



ANEMIA FALCIFORME E A IMPORTÂNCIA DO TESTE DO PEZINHO REVISÃO DE LITERATURA

Debora Machado¹, Elenice Stroparo²

Resumo

A presente revisão de literatura discorre sobre a anemia falciforme, doença hereditária originária de diversos países africanos, que apresenta como característica a alteração da configuração das hemácias. Essas células são chamadas de células falciformes ou drepanócitos. O objetivo do estudo foi delimitado ao diagnóstico da anemia falciforme a partir do teste do pezinho em recém-nascidos. A partir de uma pesquisa qualitativa, foi possível analisar a relação da patologia com a malária, o que tem auxiliado no processo de expansão de estudos, atuação e orientação a profissionais da saúde e comunidade associada à temática no quesito tratamento terapêutico de pacientes falciformes. Com base no teste do pezinho e análises laboratoriais, o diagnóstico precoce tem amparado diversos casos da patologia no Brasil. Conclui-se que o aconselhamento genético contribui para que tais pacientes possuam maior suporte, o que pode prevenir as gerações futuras de maiores casos de incidência da anemia falciforme, por oferecer a opção de tratamento rapidamente, assim como condições de vida normal.

Palavras-chave: Anemia falciforme. Malária. Teste do pezinho. Aconselhamento genético.

Abstract

The present literature review presents a study on sickle cell anemia, which is a hereditary disease originating in several African countries. This disease has the characteristic of altering the configuration of the red blood cells, presenting a sickle shape. These cells are called sickle cells. This study's objective was delimited to the diagnostic of the disease based on the Guthrie test. From a qualitative research, it is possible to analyze the relationship between the pathology and malaria, which has assisted in the process of study expansion, performance and orientation to health professionals and the community associated to the theme in the therapeutic treatment of sickle cell patients. Based on Guthrie test and laboratory tests, the early diagnosis has supported several cases of the pathology in Brazil. It is concluded that genetic counseling contributes to more supportive patients, which might prevent future generations from presenting a higher incidence of sickle-cell anemia, which promotes quick treatment, as well as normal living conditions.

Keywords: Sickle cell anemia. Malaria. Guthrie test. Genetic counseling.

1 Introdução

A anemia falciforme é uma doença genética, causada por uma mutação no gene da globina. Essa mutação acontece após a substituição de uma base nitrogenada do códon GAG para GTG, o que tem como resultado a troca do ácido glutâmico (GLU) pela valina (VAL), no nucleotídeo que está na posição seis da proteína do gene. A substituição dessa base nitrogenada origina uma molécula de hemoglobina anormal, a hemoglobina S (HbS).

Pacientes que possuem a anemia falciforme apresentam alterações na morfologia das suas hemácias, elas têm o formato de foice, portanto o portador da doença tem problema de oxigenação

¹ Acadêmica do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

² Farmacêutica. Profª. da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

de tecidos. A sintomatologia dessa doença é icterícia, crise de dor, sequestro de hemácias no baço e úlceras pelo corpo. O portador possui limitações em seus hábitos de vida, ele deve evitar procedimentos que prejudiquem o transporte de oxigênio para os tecidos e órgãos.

Quando um paciente possui o traço falciforme significa que não irá apresentar alterações na morfologia das hemácias, portanto, não há alterações hematológicas e com isso sua fisiologia é normal. Em boa parte dos casos, o traço falciforme é encontrado a partir de estudos populacionais, através do teste do pezinho ou em uma análise devido a presença da hemoglobina S em algum membro da família.

Os pacientes que possuem o traço falciforme têm o genótipo AS e são heterozigoto (genes diferentes), e os que apresentam a doença falciforme tem o genótipo SS, sendo assim homozigoto (genes iguais). A hemácia do paciente com traço falciforme tem meia-vida normal e a falciformação *in vivo* só acontece quando o paciente é exposto a anestésias gerais, infecções, voos em avião não-pressurizado, exposições a regiões de grande altitude e excesso de exercício físico.

O objetivo da pesquisa é apresentar a importância da realização do teste do pezinho em todo o território brasileiro, para o diagnóstico laboratorial da anemia falciforme, distúrbio hematológico de origem genética, mais comum no Brasil; bem como trazer informações sobre os pacientes acometidos pela Anemia Falciforme e a forma de resistência à malária.

