

REVIEW ARTICLE

**RECORTE BIBLIOGRÁFICO DA PREVALÊNCIA E DIAGNÓSTICO
DA ANEMIA FALCIFORME**

DOUGLAS DANTAS RODRIGUES¹, KARYNA FERNANDES DE FREITAS²,
LIBERTA LAMARTA FAVORITO^{1,2}, RODRIGO SOARES SILVA²

RESUMO

A anemia falciforme é uma doença hereditária predominante em negros, caracterizada por uma mutação que ocorre no sexto códon do cromossomo onze da cadeia beta. Nesse processo ocorre uma troca das bases nitrogenadas do DNA, onde a Adenina é substituída pela Timina. Esta patologia está relacionada em duas partes, a primeira envolve a anemia falciforme, e a outra se refere ao traço falcêmico. Como método de pesquisa foi utilizado revistas, artigos e livros. O objetivo desse trabalho é informar a população sobre a patologia através de um recorte bibliográfico da prevalência e o diagnóstico da anemia falciforme.

Palavras-chaves: Anemia Falciforme. Diagnósticos Laboratoriais. Prevalência.

¹ professor adjunto do curso de biomedicina IESC-FAG;

² aluno do curso de biomedicina IESC-FAG

BIBLIOGRAPHIC CUTTING OF PREVALENCE AND DIAGNOSTICS OF SICKLE CELL ANEMIA

ABSTRACT

Sickle cell disease is a hereditary disease prevalent among black people, characterized by a mutation that occurs in the sixth codon of chromosome eleven. In this process, there is an exchange of nitrogenous bases of DNA, where one thymine was replaced by adenine. This disease is relate in two parts, the first is involve with a sickle cell disease, and the other refers to the sickle cell trait. As a research method, it was used journals, articles and books. The objective was to inform the population about the disease through a bibliographic cut the prevalence and diagnosis of sickle cell anemia.

Keywords: sickle cell disease, Laboratory diagnostics, Prevalence

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária predominante em negros caracterizada por uma mutação de sentido trocado no sexto códon do gene da hemoglobina presente no cromossomo onze, onde o códon GAG é substituído pelo códon GTG, o que leva a uma troca do ácido glutâmico pela valina na molécula de hemoglobina beta, resultando em uma hemoglobina com propriedades físico-química alterada conhecida como hemoglobina S (HbS). (FERRAZ et al., 2007)

A AF ocorre quando uma pessoa é homocigota para o gene da HbS, o que leva a uma anemia crônica e grave. Indivíduos que apresentam somente um gene HbS (heterocigoto) apresentam o traço falciforme, e raramente apresentam alguma manifestação clínica ou hematológica significativa, sendo assim uma condição de caráter benigno. A HbS, quando em baixa concentração de oxigênio, sofre uma modificação tridimensional levando a uma deformação do eritrócito, que assume uma forma semelhante a uma foice (drepanócitos), o que leva a fisiopatologia das síndromes falciformes. (PAVIA; RAMALHO; CASSARLA, 1993)

A AF pode ser encontrada em todos os continentes, com um destaque para África e Índia. A anemia falciforme é prevalente no Brasil devido à alta prevalência de afro descendente que constitui parte da população. (SILVA; GIOVELLI, 2010)

Um dos primeiros estudos relacionados sobre os drepanócitos foram descritos por Herrick em 1910. Ao estudar o sangue periférico de um estudante negro proveniente da Jamaica, que era portador de uma anemia severa com complicações pulmonares, icterícia e úlcera nos membros inferiores, observou a presença de eritrócitos em forma de foice. (ANDRADE, 2013)

O presente artigo tem como objetivo abordar sobre o diagnóstico laboratorial da anemia falciforme enfatizando as técnicas de identificação de hemoglobina e mostrar a prevalência dessa anemia nos principais estados brasileiros. Justifica-se em função da sua relevância para a pesquisa, acadêmica e social. Os universitários poderão utilizá-lo para melhorar a elaboração de seus trabalhos dentro do mesmo tema, com uma visão mais ampliada e melhorada. A sociedade também poderá ser beneficiada, pois o mesmo ficará disponível como acervo

da biblioteca, podendo contribuir para o estudo das pessoas que buscam resposta para ampliar seus conhecimentos.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de cunho teórico-conceitual bibliográfico, no qual serão analisados dados referentes à anemia falciforme, dando ênfase no diagnóstico e prevalência da doença.

