

## A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DETECÇÃO PRECOCE DA ANEMIA FALCIFORME

### THE LABORATORY DIAGNOSIS IMPORTANCE AND EARLY DETECTION OF SICKLE CELL ANEMIA

<sup>1</sup>RODRIGUES, Nathanna Caroline de Sousa; <sup>2</sup>VENERANDO, Roberto

<sup>1e2</sup>Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades  
Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

#### RESUMO

A anemia falciforme é uma doença genética, frequentemente encontrada em afrodescendentes, porém encontrada também em outras populações. É a enfermidade hereditária mais comum no Brasil e no mundo, possui forma homocigótica “SS”, a Anemia Falciforme (AF). Sua origem se dá através de uma mutação no cromossomo 11, ponto (GAG – GTG), no gene da globulina beta da hemoglobina, que origina uma hemoglobina S (HbS), hemoglobina anormal. Ocorre a substituição de um ácido glutâmico por uma valina, na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia  $\beta$ , essa mutação deforma o eritrócito e a célula perde seu formato discóide, tornando-se falcizada. Este trabalho sobre a anemia falciforme, evidencia a importância do diagnóstico laboratorial na detecção dessa doença, através do diagnóstico laboratorial que inclui testes de triagem, utilizados como um pré-diagnóstico: Hemograma, Teste de falcização, Teste de Solubilidade, Dosagem da Hemoglobina Fetal e Hemoglobina A2 e Triagem Neonatal, e após a triagem deve se realizar testes confirmatórios, considerados testes mais específicos na detecção da HbS, o mais utilizado é a eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose ou agarose, com pH entre 8,0 e 9,0. Este diagnóstico laboratorial deve ser realizado precocemente, e assim visa proporcionar ao portador da doença uma melhor qualidade de vida, tratamento adequado e diminuir a taxa de mortalidade.

**Palavras-chave:** Anemia Falciforme; Diagnóstico Anemia Falciforme; Triagem Neonatal; Parâmetros Laboratoriais.

#### ABSTRACT

The Sickle Cell Disease (SCD) is a genetic condition, it is most frequently found on people of African descent, however, it is also found in other populations. It is the most common hereditary disease in Brazil and in the world. It has the Homozygous shape “SS”. Its origin is a mutation on Chromosome 11, point (GAG-GTG), in the Beta Globulins gene of the Haemoglobin, this mutation creates the Haemoglobin S (HbSS), an abnormal Haemoglobin. There's the replacement of a Glutamic Acid for a Valine in position 6 from the N-terminal extremity in the  $\beta$  chain. This mutation deforms the erythrocyte and the cell loses it's discoid shape, acquiring a format similar to a sickle. This review project shows the importance of a diagnostic of this disease. The triage methods used as a pre-diagnostic are the Hemogram, Sickling Test, Solubility Test, Fetal and A2 Haemoglobin Dosage Test and the Neonatal Screening. After the triage, it is necessary to perform tests to confirm the diagnostic, these are more specific in detecting the presence of HbS, the most common of these is the Electrophoresis of the Haemoglobin in Cellulose Acetate or Agarose, with the pH between 8.0 and 9.0. This diagnosis needs to be done early, aiming to provide the afflicted person a better quality of life, the appropriate treatment and also lower the mortality rate.

**Keywords:** Sickle Cell Disease; Sickle Cell Disease Diagnostic; Neonatal Screening; Laboratory Parameters.

#### INTRODUÇÃO

A anemia é uma condição patológica, que diminui a massa de hemoglobina (Hb) e a massa eritrocitária. A diminuição da concentração de Hb, por si só não define a anemia, pois pode ocorrer em diversas condições fisiológicas, assim como na gravidez. No entanto, para fins práticos, a concentração da hemoglobina(ou o

hematócrito) é o parâmetro laboratorial mais utilizado para defini-la. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia é definida quando o indivíduo apresenta concentração de hemoglobina inferior a 12 g/dL em mulheres na pré-menopausa e inferior a 13,0 g/dL para homens e para mulheres na pós-menopausa. (SANTIS, 2019) .