2 Metodologia

O presente trabalho é uma pesquisa qualitativa (revisão de literatura) sobre Genética da anemia falciforme. As bases de dados consultadas foram: Scielo, *Science Direct*, *Pubmed*, Google Acadêmico e para selecionar os artigos e textos foram utilizados os seguintes descritores: Anemia falciforme, eletroforese de hemoglobina, hemácias, falciformação, malária, entre outros. O período da pesquisa foi realizado entre fevereiro de 2017 a novembro de 2017, e a revisão contou com trabalhos dos últimos vinte anos.

3 Discussão

A anemia falciforme foi descoberta pelo cardiologista James B. Herrick em 1904. Os pacientes que possuem essa patologia apresentam alterações na morfologia das suas hemácias, elas têm o formato de foice, portanto o portador da doença tem problema de oxigenação de tecidos. Este defeito hematológico é comum e afeta milhares de pessoas em todo mundo de acordo com Ware, Tshilolo e Abboud (2017). Conforme o Ministério da Saúde (2012) esta falha genética teve origem no continente africano, porém pode ser encontrada em várias partes do planeta, com incidências na África, Arábia Saudita e Índia.

3.1 Sintomatologia

Como em boa parte das doenças, na anemia falciforme, existem os pacientes assintomáticos que não possuem manifestações da patologia e os sintomáticos que apresentam os sinais. A sintomatologia dessa doença é dada por icterícia, crise de dor, sequestro de hemácias no baço, infecções e úlceras pelo corpo.

A manifestação clínica mais comum é a crise de dor, que é causada pela obstrução de capilares pelas hemácias falciformizadas, gerando um bloqueio do fluxo sanguíneo e com isso também faz com que falte oxigênio nas extremidades. A dor é frequente em ossos e articulações, mas podem atingir qualquer parte do corpo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Infecções são mais recorrentes em pacientes falciformes. Logo após a descoberta da doença, nos primeiros anos de vida do paciente, é observado um sequestro de hemácias falcilizadas no baço recorrente, mas em vários dos casos há evolução e ocorre a formação de trombose e necrose no órgão, levando a atrofia e fibrose. Mesmo depois disso, o órgão ainda funciona, porém com sua capacidade limitada, deixando o paciente mais susceptível a infecções por organismos encapsulados, tais como o *Haemophilus influenzae* tipo b (hib) e o pneumococo (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

A icterícia em pacientes falcêmicos ocorre pela degradação da bilirrubina na pele, ela é liberada através da hemólise prematura dos eritrócitos. Esta icterícia não tem relação com o fígado como ocorre nas hepatites e na cirrose. A destruição de células faz com que ocorra hiperbilirrubinemia, portanto o paciente com esse sintoma apresentará pele e mucosas amareladas (MARTINELLI, 2004).

As úlceras pelo corpo geralmente, ocorrem na adolescência e em boa parte dos casos se tornam crônicas em razão da viscosidade do sangue causada pelas alterações eritrocitárias e má circulação periférica. Acontece com maior frequência em heterozigotos, do sexo masculino e acima dos 10 anos (PALADINO, 2007).

3.2 Tratamento

Cada paciente possui um tipo de tratamento na anemia falciforme, devido a sintomatologia diferenciada em cada caso. Para que haja uma qualidade de vida para o portador, é necessário um acompanhamento médico que indicará o recurso terapêutico mais indicado para cada portador.

Segundo Brewin e Howard (2017) as opções de tratamento são hidroxycarbamida, transfusão de sangue e transplante de células-tronco hematopoiéticas. Embora exista tratamento inespecífico, é uma doença incurável. Por isso, o ministério da saúde diz que é necessário um diagnóstico precoce, para garantir uma sobrevida maior para o paciente. Os tratamentos inespecíficos são usados para diminuir o sofrimento do portador.

