



ANEMIA FALCIFORME: diagnóstico e tratamento em crianças

Rita Frances Alencar Damasceno¹

Nicolli Bellotti de Souza²

RESUMO

A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária fortemente presente entre os afrodescendentes. É caracterizada pela presença de eritrócitos cujo conteúdo predominante é a hemoglobina S que em condições de hipóxia, assumem forma semelhante à de uma foice, daí o nome falciforme, decorrente da polimerização da hemoglobina S₃. Dessa forma, no Brasil observa-se uma forte prevalência em função da grande miscigenação. Uma das principais características da anemia falciforme em relação à sintomatologia é sua grande variabilidade clínica, podendo apresentar-se em pacientes com graves quadros clínicos, graves complicações e constantes hospitalizações. Quanto mais cedo for diagnosticada, melhor a qualidade de vida do paciente portador da AF, dando início ao tratamento preventivo de infecções e ao acompanhamento ambulatorial. Dessa forma podemos notar a grande importância do farmacêutico, que hoje é considerado um importante aliado durante as profilaxias e tratamentos das doenças falciformes. Diante da considerável incidência de AF no Brasil, o farmacêutico deve estar preparado para orientar o paciente diante de diversas situações, tendo em vista os inúmeros sintomas que este poderá apresentar, tais como: crises algicas, crises aplásicas, crises de sequestro esplênico, crises neurológicas, síndrome torácica aguda, priapismo, febre, infecções, complicações renais, dentre outras.

Palavras-chave: Anemia falciforme. Tratamento. Farmacêutico.

ABSTRACT

Sickle-cell anemia (HF) is a hereditary disease that is strongly present among Afro-descendants. It is characterized by the presence of erythrocytes whose predominant content is hemoglobin S, which under hypoxia conditions assume a similar shape to that of a sickle, hence the sickle name, resulting from the polymerization of hemoglobin S₃. Thus, in Brazil we have a strong prevalence due to the great miscegenation. One of the main characteristics of sickle cell anemia in relation to symptomatology is its great clinical variability, and it can

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade Atenas

² Professora Orientadora do Curso de Farmácia da Faculdade Atenas

be present in patients with severe clinical conditions, serious complications and constant hospitalizations. The earlier it is diagnosed, the better the quality of life of patients with AF, initiating preventive treatment of infections and outpatient follow-up. In this way we can note the great importance of the pharmacist, who today is considered an important ally during prophylaxis and treatment of sickle cell disease. In view of the considerable incidence of PA in Brazil, the pharmacist should be prepared to advise the patient in a variety of situations, considering the innumerable symptoms that he may present, such as: seizures, aplastic seizures, splenic sequestration seizures, neurological crises, acute thoracic syndrome, priapism, fever, infections, renal complications, among others.

Keywords: Sickle cell anemia. Treatment. Pharmacist.

INTRODUÇÃO

O termo Anemia Falciforme é utilizado para determinar um grupo de alterações genéticas caracterizadas pelo predomínio da hemoglobina S (Hb S). Dentre essas alterações citamos a anemia Falciforme (Hb SS), as duplas heterozigoses, ou seja, as associações de Hb S com outras variantes de hemoglobinas, tais como, Hb D, Hb C, e as interações com talassemias. As síndromes falciformes incluem ainda o traço falciforme (HbAS) e a anemia falciforme associada à persistência hereditária de hemoglobina fetal (HbS/PHHF) (BRASIL, 2002).

A anemia falciforme (AF) é a condição de origem hereditária de maior prevalência no país, sendo que dentre a população negra cerca de 0,1% a 0,3% é afetada. Em decorrência da alta taxa de miscigenação, é observada também em parcela cada vez mais significativa da população caucasiana brasileira. Estimativas indicam que 5-6% da população portam o gene da Hemoglobina S (HbS), e que a incidência fica em torno de 700 – 1000 novos casos por ano. É uma doença crônica, incurável, embora tratável, e que geralmente traz alto grau de sofrimento aos seus portadores, que merecem atenção especial do ponto de vista médico, genético e psicossocial (FIGUEIREDO, 2014).