A Anemia Falciforme (AF) é uma doença genética e foi citada pela primeira vez em 1910 por Herrick, e é frequentemente encontrada em afrodescendentes, porém, não é exclusiva dessa população. Apresenta-se com formas distintas: forma homozigótica SS, a Anemia Falciforme (HbS) e as heterozigóticas (Traços Falciformes), formadas por HbS e outras variantes de hemoglobinas, como: HbX, HbD e quando interagem com as talassemias ( $\alpha, \beta^0$  e  $\beta^+$ ). (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010; CORRÊA, 2016).

A origem da AF se dá por meio de uma mutação no cromossomo 11, no ponto (GAG – GTG), no gene da globulina beta da hemoglobina, e origina uma hemoglobina anormal: a hemoglobina S (HbS). A hemoglobina normal, é denominada hemoglobina A (HbA). A mutação é devido a substituição de um ácido glutâmico por uma valina, na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia  $\beta$ . Em algumas situações, as moléculas podem sofrer polimerização, o que leva a falcização das hemácias, diminuição da sua vida média, ocasiona vaso-oclusão, episódios de dor e lesão de órgãos. (CORRÊA, 2016; SOUZA *et al.*, 2016).

Os eritrócitos com predomínio da hemoglobina S, são chamados drepanócitos, e em decorrência de hipóxia, ganham formas semelhantes a de uma foice, assim se denomina o nome falciforme. Devido os drepanócitos não circularem de forma correta na microcirculação, há obstrução do fluxo sanguíneo capilar e sua própria destruição precoce. O mecanismo fisiopatológico da doença pode gerar fortes manifestações clínicas, principalmente a partir dos 3 meses do recém-nascido. Geralmente, devido aos níveis de hemoglobina serem altos esses indivíduos são assintomáticos nos 6 primeiros meses de vida. (CORRÊA, 2016).

Na falcização a membrana em formato de foice fica enrijecida e facilita o contato da superfície celular com as moléculas de adesão que circulam no sangue, que impede a correta circulação dessas hemácias, isto compromete o transporte de oxigênio celular e tecidual, facilita a vaso-oclusão pelas células estarem aderidas ao endotélio vascular e causa inflamações e infecções. (DE ALMEIDA; BERETTA, 2017).

O presente trabalho objetiva realizar um estudo sobre o diagnóstico laboratorial da anemia falciforme, evidenciar as principais técnicas laboratoriais utilizadas e ressaltar a importância em diagnosticar essa doença. Justifica-se por se tratar de uma patologia hereditária e ter uma alta prevalência no Brasil e no mundo, principalmente na população afrodescendente. Mostra a importância de ser realizado o diagnóstico laboratorial, por meio de detecção precoce através de triagem neonatal ou por meio exames laboratoriais específicos para a identificação da mutação. Isto proporciona a identificação da doença e a introdução de um tratamento que vise uma melhor condição de vida.

### **METODOLOGIA**

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura, no qual foi buscado a importância do diagnóstico laboratorial e a detecção precoce da anemia falciforme, evidência os principais exames utilizados na detecção da doença, que são testes de triagem e testes confirmatórios e explora esses métodos.

Este estudo foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica narrativa, onde a pesquisa realizada buscou os artigos nas bases de dados: *Scielo*, *Medline* e Google acadêmico. Foram selecionados artigos originais com seu texto completo, em português, publicados entre 2008 e 2022, foram lidos 31 artigos e utilizados 18, devido os demais artigos não estarem inseridos totalmente no contexto do tema proposto, foram utilizado unitermos para a pesquisa, como: Anemia Falciforme, Diagnóstico laboratorial da anemia falciforme, Fisiopatologia da anemia falciforme, e Parâmetros laboratoriais.