O modo como é tratado o paciente com crise de dor, depende muito do seu histórico clínico, deve ser analisado o quadro clínico e a resposta do organismo para com o fármaco. As complicações geradas por ela resultam em crises dolorosas de difícil controle. São utilizadas drogas não-opioides,

como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) que agem no local bloqueando o processo inflamatório, opióides, que tem ação no sistema nervoso central, e ainda drogas adjuvantes, como anti-histamínicos e benzodiazepínicos (MARQUES; SILVA, 2007).

No caso das infecções, é necessário verificar qual o agente etiológico causador da infecção, para analisar qual tratamento será necessário para que o paciente volte ao seu estado normal.

Para o tratamento das úlceras nas pernas há recomendações gerais que são: repouso com o membro elevado e uso de drogas analgésicas. Também existe o tratamento local que consiste em curativos, pomadas, antibióticos tópicos, curativo bota de Unna, hidroterapia e Câmara hiperbárica. No tratamento cirúrgico é feito um debridamento ou enxerto de pele. E o tratamento sistêmico é transfusão sanguínea, antibióticos sistêmicos, sulfato de zinco oral e hidroxiuréia. Baseado na literatura internacional é possível analisar que diagnóstico precoce, sobretudo ao nascimento, e o tratamento adequado melhoram drasticamente a taxa de sobrevivência e a qualidade de vida dos doentes com anemia falciforme (CASSORLA; SILVA; RAMALHO, 1993).

3.3 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias é dividido em testes de triagem, dentre elas temos a primeira fase ou fase seletiva, segunda fase ou fase complementar e a terceira fase específica para hemoglobinas raras. Essas fases servem para melhor detecção de doenças, para que seja feito o tratamento mais específico para cada hemoglobinopatia. Na anemia falciforme, são usadas todas as fases de diagnóstico. O teste do pezinho também é feito para sua detecção e é realizado gratuitamente logo após o nascimento do bebê, proporcionando uma detecção precoce da hemoglobinopatia (NOGUEIRA; PAIVA; SILVA, 2013).

A primeira fase é formada por análises laboratoriais que possibilitam a identificação dos principais genótipos de variações de hemoglobinas. As análises são: Eritrograma, Morfologia eritrocitária, Eletroforese de hemoglobina em pH alcalino e Teste de resistência osmótica em NaCl 0,36%.

O eritrograma é um exame de suma importância, pois é um fator fundamental na diferenciação de genótipo da Hb SF da anemia falciforme com a Hb Fetal elevada, comparada com o outro genótipo da Hb SF na relação entre Hb S e talassemia beta. A morfologia eritrocitária, normalmente entra em conjunto com o eritrograma. Neste exame é realizada uma distensão sanguínea, e é visualizado através do microscópio as alterações morfológicas presentes na lâmina, nela são encontrados drepanócitos (NAOUM; NAOUM; NAOUM, 2017).

A eletroforese de hemoglobina em pH alcalino é uma análise que permite a ramificação dos principais genótipos de hemoglobinas, também é utilizado no teste do pezinho, para a detecção logo após o nascimento do bebê. O teste de resistência osmótica em NaCl 0,36% não tem importância como diagnóstico, porém tem função auxiliar, ele fica positivo em genótipos AC, SS, SC E SF, inclusive em casos de anemia ferropriva intensa (deficiência de ferro) (CANALLI et al, 2002).

A fase complementar serve para o auxílio do diagnóstico dado na primeira fase. Os exames feitos são: eletroforese em agarose ácida, eletroforese alcalina quantitativa, pesquisa intraeritrocitária de Hb H e contagem de reticulócitos. Porém, dessa fase apenas é utilizada para anemia falciforme a eletroforese em agarose ácida, os outros exames são para diagnóstico de outras hemoglobinopatias (CANALLI et al, 2002).

A eletroforese em agarose ácida tem como princípio a movimentação da molécula da hemoglobina induzida pelas cargas elétricas. Ela faz a diferenciação da hemoglobina (Hb) S das outras 22 hemoglobinas variantes e que possuem a mesma mobilidade da Hb S em eletroforese alcalina (NAOUM; NAOUM; NAOUM, 2017).

3.4 Teste do Pezinho

O teste do Pezinho ou Teste de Guthrie é um exame realizado preferencialmente no 3º dia de vida e deve ser colhido em todo recém-nascido. É um teste feito a partir do sangue coletado do calcanhar da criança, que tem por objetivo a identificação de doenças metabólicas, de hipotireoidismo e hemoglobinopatias (MOREIRA; RODRIGUES, 2003).