O presente estudo contou como estratégia de pesquisa, o levantamento eletrônico de artigos indexados na base de dados Scielo, Lilacs, CAPES, BIREME, Google acadêmico, pubmed, livros e em sites específicos de publicação científica (Biblioteca digital de Universidades). As palavras chaves pesquisadas foram: Anemia Falciforme, Diagnósticos Laboratoriais, Prevalência. Foram pesquisados 32 artigos, no período de agosto a outubro de 2015.

PREVALÊNCIA DA ANEMIA FALCIFORME

A AF é uma doença prevalente no mundo, considerada um problema de saúde pública no Brasil em virtude de suas características epidemiológicas. Com base nos dados da PNTN (programa nacional de triagem pré-

natal), no Brasil, nascem 3.000 crianças/anos portadoras da AF e 180.000 crianças anos que apresentam o traço falciforme (prevalência de aproximadamente 0,25% e 3% respectivamente). (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009)

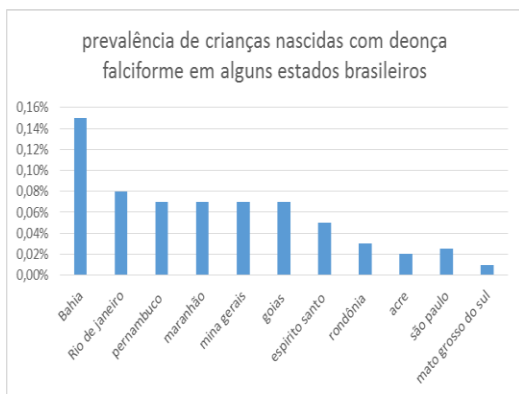
A prevalência da AF está relacionada com a miscigenação da população afro-descendente. Entretanto, a população brasileira é constituída de grupos raciais e bastante diversificada. Os estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e o litoral nordestino apresentam uma forma maior de miscigenação branco-negra. Já nos estados do Amazonas, Pará e parte do Maranhão a miscigenação é branco-indígena, bem como os estados de Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Goiás. No Sul há uma visível predominância do indivíduo branco causada pelo processo de colonização influenciado pelos europeus. (IBGE, 2011)

No Brasil, a prevalência de heterozigotos para a Hemoglobina S entre os afros descendentes é significativa nas regiões Norte e Nordeste, acometendo de 6% a 10% da população, enquanto nas regiões Sul e Sudeste essa prevalência é menor (2% a 3%). O Estado do Tocantins é um

exemplo de um estado, onde há uma forte influência negra na população, o que aumenta a prevalência dessa patologia. Segundo dados do IBGE (2011), aproximadamente 72% da população que habita as diversas áreas urbanas e rurais do Estado se declaram negras ou pardas. (CANÇADO; JESUS, 2007)

Entre os estados brasileiros o que apresenta maior incidência de AF é a Bahia, onde há uma prevalência de 0,1% de crianças com AF entre os nascidos vivos e 5,8% de crianças com traço falciforme entre os nascidos vivos. Outros estados que apresentam uma grande prevalência são o Rio de Janeiro, Minas Gerais, Maranhão e Pernambuco (Figura 1). (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009)

Figura 1 – prevalência de crianças nascidas com doença falciforme em alguns estados brasileiros



Fonte: Ministério da saúde, 2009.