### **DESENVOLVIMENTO**

A OMS estima que nasçam cerca de 1.900 crianças com AF no Brasil todos os anos, a doença é incidente em 2% a 6% da população que reside nas regiões do país, a maioria são afrodescendentes, a alteração genética está presente em 6% a 10% dessa população. Por ter alta taxa de mortalidade, a AF tem grande importância na área clínica, hematológica, bioquímica, genética e epidemiológica, por esse alto grau de prevalência, o diagnóstico passou a ser obrigatório no Brasil, em todos os estados. Em 2001 iniciou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), criado através da Portaria nº 822, do Ministério da Saúde, de 06/06/2001 e obteve grande positividade na redução da morbimortalidade da DF. (PORTO *et al.*, 2020).

De acordo com Santis (2019) no Brasil a AF é considerada a doença monogênica mais comum, dependendo da população de cada região, a maior taxa de AF é encontrada no Nordeste (10%), e a menor no Sul do país (2%). É estimado o nascimento de uma criança com AF para cada 1.000 a 3.000 nascimentos, que soma 3.500 novos casos por ano.

Com a triagem neonatal, profilaxia antibiótica, vacinas melhores, mais segurança na transfusão sanguínea, de quelação de ferro e terapia com hidroxiuréia, a sobrevivência dos pacientes com doença falciforme apresentou grande melhora. Contudo a expectativa de vida das crianças teve elevado aumento, e a AF se tornou uma doença crônica. (SARAT *et al.*, 2019).

Segundo Nogueira, Silva, Paiva (2013) a característica da AF é uma mutação genética molecular da Hb, no cromossomo 11, que possui o sexto códon da cadeia beta ( $\beta$ ), envolve a troca de duas bases de DNA, a Timina é trocada por Adenina. A Timina produz o ácido glutâmico, que fornece energia, ajuda no funcionamento e metabolismo do cérebro, que é substituído pelo aminoácido valina, que é um aminoácido essencial, como consequência essa hemoglobina formada se polimeriza, o que causa as hemácias falciformes.

As vaso-oclusões que ocorrem principalmente em vasos pequenos, apontam o evento fisiopatológico que determina maior parte dos sinais e sintomas em pacientes com doença falciforme: crises alérgicas, sequestro esplênico, acidente vascular encefálico, entre outros. (FELIX, SOUZA, RIBEIRO, 2010 ).

O sequestro esplênico é resultado da estagnação aguda das células falciformes no baço, é uma complicação grave em que o baço aumenta em 2 cm ou mais, o que pode ser a causa frequente de morbi-mortalidade. Acontece de forma rápida, diminuindo subitamente os valores sanguíneos de hemoglobina, causando choque hipovolêmico. (SOUZA *et al.*, 2016).

O diagnóstico das hemoglobinopatias envolve dados clínicos, herança genética e outros fatores como: idade, coleta, tempo de estocagem da amostra, condições em que é armazenado a amostra (desnaturação da Hb), entre outras. O diagnóstico laboratorial da doença falciforme deve seguir as normas que estabelecem o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) , e é baseado em detectar a Hemoglobina S. (CORRÊA, 2016).

Deve ser realizado diagnóstico precoce da AF, pela triagem neonatal, que utiliza rastreio em pacientes de 0 a 28 dias de vida, com objetivo de identificar a população

infantil afetada, e em caso de AF, visar o tratamento adequado, e evitar assim sequelas e mortalidade. (SARAT *et al.*, 2019).

Para o diagnóstico da AF são utilizados testes de triagem, esses testes são feitos como um pré-diagnóstico, entre eles estão o Hemograma, Teste de falcização e Triagem Neonatal. Após a triagem há a necessidade de se realizar testes confirmatórios, são testes mais específicos que detectam a HbS, sendo o mais apropriado a eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose ou agarose, com pH entre 8 e 9. (NOGUEIRA; SILVA; PAIVA, 2013).

Segundo Porto *et al.* (2020) o principal diagnóstico da AF é através da triagem neonatal, o teste do pezinho, feito antes de aparecer sintomas clínicos, implementando práticas e cuidados preventivos e orientando os pais com relação ao RN. E através de orientação a família e aconselhamento genético, promove uma ação em relação a condição genética dos pais e analisa o risco de recorrência em gestações futuras.