Logo após a coleta do material biológico, o sangue é colocado em um cartão de coleta que possui a área do papel-filtro, que é o local destinado para a absorção e transporte do sangue. A área de registro e informações é o local onde estão os registros do recém-nato e dos pais da criança (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O exame é disponibilizado e realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e pode ser realizado gratuitamente em hospitais e em unidades de saúde básicas. É um teste obrigatório por lei em todo o país e algumas cidades não permitem o registro do recém-nato se esta análise não tiver sido realizada anteriormente. E não existem contraindicações para a realização do procedimento. Tem o objetivo de diagnosticar precocemente as doenças falciformes, que habitualmente não apresentam sintomas no período neonatal e assim intervir no seu curso natural (ALMEIDA et al, 2009).

A amostra de sangue para análise, é coletada do calcanhar do recém-nascido, por ser uma região rica em vasos sanguíneos e menos dolorosa para a criança, o que facilita a coleta. O exame leva apenas alguns minutos para ser realizado. Caso o mesmo dê resultado positivo é recomendada a repetição do teste para a confirmação do diagnóstico da patologia (SILVA, 2001).

A importância do teste do pezinho é o diagnóstico precoce de várias doenças, entretanto existe uma versão mais básica do teste que faz uma análise laboratorial das seguintes patologias: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita, deficiência de biotinidade e da anemia falciforme e das outras hemoglobinopatias. Este teste de triagem neonatal, tem como objetivo de detectar prematuramente doenças congênitas que, se tratadas, evitam problemas posteriores (SANTOS; SALLES, 2009).

Como afirma Reichert e Pacífico (2003):

Porque é para o bem da criança; Porque realizando de imediato, previne doenças futuramente; Porque sendo feito o exame, se descobre o que a criança poderá ter no futuro; Porque descobre doenças como Diabetes, Hepatite ou outra doença grave; Porque muitas pessoas fazem; Porque as pessoas dizem que é importante; Porque sabe sobre o desenvolvimento mental da criança; Porque se a criança estiver com alguma doença, fica logo sabendo, e aí inicia-se o tratamento, ficando mais fácil; Porque descobre se a criança tem alguma doença que prejudique seu crescimento; Porque é obrigatório; Porque descobre o tipo de sangue da criança e se tem algum problema; Porque é um direito que toda mãe tem, de ser feito o teste em seu filho; Porque descobre se a criança tem deficiência física; Porque evita doenças, como problema no cérebro e no desenvolvimento da criança; Porque se não realizar o exame, a criança poderá ficar parálitica.

O Estatuto da Criança e do Adolescente, no inciso III, do Art. 10, da Lei n.º 8.069, de 13 de julho de 1990, estabeleceu que:

[...] os hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes, públicos e particulares, são obrigados a [...] proceder a exames visando ao diagnóstico e terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém-nascido, bem como prestar orientação aos pais [...].

Observa-se que a triagem neonatal é de suma importância e visa o bem da população; os recém-nascidos que não realizaram teste do pezinho no período pós-parto tem a necessidade da avaliação no serviço médico, para que caso a criança possua alguma anomalia possa ser feita a orientação correta e investigação correta da patologia. Essa investigação será considerada com a finalidade de um diagnóstico tardio e, nessas condições, a criança detectada se beneficiará com o acesso ao tratamento e acompanhamento especializado e, conseqüentemente, a uma melhor qualidade de vida. É importante levar em consideração que se o responsável legal recusar de fazer a coleta, ele deverá assinar um termo de compromisso e será orientado sobre os riscos da não realização do exame (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Logo após a emissão do resultado a família já é comunicada se a criança possui alguma anomalia. Todos os resultados serão entregues no local da realização do exame. Porém, caso o resultado seja positivo o profissional da saúde entrará em contato com a família para exames complementares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

3.5 Aconselhamento Genético

Os casais aconselhados apresentam um risco real, já estabelecido por vínculo reprodutivo estável, de gerar filhos com doença falciforme relevante, homocigoto ou heterocigotos duplos. Este aconselhamento serve para que seja evitada a disseminação da doença e para a avaliação dos pacientes para diminuir o risco de pacientes com a doença (RAMALHO; MAGNA, 2007).