Minas Gerais é um exemplo de estado, onde a prevalência da AF é bem heterogênea entre suas cidades. Para se ter uma ideia de janeiro de 1998 a dezembro de 2007, segundo o DATASUS, nasceram 210.696 indivíduos nas 34 cidades que fazem alusão ao HRJF (Hemocentro Regional de Juiz de Fora), sendo que 136 receberam diagnóstico de doença falciforme. A cidade com maior incidência da doença foi Faria Lemos (100%) uma vez que a única criança nascida na cidade neste período foi diagnosticada com hemoglobinopatia. Outras cidades com alta incidência devido ao baixo número de nascimentos foram Barão de Monte Alto (50%), Itamarati de Minas (67%), Paula Candido (12,5%) e Bias Fortes (3,13%). Considerando as cidades com mais de 30.000 habitantes, temos as seguintes incidências: Juiz de Fora (0,07%), Ubá (0,06%), Santos Dumont (0,05%), Cataguases (0,04%), Além Paraíba (0,04%), Barbacena (0,03%), Muriaé (0,02%), Visconde do Rio Branco (0,01%) e Leopoldina (0,01%). (DATASUS, 2009)

Apesar do esforço dos governos, muitos estados e cidades não apresentam dados fidedignos da

prevalência da AF. Algumas cidades e estados que tem alguns dados de nascidos com AF, pode-se citar Fortaleza (0,2%), Paraná (0,002%), Rondônia (0,03%), Distrito Federal (0,09%), Natal (0,05%), Mato Grosso do Sul (0,0042%), Rio de Janeiro (0,08%), Santa Catarina (0,006%), Rio Grande do Norte (0,05%). O Tocantins não tem dados oficiais, mas conforme a associação tocantinense de doença falciforme existe aproximadamente 500 pessoas em tratamento da doença no estado. (DINIZ; GUEDES; BARBOSA, 2004; PINHEIRO et al., 2006; HOLSBACH et al., 2008; ARAÚJO et al., 2004; WATANABE et al., 2008; LOBO et al., 2003).

SINTOMATOLOGIA

A manifestação clínica da doença apresenta grande variabilidade e ocorre desde o primeiro ano de vida, e se estende durante toda a vida. As hemácias falciformes são menos flexíveis que as hemácias normais. As manifestações clínicas mais frequentes incluem crises dolorosas vaso-oclusivo, síndrome torácica aguda e infecções bacterianas que levam a internações hospitalares e morte. (LOUREIRO; ROSENFELD, 2005)

A ocorrência hereditária da hemoglobina fetal está associada à HbS que diminui a gravidade clínica da anemia falciforme. A hemoglobina fetal é predominante nos primeiros meses de vida, mas declina rapidamente após o 6º mês de vida e representa em adultos menos de 1%, mas essa proporção pode ser maior em indivíduos falcêmicos para auxiliar no transporte de oxigênio (STEINBERG, 2006)

O quadro clínico que os pacientes falcêmicos apresentarão no decorrer da vida terminam por lesar progressivamente os diversos tecidos e órgãos, assim o acompanhamento ambulatorial visa avaliar periodicamente os diversos órgãos e sistemas, a fim de que precocemente sejam detectadas alterações. Devendo ser ressaltado junto ao paciente e seus familiares sobre a necessidade da realização dos exames de rotina, uma vez que essas alterações podem se instalar de modo insidioso, sem expressão clínica exuberante (BRAGA; PELLEGRINI, 2007).

DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FALCIFORME

O diagnóstico se baseia na falcização dos eritrócitos e, a seguir na

eletroforese da hemoglobina para comprovar se a anormalidade consiste em doença SS ou em alguma outra hemoglobina com o gene S (RAVEL, 2014)

O diagnóstico dessa hemoglobinopatia é dividida em testes de triagem, que são utilizados para fazer um pré-diagnóstico desta patologia, hemograma, teste de falcização, teste de solubilidade, e o diagnóstico confirmatório da doença falciforme é realizado pela eletroforese de hemoglobina (NOGUEIRA et al., 2013).