Conforme De Almeida, Beretta (2017) é recomendado após realizar testes de triagem, a realização de testes confirmatórios por meio da detecção de HbS e associações, por meio de eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose (eletroforese alcalina), de eletroforese de hemoglobina em agarose (eletroforese ácida) e dosagem de hemoglobina fetal (HbF), que são realizados por laboratórios com especialização em biologia molecular.

O hemograma avalia quantitativamente e qualitativamente elementos celulares presentes no sangue, e utiliza o eritrograma como auxílio no diagnóstico de anemias. (CORRÊA, 2016).

Dentre os aspectos laboratoriais, no hemograma são avaliados os índices hematimétricos, a contagem de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas e a morfologia dos eritrócitos, nos quais as células falciformes se destacam, células em alvo, policromasia, dacriócitos, eritroblastos, esquisócitos, corpos de Howell- Jolly, micrócitos, macrócitos e pontilhados basófilos, a maioria dos resultados são normocíticos e normocrômicos de moderada ou acentuada intensidade, apresenta reticulocitose normal, há aumento na bilirrubina (não conjugada) de pacientes com AF, isso acontece pelo grande número de eritrócitos defeituosos, e a metahemoglobina se eleva em decorrência a constante oxigenação da HbS. Em portadores do traço falciforme não há alterações no hemograma. (SANTOS, 2022).

No Teste de Falcização, as hemácias a serem pesquisadas são submetidas a baixa concentração de oxigênio, essa hemácia ficará com forma de foice, por estar presente a solução de metabissulfato de sódio 2%. O metabissulfato quando entra em contato com o sangue da lâmina, vedado entre lâmina e lamínula por esmalte, deforma após algumas horas os eritrócitos que estão presentes a hemoglobina S. É um teste de baixa sensibilidade, não é muito indicado devido ao tempo de 24 para se obter o resultado, e também não caracteriza os genótipos da doença. É necessário a utilização de testes mais específicos como de Biologia Molecular. (DA SILVA, *et al.*, 2017).

Um outro teste de triagem é o Teste de Solubilidade, esse teste é baseado na insolubilidade da desoxihemoglobina S, enquanto hemoglobinas normais são solúveis. Muito utilizado como triagem em emergências e como teste confirmatório da doença, porém apresenta baixa sensibilidade no diagnóstico em recém-nascidos que são prematuros, sendo que seus eritrócitos ainda não são hemoglobina fetal HbF, para hemoglobina adulta, podendo resultar um falso positivo. (DA SILVA, *et al.*, 2017).

A hemoglobina fetal (HbF) predomina no período fetal e adultos considerados normais tem menos de 1% das hemoglobinas totais. As hemoglobinas normais em um adulto são: HbA: 96%-98%; HbA<sub>2</sub>: 2,5%-3,5% e HbF de 0%-1%. A hemoglobina A (HbA) é formada por duas cadeias  $\alpha$ , sintetizadas por genes no cromossomo 16 e duas cadeias  $\beta$ A (2 $\alpha$ 2 $\beta$ A), sintetizadas por genes no 11. A origem da HbS é a partir de uma única mutação de gene (mutação S), que afeta as cadeias  $\beta$  da HbA, e origina o gene  $\beta$ S. Nas cadeias  $\alpha$  (2 $\alpha$ 2 $\beta$ S), não há alteração. (MOUSINHO-RIBEIRO *et al.*, 2008).

Devido a concentração de HbF ser superior nos primeiros seis meses de vida do que as encontradas em adultos (1% a 2%), os recém-nascidos até seis meses portadores de AF são assintomáticos. A síntese das cadeias gama, que formam a HbF são substituídas após esse período por cadeias beta, e a produção de globinas é estabilizada e passa a produzir HbS em grande quantidade, e o indivíduo perde a proteção da hemoglobina fetal. (DE FIGUEIREDO, *et al.*, 2014).