Em todo momento o objetivo do aconselhamento é assistencial e educativo, permitindo que os pacientes tomem as decisões precisas e psicologicamente coerentes a respeito da concepção. Também tem função preventiva, explicando todos os riscos para a criança e assim os progenitores levarão em consideração o que será melhor (COELHO; GUIMARÃES, 2010).

O profissional que está habilitado para este tipo de serviço é um profissional da saúde, especialista em hemoglobinopatias com capacitação ou pós-graduação, supervisionado por um médico. Também é indicado o acompanhamento de psicólogos.

3.6 Prognóstico

As complicações da anemia falciforme são as causas de mortes prematuras nos pacientes. Antigamente, os casos de morte por falência dos órgãos e infecções eram altas e ocorriam em torno dos 20 e 40 anos. Atualmente o paciente falcêmico consegue ter uma qualidade de vida muito melhor com os avanços dos tratamentos, porém tudo depende da situação de cada paciente e que estado ele se encontra. A associação com persistência hereditária de hemoglobina fetal confere melhor prognóstico à doença (ANVISA, 2002).

3.7 Malária e Anemia Falciforme

Estudos mostram que em lugares com recorrência de malária existem mais casos de anemia falciforme. Naoum (2000) assegura que o protozoário causador da malária, o *Plasmodium falciparum* possui afinidade a hemácias íntegras, por isso o organismo dos moradores africanos, adaptou-se e ocorreu a modificação de hemácias normais em drepanócitos, para evitar o contato com a malária, pois o *plasmodium* não consegue estabelecer a parasitose.

Segundo pesquisas, há milhares de anos, o continente Africano passou por uma epidemia de malária, doença infecciosa transmitida pela picada do mosquito fêmea *Anopheles*, que surgiu após infecção do mosquito pelo protozoário do gênero *plasmodium*, entretanto a patologia pode ser adquirida por compartilhamento de agulhas contaminadas ou por via congênita no momento do parto.

Quando infecta o corpo humano, o parasita desloca-se para o fígado, onde há multiplicação intensa. Depois disso o *plasmodium* deixa o órgão, e entra nas hemácias, de acordo com Barbosa (2015). Quando o parasita adentra nos eritrócitos, multiplica-se rapidamente até que a hemácia se rompa, liberando mais protozoários para a corrente circulatória. Existem quatro espécies de *plasmodium* catalogadas, sendo elas: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*.

A falha genética ocorrida em grande parte da população africana ocidental, afro-americana, dentre outras, é causada pela falta do antígeno grupo sanguíneo Duffy, que tem por função ser receptor de merozoíta de *P. vivax* e de *P. Knowlesi*, que são o motivo de diferentes formas de malária no homem e no macaco, respectivamente. Sem esse Antígeno (Ag) é muito difícil acontecer

a invasão dos eritrócitos, pelo *P. vivax*. Essa função foi colocada em evidência por Miller et al (1975), mostrando a resistência dos eritrócitos Fy (a-b-) à invasão de merozoítas de *P. knowlesi* que eram cultiváveis *in vitro*, naquela época. Experimentos com *P. vivax* confirmaram isso em 1989, por Barnwell et al (1989).

O mecanismo de entrada no eritrócito pelo *Plasmodium* foi estudado por Aikawa et al (1978), que observaram, por microscopia eletrônica, que a porção apical do parasita faz o contato inicial com o eritrócito, criando uma pequena depressão na membrana. A área começa a ficar espessa e forma uma ligação com a membrana do merozoíto. Então, o merozoíto entra na superfície da hemácia por uma dobra da membrana celular para o interior da célula. Após a entrada completa do *Plasmodium*, o canal de entrada é fechado atrás dele. Essa junção tem importância crucial para a invasão do parasita. O paciente que não possui esse grupo sanguíneo fica menos susceptível a esse tipo de infecção, pois torna-se imune ao *Plasmodium vivax* (JENS, et al 2005).