5.1. Teste de triagem

Teste de triagem são testes simples e de rápida execução que permitem fazer um diagnóstico rápido, porém não definitivo, de alguma patologia de importância clínica e social. Os testes de triagem são muitos utilizados para ser aplicados em campanhas de saúde pública. Os testes de triagem que são positivos são encaminhados para realizar exames mais específicos para o diagnóstico definitivo da patologia. (NOGUEIRA et al., 2013)

Entre os testes de triagem para o diagnóstico da AF pode-se citar o teste

do pezinho, e o teste de falcização e o teste de solubilidade. (NOGUEIRA et al., 2013)

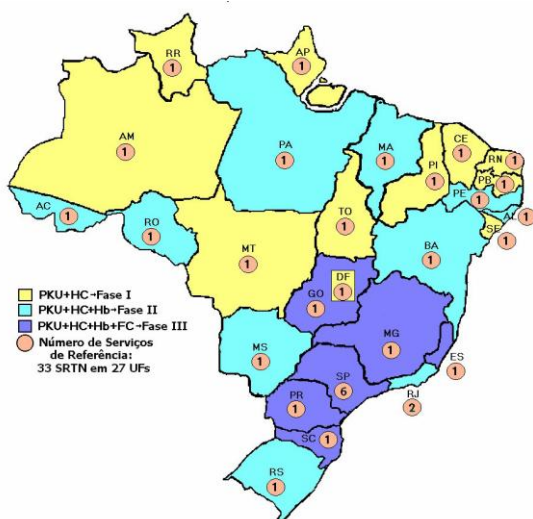
5.2. Teste do pezinho

O teste do pezinho ou triagem neonatal como também é chamado, é feito a partir do sangue coletado do calcanhar do recém-nascido e detecta precocemente suspeitas das seguintes doenças congênitas: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias e fibrose cística. O teste do pezinho deve ser realizado entre o 2º ao 30º dia de vida do recém-nascido e preferencialmente entre o 2º e 7º dia de vida antes desse período pode ocorrer falhas no diagnóstico, o sangue deve preencher toda a área reservada do cartão do exame. (ARAGÃO, 2010)

Esse procedimento é importante para um diagnóstico preciso à análise do sangue é feita em laboratórios especializados e o resultado sai em poucos dias. É dividido em três fases: Fase I teste para hipotireoidismo e Fenilcetonúria; o estado do Tocantins só realiza a fase I. Fase II, testes da fase I + hemoglobinopatias doença falciforme e Fase III Fase I + Fase II + Fibrose Cística. No Brasil, 12 estados já

realizam os testes da Fase II (RS, RJ, SP, MG, BA, AL, PE, MA, AC, RO, GO e MS) e 4 estados aqueles da fase III (SC, PR, MG, ES). Assim há 16 estados que já fazem triagem neonatal, mais o Distrito Federal. A Figura 2 mostra a situação atual do PNTN nos estados brasileiros e quais fases do programa cada um realizam. (ARAGÃO, 2010)

Figura 2: Situação atual das fases do PNTN nos Estados Brasileiros



Fonte: Relatórios anuais enviados pela SES, 2010.

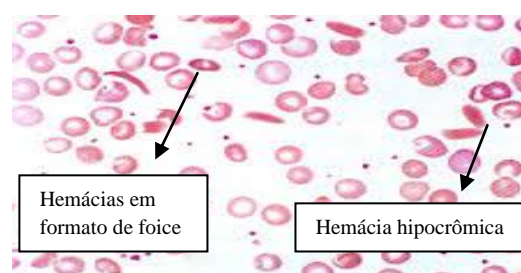
5.3. Teste de falcização

O teste de falcização consiste em avaliar qualitativamente a presença ou ausência de hemoglobina S nos eritrócitos. Seu princípio baseia-se na indução da falcização por meio da

desoxigenação da hemoglobina por agente redutor, como por exemplo, o metabissulfito de sódio a 2% em um microambiente formado no espaço entre lâmina e lamínula. O teste tem baixo grau de resolução, pois sua sensibilidade depende do tipo de agente redutor, do tempo de reação, da umidade de temperatura de vedação e da quantidade de hemoglobina fetal. A hemoglobina fetal funciona como diluidor da hemoglobina S, o que pode resultar como falso negativo. (RAVEL, 2014)

Em situação de diminuição de oxigênio as hemácias que apresentam HbS apresentam-se falcizadas (Figura 3) o que leva aos aparecimentos dos sinais e sintomas da AF.