Os indivíduos normais produzem <0,6% de HbF, em pacientes com AF a concentração de hemoglobina fetal é entre 0,5% a 30%, com média de 8%. A persistência na produção de altos níveis de HbF não gera consequências clínicas em pessoas saudáveis, e pode gerar benefícios em pacientes com AF. (GUALANDRO, 2009).

A hemoglobina S em indivíduos portadores da anemia falciforme é encontrada em mais de 80% na eletroforese de hemoglobina, a HbF entre 1% a 20%, e a hemoglobina A2 é encontrada de 2% a 4,5%. Indivíduos com o traço falciforme apresentam 50% a 65% de hemoglobina A, 35% a 45% de HbS e a hemoglobina A2 entre normal a pouco aumentada até 4,5%, a HbF apresenta porcentagem normal. (HENRY, 2008).

O teste do pezinho ou Teste de Guthrie é realizado em todo recém-nascido na primeira semana de vida, de preferência no 3º dia. Esse teste é fornecido pelo SUS, visa identificar de forma precoce doenças genéticas, como no caso da AF. É feito a partir do sangue coletado do calcanhar do RN, através da punção é retirado a primeira gota de sangue com gaze, por conter fluídos que podem interferir no resultado. É utilizado o papel-filtro encostando-o na nova gota formada e faz movimentos circulares com o cartão, até ser preenchido toda a sua demarcação, com o intuito de evitar que o sangue coagule. Esse procedimento de coleta é realizado pelo profissional, seguindo o Manual técnico do Ministério da saúde. (MACHADO, STROPARO, 2018; CAMARGO, FERNANDES, CHIEPE, 2019).

Diagnóstico Confirmatório (Detecção da HbS), é feito através da Eletroforese de Hemoglobina em Acetato de Celulose ou em Agarose. Esta técnica, devido ao seu baixo custo em comparação a outras técnicas moleculares, é o mais utilizado na rotina laboratorial, pode ser armazenado por longo prazo e possui fácil leitura dos materiais. A eletroforese é utilizada para realizar exames laboratoriais que fragmenta hemoglobinas, lipoproteínas, e outras substâncias com peso molecular baixo, como, aminoácidos, nucleotídeos, entre outros. É utilizado em exames laboratoriais e para o exame de hemoglobinopatias, e avalia o quanto há de hemoglobina fetal. Também avalia qualitativamente, separando genótipos de hemoglobina importantes, deixando o pH alcalino, entre 8,4 e 8,6, por possuir carga negativa a hemoglobina migrará para o polo positivo. (DE ALCANTARA *et al.*, 2021).

Para o tratamento e aconselhamento adequados há necessidade de um diagnóstico correto, após os dois meses de idade, através da confirmação laboratorial do resultado, em conjunto com o histórico clínico e exames físicos do indivíduo, juntamente com o genótipo dos pais. (CORREIA, 2016).

Na AF, quase todos os componentes da hemostasia incluindo função plaquetária, mecanismos procoagulantes, anticoagulantes e sistema fibrinolítico, estão alterados. Em vários estudos, os pacientes apresentam altos níveis trombina,

aumento na ativação da fibrinólise, níveis de proteínas anticoagulantes diminuídos, ativação de plaquetas, fator tecidual, entre outros. Contudo, a anemia falciforme é caracterizada por um estado de hipercoagulabilidade, mesmo em indivíduos estáveis. (CORRÊA, 2016).

Por se tratar de uma doença genética e hereditária, o aconselhamento genético é fundamental, para orientar pacientes portadores do traço falciforme, em relação a reprodutividade, com a finalidade de ajudar a família a compreender os aspectos, e como a herança genética está ligada a doença. É um processo que lida com a ocorrência ou o risco de ocorrência de uma determinada doença hereditária. O profissional orienta sobre os riscos genéticos, tratamento disponível, grau de sofrimento que a doença poderá causar, e a importância do diagnóstico precoce. (GUIMARÃES, COELHO, 2010).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia falciforme é uma doença genética e hereditária mais comum no Brasil e no mundo. Por ser uma doença genética, o aconselhamento genético tem o intuito de orientar casais portadores da doença ou do traço falciforme, com o objetivo de informar sobre reprodutividade, possibilidade de gerar filhos com a doença falciforme, e conscientizar sobre a importância do diagnóstico laboratorial precoce.

