al., 2012). Curiosamente, a afinidade aumentada ao oxigênio faz com que o aumento percentual de HbF esteja relacionado a uma melhora sintomatológica de pacientes homocigotos para talassemia β e na AF (SILVA et al., 2012; ZAMARO et al., 2003).

4 CONCLUSÃO

Em virtude dos argumentos mencionados, concluímos que a utilização da hemoglobina fetal para avaliação do prognóstico da AF representa uma importante ferramenta de prognóstico da doença, bem como a indução do seu aumento pelo tratamento com hidroxiuréia representa uma maior esperança de menor gravidade dos sintomas para os milhares de indivíduos afetados pela doença no mundo.

Particularmente no estado da Bahia, onde a doença é altamente incidente, novos centros de tratamento voltados exclusivamente para tal enfermidade são instalados anualmente em diferentes regiões. Cabe um maior aprofundamento acerca da efetividade do tratamento com hidroxiuréia em seres humanos, destacando-se seus efeitos benéficos e prejudiciais, devendo se fazer uma correlação entre o custo-benefício para que esse método possa ser instaurado de maneira correta pelos centros hospitalares, para se abranger a maior concentração populacional possível.

Apesar dos benefícios, não é possível considerar a hidroxiureia como um tratamento curativo para AF haja vista essa ser uma doença genética mas é um incentivo para a realização de novos estudos e busca por medicamentos mais eficazes. Esse fármaco deve ser utilizado com cuidado, pois muitas perguntas sobre seu uso e efeitos permanecem sem respostas ou com lacunas ainda não compreendidas (FERRAZ; WEILER, 2012).

REFERÊNCIAS

BRAGA, Josefina A. P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 233-238, Sept. 2007.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento. 2012.

BRUNETTA, Denise Menezes et al. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 3, p. 231-237, 2010.

COSTA, Vânia Aparecida da et al. Contribuição para a estimativa da frequência populacional da Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, p. 1469-1471, 2002.

DE MORAES, Laura Xavier et al. Doença falciforme: perspectivas sobre assistência prestada na atenção primária Sickle cell disease: perspectives on the assistance provided in primary attention. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online**, v. 9, n. 3, p. 768-775, 2017.

DI NUZZO, Dayana VP; FONSECA, Silvana F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 5, p. 347-354, 2004.

FERRAZ, F. N.; WEILER, E. B. Uma abordagem sobre o uso da hidroxiuréia e do transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento da anemia falciforme. **Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR**, Umuarama, v. 16, n. 1, p. 51-58, jan./abr. 2012.

FIGUEIREDO, Maria Stella. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 313-315, 2007.

GUALANDRO, Sandra FM. A associação anemia falciforme e hemoglobina fetal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 6, p. 403-404, 2009.

HEMOGLOBINOPATIAS. Hemoglobina (Hb). URL: Disponível em: <https://www.hemoglobinopatias.com.br/hemoglobina/dna.htm>. Acesso em: 10 maio 2020.

HIGGS, Douglas R.; WOOD, William G. Complexidade genética na doença falciforme. **Anais da Academia Nacional de Ciências**, v. 105, n. 33, p. 11595-11596, 2008.

HOFFBRAND A.V, PETTIT J.E, MOSS P. A. H., **Fundamentos em Hematologia 5ª edição**, Editora Artmed, 2008.

JESUS, Joice Aragão de. Doença falciforme no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, n. 3, 2010.

JULIÃO, André. Doenças falciformes ainda demandam atenção. **Jornal da Unicamp**. 23 abr. 2019.

MANFREDINI, Vanusa et al. A fisiopatologia da anemia falciforme. **Infarma-Ciências iujFarmacêuticas**, v. 19, n. 1, 2, p. 3-6, 2013.

Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília: Anvisa, 2001. 1ª edição. 142 p.

MELO-REIS, Paulo R. et al. A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 2, p. 149-152, 2006.

MONTEIRO, Ana Carolina Borges et al. Anemia falciforme, uma doença caracterizada pela alteração no formato das hemácias. **Saúde em Foco**, v. 7, 2015.

MOUSINHO-RIBEIRO, Rita de Cassia et al. Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 2, p. 136-141, 2008.

PINTO, Valeria Maria et al. Sick cell disease: a review for the internist. **Internal and emergency medicine**, v. 14, n. 7, p. 1051-1064, 2019.

SEDRAK, Aziza; KONDAMUDI, Noah P. Sick cell disease. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2019.

SILVA, Lillianne B.; GONÇALVES, Romélia P.; MARTINS, Michele F. Estudo da correlação entre os níveis de hemoglobina fetal e o prognóstico dos pacientes com anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 6, p. 417-420, 2009.

SILVA, Marcilene Rezende et al. Estudo de hemoglobinas variantes com mobilidades eletroforética semelhante à da hemoglobina S em crianças do programa de triagem neonatal de Minas Gerais (PTN-MG). 2012.

SILVA, Michelle C.; SHIMAUTI, Eliana LT. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 28, n. 2, p. 144-148, 2006.

SOUZA, Fernanda de Oliveira et al. Vacinação contra hepatite B e Anti-HBS entre trabalhadores da saúde. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 23, n. 2, p. 172-179, 2015.

SOUZA, Janaina Martins et al. Fisiopatologia da anemia falciforme. **Revista transformar**, v. 8, n. 8, p. 162-178, 2016.

STEINBERG, Martin H. Predizer a gravidade clínica da anemia falciforme. **British journal of hematology**, v. 129, n. 4, p. 465-481, 2005.

TORRES, Felipe R.; BONINI-DOMINGOS, Claudia R. Hemoglobinas humanas: hipótese malária ou efeito materno?. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 1, p. 53-60, 2005.

ZAGO, Marco Antonio; PINTO, Ana Cristina Silva. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007.

ZAMARO, Paula JA; HIDALGO, Claudia A.; BONINI-DOMINGOS, Claudia R. Análise quantitativa e molecular de hemoglobina fetal em indivíduos da população brasileira. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 25, n. 4, p. 223-229, 2003.