As manifestações clínicas dos portadores da AF podem variar de quadros algícos leves a um potencial risco de vida, devido a vasclusão secundária à falcização das hemácias, sendo esse o principal mecanismo patológico desencadeante (SERJEANT, 1997).

O teste mais utilizado ao diagnóstico de AF é a eletroforese da hemoglobina (SERJEANT, 1997). Para que haja um diagnóstico confirmatório, além da eletroforese, é

necessária a realização de exames tais como hemograma e dosagens da hemoglobina Fetal (BRASIL, 2002).

Os dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde do Brasil estimam que nascem anualmente em território nacional cerca de 3.500 crianças com anemia falciforme e cerca de 200.000 com traço falciforme (BRASIL, 2008).

Segundo Diniz *et al* (2009), no Distrito Federal, foi encontrada uma prevalência de 323 casos de HbAS e de 9 casos de HbSS para cada 10.000 nascidos vivos. Essa elevada taxa de prevalência repercute na necessidade do diagnóstico precoce, na pronta ação dos profissionais de saúde e de políticas de saúde pública que permitam diagnosticar e acompanhar adequadamente esses indivíduos.

Neste contexto é de grande importância que todos os recém-nascidos realizem o teste de triagem neonatal, com o objetivo de investigar a existência de hemoglobinopatias. Quanto mais precoce for realizado o diagnóstico, mais eficaz será o tratamento. A partir da detecção e do conhecimento da fisiopatologia e comorbidades associadas, pode-se lançar mão de estratégias de tratamento e prevenção de complicações, propiciando um viver mais saudável com melhor qualidade de vida. A criança portadora da AF, assim como os adultos, apresenta sintomas que podem levar a um grave quadro clínico, o que exige alguns cuidados especiais. Nesse contexto, o farmacêutico, além de poder participar do processo de diagnóstico, tem o papel de acompanhar esse tratamento, fazendo as devidas orientações no que se refere aos medicamentos utilizados.

ORIGEM E INCIDÊNCIA DA ANEMIA FALCIFORME

Anemia Falciforme é nome que se dá à condição onde se tem um grupo de alterações genéticas caracterizadas pelo predomínio da hemoglobina S (Hb S). Dentre essas alterações, citamos a anemia Falciforme (Hb SS), as duplas heterozigoses, ou seja, as associações de Hb S com outras variantes de hemoglobinas, tais como, Hb D, Hb C, e as interações com talassemias. As síndromes falciformes incluem ainda o traço falciforme (HbAS) e a anemia falciforme associada à persistência hereditária de hemoglobina fetal (HbS/PHHF) (BRASIL, 2002).

A associação da AF à etnia negra se dá pelo fato de que o primeiro caso foi identificado em 1910, pelo médico James B. Herrik, em um jovem caribenho de etnia negra. Após este primeiro relato, tanto na literatura brasileira quanto na norte-americana acreditou-se

que existe uma forte relação entre raça e doença (TAPPER, 1999). A AF é mais prevalente na África Tropical e em todos os países nos quais existe a mistura de africanos na formação étnica da população. No Brasil, podemos então, relacionar a prevalência ao percentual de afrodescendentes, sendo que em cada região acontece uma considerável variação, de um caso novo para 500 nascidos vivos (Bahia) até um caso novo para 8.000 nascidos vivos (Rio Grande do Sul) (LOPES, 2000). No Brasil, mais de 8.000 pessoas apresentam anemia falciforme de forma homozigota e de mais de dois milhões de pessoas apresentam traço falciforme. Estima-se que a cada ano ocorra um acréscimo de 700 a 1.000 novos casos de doença falciforme, incluindo as formas interativas com outras anormalidades hereditárias (OLIVEIRA, 2003).