Figura 3: Hemácias em formato de foice



Fonte: Disponível em: <<http://www.hemoglobinopatias.com.br/d-falciforme/intro.htm>>. Acesso em: 20 de Agosto de 2015.

5.4. Teste de eletroforese

A eletroforese de hemoglobina (Hb) é o teste confirmatório mais útil para separação e medição de hemoglobinas normais e algumas anormais. Por meio da carga elétrica, são separados diferentes tipos de Hb formando uma série de bandas pigmentadas em um meio (acetato de celulose ou gel de amido). Os resultados são então comparados com aqueles de uma amostra normal. (NAOUM, 2000)

5.4.1. Eletroforese alcalina de hemoglobina

A Eletroforese Alcalina é assim denominada, pois o tampão utilizado para esse fim tem pH variável entre 8,0 e 9,0, o ácido glutâmico é um aminoácido que tem sua cadeia lateral carregada negativamente, com ponto isoelétrico de 2,77. A valina tem o ponto isoelétrico de 5,97, sendo assim classificada como um aminoácido neutro. Essa troca de aminoácidos envolvendo a saída de um aminoácido com carga negativa e a entrada de outro neutro resulta na perda de cargas negativas da HbS em relação à Hb A, fato que modifica uma série de propriedades físico-químicas da hemoglobina, levando a todas as

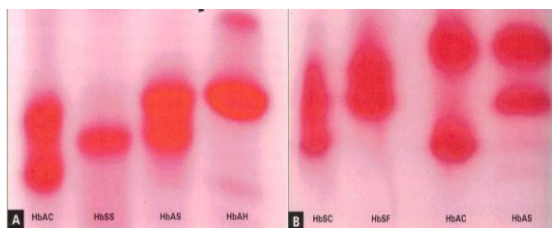
alterações presentes na doença, inclusive a mobilidade eletroforética mais lenta da HbS, facilitando o diagnóstico. Há dois tipos de Eletroforese Alcalina de Hemoglobina que são usados com maior frequência em laboratórios o Acetato de Celulose e a Agarose. (SANTOS, 2014)

5.4.2. Eletroforese de hemoglobina em fita de acetato de celulose

A eletroforese de hemoglobina em fita de acetato de celulose ou em filme de agarose é um teste amplamente conhecido, podendo ser tanto qualitativo quanto quantitativo. A eletroforese se baseia na diferente mobilidade eletroforética das hemoglobinas carregadas eletricamente permitindo a separação das bandas de migração de hemoglobinas. Como a hemoglobina é uma proteína carregada negativamente, as proteínas migram para o pólo positivo. As diversas hemoglobinas com defeitos estruturais causados por substituições de aminoácidos de diferentes pontos isoelétricos resultam na migração de diferentes mobilidades eletroforéticas. Como demonstra a Figura 4 essa análise permite a separação dos principais genótipos de hemoglobinas variantes e

talassemias que determina que a fração de hemoglobina esteja elevada. (NAOUM, 2004)