O diagnóstico laboratorial precoce é fundamental e deve ser feito nos primeiros dias de vida, através da triagem neonatal, esses testes são utilizados como um pré-diagnóstico, entre eles estão, o teste do pezinho, hemograma, teste de falcização, teste de solubilidade, dosagem da hemoglobina fetal. Deve ser realizado testes confirmatórios, sendo o padrão ouro, a eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose ou agarose. O diagnóstico laboratorial é de extrema importância na identificação da anemia falciforme, a partir dele, são delineadas condutas clínicas, que visam a qualidade de vida do portador.

### REFERÊNCIAS

CAMARGO, C. C.; DE ARAÚJO FERNANDES, G. M.; CHIEPE, K. C. M. B. Doenças identificadas na triagem neonatal ampliada. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 6, p. 6088-6098, 2019.

CORRÊA, Marcus Vinícius de Azevedo. **Parâmetros Laboratoriais no Diagnóstico da Anemia Falciforme: Uma Revisão**. Ijuí, RS, 2016. 27 f. Monografia



(Especialização em Hematologia Laboratorial. Universidade Regional do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, Ijuí, RS.

DA SILVA, N. C. H. *et al.* Principais técnicas para o diagnóstico da anemia falciforme: uma revisão de literatura. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-PERNAMBUCO**, v. 3, n. 2, p. 33-33, 2017.

DE ALCANTARA, P. G. A. *et al.* O papel da biomedicina no diagnóstico e aconselhamento genético nos casos de anemia falciforme The role of biomedicine in diagnosis and genetic counseling in cases of falciform anemia. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, n. 6, p. 56590-56605, 2021.

DE ALMEIDA, R. A; BERETTA, A. L. R. Z. Anemia Falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. **Revista brasileira de análises clínicas**, Araras, SP, v. 49, n. 2, p. 131-4, 2017.

DE FIGUEIREDO, A. K. B. *et al.* Anemia falciforme: abordagem diagnóstica laboratorial. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 12, n. 1, p. 98-105, 2014.

FELIX, A. A; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Uberaba, MG, v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010.

GUALANDRO, S. F. M. A associação anemia falciforme e hemoglobina fetal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 403-404, 2009.

GUIMARÃES, C. T. L.; COELHO, G. O. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. **Ciência & Saúde Coletiva**, Palmas, TO, v. 15, p. 1733-1740, 2010.

HENRY, J. B. Anemia . In Diagnostico clinico e tratamento por métodos laboratoriais. **Editora Macule**, pág. 656-658, 20 edição, 2008.

MACHADO, D; STROPARO, E. Anemia Falciforme e a importância do teste do pezinho revisão bibliográfica. **Revista Eletronica Biociencias, Biotecnologia e Saúde**, Curitiba, n. 20, 2018.

MOUSINHO-RIBEIRO, R. de C. *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.

NOGUEIRA, K. D. A.; SILVA, W. D. L.; PAIVA, S. G.. Diagnóstico laboratorial da anemia falciforme. **Rev. Científico ITPAC**, Araguaína, v. 6, n. 4, p. 1-5, 2013.

PORTO, A.S. *et al.* Diagnóstico e tratamento da Anemia Falciforme: Revisão de literatura. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**. Minas Gerais, v. 1, 235 p, 2020.

SANTIS, G.C. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. **Revista Usp**. Ribeirão Preto, 239 p, 2019.

SANTOS, Heloisa Damiani. Diagnóstico Laboratorial da anemia falciforme. Disponível em [https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie\\_vermelha/anemia\\_falciforme/19.pdf](https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/anemia_falciforme/19.pdf) . Acessado em 20/05/2022.

SARAT, C. N. F. *et al.* Prevalência da doença falciforme em adultos com diagnóstico tardio. **Acta Paulista de Enfermagem**, Mato Grosso do Sul, v. 32, p. 202-209, 2019.

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