Conclusão

A partir da revisão de literatura e da pesquisa realizada, conclui-se que a realização do teste do pezinho, que proporciona o diagnóstico precoce de alguma hemoglobinopatia, mais especificamente da anemia falciforme, é imprescindível para que pacientes recém-nascidos, possuintes da doença, tenham condições de prolongar a vida dentro dos padrões da normalidade. Conclui-se ainda, que existe uma relação entre a malária e a anemia falciforme que se deu a partir da resistência adquirida, pelos pacientes, ao parasita, já que o seu eritrócito é de formato falciforme. Dessa forma, o parasita não é capaz de se alojar na célula, gerando uma imunidade à doença.

A realização do teste do pezinho nos primeiros dias de vida da criança, auxilia, tanto no atendimento do pediatra caso a criança tenha alguma disfunção de saúde posterior, pois possibilita um tratamento personalizado, caso a criança seja falciforme; como também, colabora para a descoberta da origem da doença pela família. A orientação de um profissional também é importante caso o paciente falciforme queira ter filhos com outro paciente falciforme, para analisar a disseminação da doença.

O biomédico tem papel fundamental nesse tipo de análise laboratorial, pois contribui para o diagnóstico precoce da patologia, viabilizando melhores condições de vida para tais pacientes. Como consequência dos estudos comprobatórios da relação entre a malária e a anemia falciforme, a área da biomedicina teve expansão e melhores condições de orientação a profissionais da saúde e pacientes, assegurando mais informação e experiência em relação à patologia.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília, 2002. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>

AIKAWA M, MILLER LH, JOHNSON J, RABBEGE J. Erythrocyte entry by malarial parasites. A moving junction between erythrocyte and parasite. *J Cell Biol*;77(1), p.72-82, 1978.

ALMEIDA, CRISTIANE M. GARGIA, JÚLIA L. JÚNIOR, ANTÔNIO F. MEGID, THIAGO B. C. MENDONÇA, ANA C. Muito além do “Teste do Pezinho”. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. Marília, v. 21, n. 2, p. 88-93, 2009.

ANA L. CANDOLO MARTINELLI. Icterícia. *Simpósio Semiologia*. Ribeirão Preto, v. 37, c. 5, p. 246-252, 2004.

BARBOSA, R. L. Anemia Falciforme: uma abordagem para o ensino de genética. *Cruzeiro do oeste*, 2015. Disponível em <http://www.acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/42488/R%20-%20E%20-%20RODRIGO%20LUIZ%20BARBOSA.pdf?sequence=1>

BARNWELL JW, NICHOLS ME, RUBINSTEIN P. In vitro evaluation of the role of the Duffy blood group in erythrocyte invasion by *Plasmodium vivax*. *J Exp Med*. v. 169 p. 1795-802, 1989.

Brasil, Manual da Saúde, Malária. 2017. Disponível em <http://www.msmanuals.com/ptbr/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/infec%C3%A7%C3%B5es-parasit%C3%A1rias/mal%C3%A1ria>. Acesso em 28 de agosto de 2017.

Brasil, MANUAL DA SAÚDE, Malária. 2017. Disponível em <http://www.msmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7asinfeciosas/protozo%C3%A1rios-extraintestinais/mal%C3%A1ria>. Acesso em 29 de agosto de 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento. Brasília, 2012. Disponível em < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_condutas_basicas.pdf>. Acesso em 14 de agosto de 2017.

BREWIN, J. HOWARD, J. Sickle cell disease: an update on management. *Paediatrics and Child Health*. Oxford, v. 27, n. 9, p. 395-440, 2017.

CANALLI, ADREIA A. DOMINGOS, CLÁUDIA R. B. JÚNIOR, WILSON A. S. ZAMARO, PAULA J.A. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias semelhantes à HbS. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. Rio de Janeiro, v. 38, n. 4, p. 261-266, 2002.

DAYANA V. P. DI NUZZO, SILVANA F. FONSECA. Anemia Falciforme e Infecções. *Jornal de pediatria*. Rio de Janeiro, v. 80, n.5, p. 347-354.