Figura 4: Eletroforese em gel PH alcalina



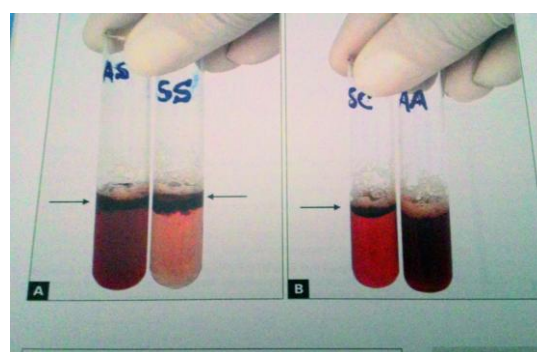
Fonte: Melo & Silveira, 2015

5.5. Teste de solubilidade

A prova de solubilidade com ditionito de sódio é um teste seletivo para detectar hemoglobina S, que se caracterizam pela sua insolubilidade quando induzida ao estado reduzido. O teste é realizado da seguinte forma prepara-se o tampão fosfato e acrescenta-se o redutor ditionito de sódio a 1% em tubos de ensaio pequenos. Pipetar 1 ml do tampão e adicionar 10 microlitros do concentrado de hemácias. A transparência dessa solução é analisada contra traços horizontais de linha preta em papel branco. Esse teste apresenta como resultado negativo ao total de visualizações das linhas negras através da solução e o resultado positivo, quando não se é capaz de distinguir as

linhas ao olhar através da solução. O teste de solubilidade positiva é confirmado com eletroforese alcalina de hemoglobina, como de mostrado a seguir na Figura 5. (ETTRE, 2000)

Figura 5: Teste de solubilidade em tubo formação de anel de precipitado de HbS.



*(setas) HbAS (1), HbSS(2) , Hb Sc (3) e Hb AA (4)

Fonte: Melo & Silveira ,2015

5.6. Técnica de cromatografia

A cromatografia é uma técnica que foi relatada cientificamente há pouco mais de cem anos e baseia-se na migração de componentes de uma mistura entre duas fases: a fase estacionária que retém elementos e a fase móvel que conduz a mistura por meio de um soluto através da fase estacionária. Pode ser utilizada para purificação e detecção de substâncias ou auxiliar na separação de substâncias indesejáveis. (DEGANI; CASE;

VIERA, 1998; RABB; GRANDINSON; MASON, 2009)

O papel de cromatografia é composto por moléculas de celulose que possuem afinidade pela água, mas muito pouca afinidade pela fase orgânica, atuando como suporte inerte contendo a fase estacionária aquosa (polar). À medida que o solvente contendo o soluto flui ao longo do papel, uma partição deste composto ocorre entre a fase móvel pouco polar e a fase estacionária. Com o fluxo contínuo de solvente, o efeito desta partição entre as fases móvel e estacionária possibilita a transferência do soluto do seu ponto de aplicação no papel para outro ponto localizado a alguma distância do local de aplicação no sentido do fluxo de solvente. A cromatografia em papel é uma das técnicas mais simples e requer menos instrumentos para a sua realização, sendo muito útil para a separação de compostos polares, (Figura 6). Devido à alta precisão e confiabilidade dessas técnicas, elas são muito utilizadas na detecção ou na separação de substâncias que estão em pequenas quantidades em uma mistura. (RABB; GRANDINSON; MASON, 2009)

Figura 6: modelo do método da técnica de cromatografia



Fonte:<http://www.engquimicasantosp.com.br/cromatografia-em-papel.html>.

TRATAMENTO

O tratamento com o paciente deve ser iniciado desde os primeiros meses de vida. A educação dos pais ou responsáveis sobre a doença é de suma importância, desde a primeira consulta, devem ser orientados quanto à importância de manter hidratação e nutrição adequadas e conhecer os níveis de hemoglobina e sinais de palidez. Os familiares devem ser alertados sobre a importância da prevenção das infecções, através das vacinações e do uso da penicilina profilática e encorajados a reconhecer as intercorrências da doença. O aconselhamento genético poderá ser oferecido casos pais assim o desejarem. (SILVA; SHIMAUTI, 2006)

Deve ser ressaltada a importância de uma nutrição adequada por meio do aconselhamento nutricional. O ácido fólico deverá ser prescrito, uma vez que as necessidades estão aumentadas, sobretudo no período de crescimento e durante a gestação. A deficiência de zinco tem sido sugerida, podendo ser uma das causas do atraso do crescimento e das úlceras presentes nas pernas desses pacientes. (BRAGA, 2007)