ESTRUTURA E FUNÇÃO DA HEMOGLOBINA

A hemoglobina (Hb) é uma molécula de proteína esferoide e globular constituída por uma estrutura quaternária, contendo quatro subunidades formadas por dois pares de cadeias globínicas polipeptídicas, denominadas cadeia alfa e não-alfa (NETO & PITOMBEIRA 2003). Quimicamente, a estrutura da Hb está unida a um núcleo prostético de ferro, denominada ferroprotoporfirina IX (heme), que apresenta a função primordial de receber, ligar ou liberar oxigênio aos tecidos. A afinidade de ligação da hemoglobina ao oxigênio é determinada pela natureza das cadeias da hemoglobina (INÍGUEZ et al, 2003). A cadeia alfa da globina é composta de cento e quarenta e um aminoácidos, enquanto que a cadeia não-alfa é formada por cento e quarenta e seis. São justamente as diversas combinações de proteínas que dão origem aos diferentes tipos de hemoglobinas presentes no eritrócito, desde a fase embrionária até a fase adulta (SERJEANT, 1997).

A produção das hemoglobinas embrionárias ocorre por um período de até três meses do início da evolução gestacional. Por grande parte da vida intrauterina prepondera a produção da hemoglobina fetal (HbF), devido ao incremento da produção das cadeias alfa e gama e à sua combinação ($\alpha 2\gamma 2$), decaindo logo após os primeiros seis meses de vida. O gene da cadeia beta (β) globínica é expresso, com pouca intensidade, nas primeiras seis semanas de vida fetal, mas a partir deste período ocorre uma mudança (*switch*), quando a síntese de cadeia γ é largamente substituída pela síntese de cadeia β , dando origem à produção da hemoglobina A ($\alpha 2/\beta 2$). O mecanismo pelo qual esta mudança ocorre ainda é desconhecido, parecendo dever-se ao estado de metilação do gene, ou, ainda, ao

acondicionamento cromossômico ou a outras condições que podem afetar ou influir na transcrição genética (NETO & PITOMBEIRA, 2003).

A produção das cadeias delta (δ) tem seu início por volta da 25ª semana da gestação, em concentrações reduzidas, e nestes níveis permanece até o nascimento, aumentando lentamente, estabilizando-se por volta do sexto mês de vida em diante. Estas cadeias, quando ligadas às cadeias alfa (α), darão origem à hemoglobina $A_2(\alpha_2/\delta_2)$. A hemoglobina A está presente nos eritrócitos após os seis meses iniciais de vida e por toda a fase adulta, sendo composta por dois pares de cadeias polipeptídicas: α_2/β_2 . A distribuição proporcional das diferentes hemoglobinas nas hemácias do indivíduo a partir deste período fica assim definidas: HbA = 96%-98%; HbA₂ = 2,5%-3%; e HbF = 0%-1% (NETO & PITOMBEIRA, 2003).

Quanto mais hemoglobina fetal existir dentro da hemácia, mais o oxigênio estará retido dentro da célula e, logo, menores serão os efeitos da baixa de oxigênio na reologia da hemácia falciforme. Assim, o aumento da HbF reduz a polimerização da HbS resultando em curso clínico mais brando (LOPES, 2009).

Ainda durante os três primeiros meses de vida, esta característica citada acima consegue ser mantida. Entretanto, por volta dos seis meses o padrão de extração de oxigênio é semelhante ao de um adulto e ao oitavo mês este se torna idêntico (INÍGUEZ et al, 2003).

A principal função da hemoglobina consiste no carreamento de oxigênio desde sua captura nos alvéolos até a intimidade dos tecidos. Cada molécula de hemoglobina é capaz de carrear quatro moléculas de oxigênio, ligadas aos grupos hemes, quando totalmente saturada. Durante a oxigenação da HbA as cadeias betas se movem simultaneamente fazendo com que haja maior avidéz pelo oxigênio. No momento em que estas cadeias atingem estabilidade, tem-se uma redução da afinidade. Outros fatores capazes de reduzir a afinidade da hemoglobina com o oxigênio são alterações estruturais na cadeia globínica, queda no pH e aumento da temperatura corporal (WEATHERALL, 1997).