E. JENS, T. PAGLIARINI, M. C. Z. NOVARETTI. Sistema de grupo sanguíneo Duffy: Biologia e prática transfusional. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São Paulo, v. 27, n. 2, p. 110-119, 2005.

GUEDES DA SILVA, DÁRIA, MARQUES, ISAAC ROSA. Intervenções de enfermagem durante crises algúicas em portadores de Anemia Falciforme. *Revista Brasileira de Enfermagem*. Santo Amaro, v. 30, p. 327-330, 2007.

GUIMARÃES, CÍNTIA T. L. COELHO, GABRIELA O. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*. Brasil, v. 15, p.1733-1740, 2010.

JOSEFINA A. P. BRAGA. Medidas Gerais no Tratamento das Doenças Falciformes. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São Paulo, v. 29, n.3, p. 233-238, 2007.

MAGNA, LUIS A. RAMALHO, ANTONIO S. Aconselhamento genético do paciente com doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. Campinas, v. 29, n. 3, p. 229-232.

MARTON DA SILVA, M. B. G. A coleta do Teste do Pezinho deve ocorrer sempre na alta hospitalar. *Revista Novidades e Notícias da Associação dos Fenilcetonúricos e Homocistinúricos do Paraná*. Curitiba, v.5, n.9, p.7, 2001.

MARTON DA SILVA, M.B.G.; LACERDA, M.R. - Teste do pezinho”: por que coletar na alta hospitalar. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. Goiás, v. 5 n. 2 p. 50 – 54, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Triagem Neonatal Biológica, Manual Técnico. Brasília, 2016.

MILLER LH, MASON SJ, DVORAK JA, et al Erythrocyte receptors for (*Plasmodium knowlesi*) malaria: Duffy blood group determinants. *Science*; v. 189, n. 4202, p. 561-563, 1975.

MOREIRA, MEL. RODRIGUES, MA. O bebê na UTI: intercorrências e exames mais frequentes. *Quando a vida começa diferente: o bebê e sua família na UTI neonatal*. Rio de Janeiro, p 43-55.

NAOUM, P. C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São José do Rio Preto, v. 22, n. 1, p 5-22, 2000.

NAOUM, P. C. NAOUM F.A. NAOUM P.F. Diagnóstico Laboratorial das Células falciformes. Hemoglobinopatias, Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, 2017. Disponível em <http://hemoglobinopatias.com.br/diagnostico-laboratorial-das-doencas-das-celulas-falciformes/>.

NOGUEIRA, KERLEM D. A. PAIVA, SABRINA G. SILVA, WILLY D. L. Diagnóstico Laboratorial da Anemia Falciforme. *Revista Científica do ITPAC*. Araguaína, v.6, n.4, 2013.

PEREIRA DA SILVA REICHERT, ALTAMIRA, CARVALHO PACÍFICO, VALQUÍRIA DE. Conhecimento de mães quanto a importância do teste do pezinho. *Revista Brasileira de Enfermagem*. Paraíba, v. 56, n. 3, p. 226-229, 2003.

SALLES, MARGHERITA, MENESES DOS SANTOS, INÊS MARIA. O conhecimento das mães acerca do teste do pezinho em uma unidade básica de saúde. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*. Rio de Janeiro, v. 1, n.1, p. 59-64, 2009.

SILVA, ROBERTO B. DE PAIVA. RAMALHO, ANTONIO S. CASSORLA, ROOSEVELT M. S. A anemia falciforme como problema de Saúde pública no Brasil. *Revista de saúde pública*. São Paulo, v. 27, n. 1, p. 54-58, 1993.

São José do rio preto, Hemoglobinopatias-Academia de Ciência e tecnologia, Análise Laboratorial para o Diagnóstico de hemoglobinopatias, 2017. Disponível em <http://hemoglobinopatias.com.br/analise-laboratorial-para-o-diagnostico-das-hemoglobinopatias/>

PALADINO, SILVIA F. Úlcera de membros inferiores na anemia falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São Paulo, v. 29, n.3, p. 266- 290, 2007.

WARE, R. E. MONTALEMBERT, M de. TSHILOLO, L. ABBOUD, M. R. Sickle Cell Disease. *Elsevier*. Amsterdã, v. 390, n. 10091, p. 311-323, 2017.