Atualmente, opções eficazes de tratamento relativamente disponíveis para o tratamento da anemia falciforme é o transplante de medula óssea (TMO) e a hidroxiuréia (HU), que ativa a síntese de HbF, reduzindo o número de crises algicas e melhorando assim o prognóstico dos pacientes com disfunção orgânica progressiva. O Transplante de medula óssea é uma medida curativa, quando se tem um doador compatível, mas é considerado de alto risco por apresentar grande índice de complicações e mortalidade. (BELISÁRIO, 2010)

De acordo com a Portaria nº 30, publicada em 1 de julho de 2015, no Diário Oficial da União a única possibilidade de cura é o transplante de medula óssea um procedimento

realizado ainda polêmico. Até então, a técnica era realizada no Brasil como pesquisa experimental com a publicação de uma nova portaria no Diário Oficial desta quarta-feira passa a fazer parte das opções de terapia pelo sistema de saúde SUS. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 2015)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste artigo apresentamos um recorte bibliográfico sobre o diagnóstico e prevalência da anemia falciforme. De uma forma geral, a anemia falciforme é uma doença hereditária de modo predominante em negros e considerando-se os países como África e Índia demonstrados neste estudo, percebeu-se sua influência na doença no Brasil, devida o processo migratório de afrodescendente.

Este trabalho não pretende esgotar a discussão sobre o diagnóstico e prevalência da Anemia Falciforme. Pelo contrário, é um levantamento bibliográfico inicial que abre novos rumos para a discussão do tema proposto, com o surgimento de novas questões.

Por isso, um estudo nesse sentido é de suma importância. Por fim,

esperam-se que este estudo sirva de suporte para o desenvolvimento da área em estudo, apontando possíveis consequências, assim as políticas públicas devem se concentrar para minimizar os efeitos da anemia falciforme.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrade SP. A incidência da anemia falciforme em três comunidades negras rurais do Estado do Tocantins - Brasil 2013.
- Aragão JJ. Doença falciforme no Brasil; Gazeta Médica da Bahia 80:3 (Ago-Out) 2010.
- Araújo, MCPE et al .Prevalência de Hemoglobinas anormais em recém – nascidos da cidade de Natal , Rio Grande do Norte , Brasil . Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , vol.20 p.128 , Jan – Fev ,2004.
- Belisário ; A.R . Genótipos da talassemia alfa e holótipos do agrupamento de genes da globina beta como moduladores da gravidade na doença falciforme; Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina Belo Horizonte, 2010.
- Braga J; Pellegrini A. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia. São Paulo, v.29 n.3, p.233-238, 2007.
- Braga, J.A.P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. Revista brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2007.
- Cançado, R.D; Jesus, J. A et al . A doença falciforme no Brasil. Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia São José do Rio Preto, V.29. n 3 p.203-206 2007.
- DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- Degani AL ; Case QL; Vieira PC. Cromatografia um breve ensaio. *Quím. Nova na Escola*, n. 7, p. 21-25, 1998
- Diniz D, Guedes C, Barbosa L, Tauil L. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006.

Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 25
1:188-194, Jan ,2009.

Ettre LS. Chromatography: the
separation technique of the 20th
century. *Chromatographia*, v. 51, n.
1/2, p. 7-17, 2000.

Ferraz, MHC, et al. Diagnóstico
Laboratorial da Doença Falciforme em
Neonatos e Após o Sexto Mês de Vida.
Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.29,
n.3, p. 218- 222 ,2007.

Holsbach DR, Ivo M, Honer M, Rigo L,
Botelho C et al .Ocorrência de
hemoglobina S no Estado de Mato
Grosso do Sul , Brasil . Revista
Brasileira de Patologia Med. Lab.
vol.44 n.4. p.277 agosto de 2008.

[http://www.hemoglobinopatias.com.br/d-
falciforme/intro.htm](http://www.hemoglobinopatias.com.br/d-falciforme/intro.htm)>. Acesso em: 20
de agosto de 2015 às 19h15 min.