GENÉTICA DA HEMOGLOBINA S

As hemoglobinopatias são doenças geneticamente bem determinadas, as quais apresentam significativa prevalência e morbidade em todo mundo (WEATHERALL, 1997).

Na população brasileira, uma das mais frequentes hemoglobinas anormais é a hemoglobina S, a qual surge em decorrência de uma mutação na cadeia beta da globina onde

ocorre substituição de ácido glutâmico pela valina na posição seis. Esta mutação faz com que a Hemoglobina S resultante sofra polimerização quando submetida a baixas concentrações de oxigênio, acarretando mudanças em sua forma e aumentando a viscosidade sanguínea com formação de cristais tactóides. Estas alterações constituem a base fisiopatológica das alterações falciformes (EATON & HOFRICHTER, 1996).

Três características geneticamente determinadas têm importância na gravidade da evolução clínica: os níveis de hemoglobina fetal (HbF), a concomitância de alfa-talassemia e os haplótipos associados ao gene da HbS. Os níveis de HbF estão inversamente associados à gravidade da doença. Há cinco diferentes haplótipos associados ao gene da HbS, cada um recebendo o nome da região ou grupo étnico em que é mais prevalente: Senegal, Benin, Banto, Camarões e Árabe-Indiano. A doença falciforme associada aos haplótipos Senegal e Árabe-Indiano é muito mais benigna do que aquela associada aos demais haplótipos, enquanto há indícios de que a doença associada ao haplótipo Banto pode ser mais grave do que a forma associada ao haplótipo Benin. A proporção de pacientes com os diversos haplótipos diverge nas diferentes regiões da América, segundo a origem étnica das populações negras. Na América do Norte e no Caribe predomina o haplótipo Benin, seguido pelo Senegal e Banto em proporções semelhantes. No Brasil predomina o haplótipo Banto, seguido pelo Benin, sendo quase ausente o haplótipo Senegal. Uma das consequências deste fato é que a gravidade e a evolução clínica da doença falciforme no Brasil podem ser diversas daquelas observadas em outros países (BRASIL, 2001).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Existem diversos métodos utilizados para a pesquisa diagnóstica de alguma hemoglobinopatia. Dentre os métodos utilizados para triagem de hemoglobinas anormais, destacam-se: Resistência Osmótica em solução de Cloreto de Sódio a 0,36%; Eletroforese em pH alcalino em acetato de celulose; Análise da morfologia eritrocitária. Para confirmação diagnóstica, utiliza-se: Pesquisa de Corpos de Heinz e Agregados de Hemoglobina H; Eletroforese em pH ácido; Dosagem de Hemoglobina A2; Dosagem de Hemoglobina Fetal (FIGUEIREDO et al, 2014).

Os testes de falcização e de solubilidade, quando realizados para avaliação de um recém-nascido, devem ser repetidos até um ano após o nascimento, em virtude do nível de

HbF só começar a declinar por volta do 6º mês de vida e, a partir dessa época, se iniciar a produção de hemoglobinas normais do adulto (HbA) (FIGUEIREDO et al, 2014).

A triagem neonatal para a HbS é de fundamental importância para o diagnóstico da anemia falciforme, possibilitando a instituição de tratamento preventivo, no sentido de diminuir a morbidade e mortalidade na infância (FIGUEIREDO et al, 2014). Embora as maiores taxas de mortalidade ocorram nos dois primeiros anos de vida, a inclusão obrigatória do teste de triagem neonatal, o qual também tem a finalidade de triar indivíduos com outros tipos de hemoglobinopatias, vem demonstrando ser um importante passo na diminuição dessas taxas, pois permite a investigação para identificação precoce desses indivíduos e conseqüentemente a introdução de profilaxia adequada e seguimento ambulatorial regular (INÍGUEZ et al, 2003).

O objetivo dos programas de triagem neonatal para hemoglobinopatias é a busca ativa dos portadores da doença falciforme. No entanto, os métodos laboratoriais de triagem neonatal permitem detectar também os portadores do traço falciforme, que constituem uma parcela significativa da população. A identificação dos portadores do traço gera ansiedade nos familiares e nas equipes de saúde responsáveis pelo atendimento. Os indivíduos heterozigotos para doença falciforme são geralmente assintomáticos, e a sua identificação, apesar de não oferecer nenhum benefício imediato ao recém-nascido, interessa a todos, pois possibilita a identificação de casais com risco de ter um filho doente (MURAO & FERRAZ 2007).

Atualmente, a maioria dos programas de triagem neonatal substituiu os métodos convencionais pela eletroforese por focalização isoeletrica (IEF) e/ou pela cromatografia líquida de alta resolução (do inglês, HPLC). Qualquer uma dessas técnicas pode ser utilizada de forma isolada para a triagem inicial, pois constituem métodos de elevada precisão, devendo todo resultado positivo ser repetido em mesma amostra para confirmação. Todos os casos que apresentarem padrão inconclusivo ou duvidoso pela técnica de escolha deverão ser reavaliados por outro método visando aumentar a sensibilidade e a especificidade. Portanto, o ideal é que todo laboratório de triagem trabalhe com os dois métodos, sendo um o de uso rotineiro e o outro para complementação. Nestes casos, as duas técnicas utilizadas deverão ser reportadas no laudo com os resultados. (FERRAZ & MURAO 2007).

Um teste simples como a pesquisa de drepanócitos (prova de falcização), embora incapaz de diferenciar os vários genótipos, pode confirmar a presença da HbS. A repetição da eletroforese confirma o perfil hemoglobínico num melhor momento, ocasião em que se aproxima do perfil do adulto (FIGUEIREDO et al, 2014).

Em recém-nascidos com hemoglobinopatias, principalmente aquelas que envolvem a cadeia beta da globina, os testes de triagem só encontrarão traços da hemoglobina variante, sendo o perfil hemoglobínico característico obtido somente após o sexto mês de vida. Daí a importância da repetição dos exames até o final do primeiro ano de vida. Isto se deve ao fato de que, após os primeiros meses de vida, com o aumento da produção das cadeias beta e com a diminuição correspondente da síntese das cadeias gama, ocorre uma diminuição da concentração da hemoglobina fetal e, no caso de indivíduos normais, um aumento correspondente da concentração da hemoglobina A. Nas hemoglobinopatias, a substituição da hemoglobina F se faz a partir do código genético herdado. Na doença falciforme a HbS passa a predominar sobre a HbF e, assim, emergem as manifestações clínicas. As hemoglobinas identificadas pelos testes são relatadas em ordem crescente de sua concentração. Assim, a representação do perfil hemoglobínico do recém-nascido normal é HbFA, por ser a concentração da hemoglobina fetal (HbF) superior à da hemoglobina normal do adulto (HbA) (FERRAZ & MURAO 2007).

Segundo Ferraz e Murao (2007), o nascimento, as crianças com hemoglobinopatias, ou as portadoras de traço, também apresentam predomínio da HbF. Na doença falciforme teremos as seguintes possibilidades fenotípicas de acordo com a herança genética:

- a) HbFS (presença de S e ausência de A);
- b) HbFSC ou FSD - Punjab, etc (presença de S com outra variante hemoglobínica, na ausência de A);
- c) HbFSA (presença de S em maior concentração que A).

Além da hemoglobina S, outras variantes hemoglobínicas podem ser detectadas pelos testes de triagem, sendo as mais comuns as hemoglobinas C, D, E, J e G.