[http://www.engquimicasantosp.com.br/
cromatografia-em-papel](http://www.engquimicasantosp.com.br/cromatografia-em-papel) acessado em 09
de outubro de 2015 às 22horas.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO
DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA
Resultados Preliminares do universo do

Censo Demográfico 2010. Rio de
Janeiro 2011.

Lobo C, Moura P, Ogeda L, Castilho S,
Carvalho S. Triagem Neonatal para
hemoglonopatias no Rio de Janeiro ,
Brasil . Revista Panam Salud Public a /
Pan Am J Public Health vol.13 p.2-3,
2003.

Loureiro MM, Rosenfeld S.
Epidemiologia de Internações por
Doenças Falciformes no Brasil. Rev.
Saúde Publica. Rio de Janeiro, v.39, n.6,
p. 943-949, 2005.

Manual de Normas Técnicas e Rotinas
do Teste de Triagem Neonatal.
Laboratório de Triagem Neonatal do
Hospital das Clinicas da Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto -USP
2011.

Melo & Silveira. Laboratório de
hematologia teorias e técnicas e atlas1 °
ed. Rio de Janeiro. Rubio, 2015.

Ministério da Saúde Secretaria de
Atenção à Saúde. Departamento de
atenção especializado; Manual de
Educação em Saúde, linha de cuidado

em Doença Falciforme Brasília - DF ,
vol. 2 2009.

Naoum PC, Naoum F.A. Doença das
células falciformes. São Paulo: Sarvier,
2004.

Naoum. Interferentes eritrocitários e
ambientais na anemia falciforme.
Revista Brasileira de Hematologia e
Hemoterapia, 2000 n. 22(1): 05-22.

Nogueira KDA et. al . Diagnóstico
Laboratorial da Anemia Falciforme.
Revista Científica do ITPAC,
Araguaína, v.6, n.4, Pub.2, outubro
2013.

Paiva RB, Ramalho AS, Cassorla RMS.
A anemia falciforme como problema de
saúde pública no Brasil. Rev. Saúde
Pública, 27: 54-8, 1993.

Pinheiro L, Gonçalves R, Tomé C,
Alcântara A, Marques A, Silva M.
Prevalência de Hemoglobina S em
recém-nascidos de Fortaleza.
Importância da investigação neonatal.
Revista Brasileira de Obstet. vol. 28
p.122,2006.

Rabb LM; Grandinson Y; Mason K et.
al. A trial of folate supplementation in
children with homozygous sickle cell
disease. Br. J. Hematol. 1983. n. 54:
589-94.2009

Ravel R. Laboratório clinico aplicações
clínicas dos dados laboratoriais
Revisores técnicos Mario Hiroyuki
Hirata, Rosário Dominguez Crespo
Hirata 6 °Ed Rio de Janeiro
Guanabara Koogan 2014.

Ravel R. Laboratório clinico aplicações
clínicas dos dados laboratoriais 6°Ed
Rio de Janeiro Guanabara Koogan
2014.

Santos EG. Desenvolvimento de uma
metodologia rápida e de baixo custo
para diagnóstico da Anemia Falciforme;
São Paulo 2014.

Silva JEP, Giovelli LL. Traço
falciforme uma visão, para s centros de
hemoterapia; Revista Saúde Santa
Maria v.36 2010.

Silva MC; Shimauti ELT. Eficácia e
toxicidade da hidroxiuréia em crianças
com anemia falciforme. Revista
Brasileira de Hematologia e
Hemoterapia. n. 28(2): 144-148 , 2006 .

Sociedade Brasileira de Transplante de
Medula Óssea
<http://www.sbtmo.org.br/noticia.php?id=366> acessado em 02 de set. de 2015 às
20h59min.

Steinberg, MH. Pathophysiologic ally
based drug treatment of sickle cell
disease. Trends in Pharmacological
Sciences. v. 27, n.4, p. 204-210, 2006.

Watanabe, AM et al. Prevalência da
hemoglobina S no Estado do Paraná,
Brasil, obtida pela triagem neonatal.
Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro,
vol.24 p993-1000, maio, 2008.