Na doença falciforme, um mesmo resultado da triagem pode estar associado a diferentes genótipos com diversidade clínica. Assim, o fenótipo FS reflete vários genótipos com ampla variação na gravidade das manifestações clínicas. A maioria das crianças FS apresenta a doença falciforme na sua forma homocigótica (anemia falciforme), mas outras situações como a S/b⁰ talassemia e a S/b⁺ talassemia (principalmente em prematuros quando a concentração de HbA ainda pode estar abaixo do limite de detecção do método) e S/PHHF (Persistência Hereditária de Hemoglobina Fetal) também podem apresentar esse achado nos testes de triagem (FERRAZ & MURAO, 2007).

Pode ocorrer, também, co-herança com a a-talassemia. Qualquer que seja o fenótipo encontrado, todo recém-nascido com resultado positivo para a doença falciforme requer encaminhamento médico, e uma nova amostra confirmatória deve ser analisada após o sexto mês de vida. Um protocolo de acompanhamento incluindo medidas profiláticas e educativas deve ser então instituído (FERRAZ & MURAO 2007).

O Ministério da Saúde instituiu a Portaria GM/MS N° 822 que prevê, no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), o diagnóstico, tratamento e acompanhamento da fenilcetonúria, do hipotireoidismo congênito, da fibrose cística, da doença falciforme e de outras hemoglobinopatias. A inclusão da triagem de hemoglobinas representa o reconhecimento da relevância das hemoglobinopatias como um problema de saúde pública no País (BACKES, 2005).

SINTOMATOLOGIA E COMPLICAÇÕES DA ANEMIA FALCIFORME

Uma das principais características da anemia falciforme em relação à sintomatologia é sua grande variabilidade clínica, com um espectro que vai de pacientes apresentando graves quadros clínicos, graves complicações e constantes hospitalizações até pacientes com branda evolução e quadros paucissintomáticos (LORENZI, 1999).

Ao nascimento, o neonato é protegido pela elevada quantidade de HbF até por volta de oito a dez semanas de vida. A partir deste período ocorre uma considerável queda na quantidade de HbF, com aumento expressivo da HbS. Devido a este fato é que só a partir deste período que se iniciam as manifestações hematológicas características da AF (BEUTLER, 1995).

A hemólise das células falciformes é responsável pela anemia, que raramente é sintomática, havendo uma adaptação do organismo aos seus valores basais. Muitos pacientes toleram níveis de hemoglobina entre 5 e 7 g/dL. Além dos episódios agudos detectáveis clinicamente, a vasclusão que ocorre em qualquer topografia em que exista fluxo sanguíneo pode acontecer de forma assintomática na microcirculação, várias vezes ao dia. A cicatrização e a fibrose resultantes do mecanismo de reparo celular que ocorrem em pequenas proporções no tecido comprometem, em longo prazo, a função dos vários órgãos, inclusive órgãos vitais. A doença falciforme é, por conseguinte, uma doença crônica com curso clínico pontuado por episódios agudos (LOPES, 2009).

CRISES DOLOROSAS

São caracterizadas pelo surgimento agudo de dor que podem afetar vários segmentos e podem ser classificadas em óssea, torácica ou abdominal. Esses episódios ocorrem com frequência variável em cada indivíduo, sendo o primeiro sintoma da doença em mais de 25% dos pacientes e o sintoma mais frequente após os dois primeiros anos de vida (LOPES, 2009).

A incidência e a prevalência variam de acordo com a faixa etária, sexo, genótipo e alterações laboratoriais. Em crianças menores de 5 anos, a dactilite que ocorre nos pequenos ossos das mãos e pés (também chamada “síndrome mão-pé”) e é a crise dolorosa mais observada, podendo ser até mesmo a primeira manifestação da doença. A partir dos 15 e até os 25 anos de idade, observa-se aumento na incidência de crises dolorosas principalmente nos pacientes do sexo masculino. Após 30 anos, as crises ficam menos frequentes e mais severas, tornando-se raras após os 40 anos. Na mulher grávida e na puérpera existe um risco aumentado de crises dolorosas. Indivíduos com níveis de hemoglobina mais elevados e maior contagem reticulocitária apresentam maior frequência de crises (BRASIL, 2001).

A dor característica deste quadro é consequência de uma crise vaso-oclusiva (CVO), resultado da obstrução dos vasos sanguíneos pelas hemácias falciformes. Esta obstrução gera uma lesão isquêmica tecidual. As crises algícas manifestam-se em geral por dores musculoesqueléticas, abdominal ou torácica, entretanto, esta pode se originar em qualquer tipo de tecido ou órgão do corpo. Os quadros frequentes de dor abdominal são em geral decorrentes do infarto do baço, geralmente com início após os seis ou oito anos, idade em que começa ocorrer a fibrose no baço com consequente redução deste órgão (WANG et al, 1998).

Com orientação, a maioria dos episódios dolorosos pode ser tratada no domicílio, com uso de analgésicos de acordo com o grau em que a dor se apresenta. Ainda recomenda-se maior ingestão de líquidos durante o período de crise. O paciente deve conhecer as medidas a serem tomadas em caso de dor e identificar com clareza quais os sinais e sintomas que impõem a ida ao hospital (LOPES, 2009).

Quando o paciente buscar atendimento hospitalar de emergência, empregar, quando possível, escalas de dor adequadas à capacidade cognitiva de cada paciente, por

constituírem método objetivo para orientar a adequação das medicações. Rotineiramente exames complementares não são indicados, exceto na presença de sintomas associados.

De acordo com Sena (2011), as bases terapêuticas incluem a analgesia eficaz, hidratação (método de Holliday Segar), tratamento dos fatores desencadeantes quando presentes (desidratação, infecções, entre outros), e medidas adjuvantes. Deve-se usar analgesia escalonada. Os analgésicos e adjuvantes disponíveis para uso em crianças são:

- a) analgésicos não-opioides: paracetamol, dipirona.
- b) anti-inflamatórios não-hormonais (AINES): ibuprofeno, cetoprofeno aprovados pela ANVISA para uso pediátrico.
- c) opioides: codeína, tramadol e morfina.
- d) adjuvantes: anti-histamínicos, ansiolíticos, antidepressivos, anticonvulsivantes, apoio psicológico, laxantes, anti-eméticos.

CRISE APLÁSICA

A crise aplásica é caracterizada pela paralisação transitória da formação de eritrócitos, acompanhada de queda rápida e significativa da hemoglobina, reticulócitos e precursores da síntese de eritrócitos no interior da medula óssea vermelha (LORENZI, 1999).

Em crianças com anemia falciforme, ocorre um aumento da susceptibilidade à infecção pelo parvovírus B19, que pode ser adquirido através do trato respiratório superior, hemoderivados e transmissão vertical durante a gestação. Este vírus tem como seu principal alvo a célula eritróide imatura, provocando destruição destas com conseqüente paralisação da produção das células vermelhas do sangue, podendo resultar ainda em insuficiência cardíaca congestiva ou em óbito por quadro de anemia aguda (BORSATO et al, 2000).

O episódio é autolimitado na maioria das vezes, sendo indicada terapêutica de suporte. Pela possível repercussão hemodinâmica da anemia, pode ser necessária transfusão de hemácias fenotipadas e filtradas (10ml/kg). O hematócrito pós-transfusional não deve ultrapassar 36%, devido ao risco de hiperviscosidade e alteração do fluxo sanguíneo cerebral. Imunoglobulina humana hiperimune e eritropoietina humana recombinante podem ser indicadas nos casos confirmados de infecção pelo *Eritrovírus B19*, quando a transfusão de concentrado de hemácias não for possível. Recomenda-se isolamento dos pacientes com crise aplástica, devido à elevada contagiosidade nesta fase, principalmente de gestantes por ser um agente causador de hidropsia fetal não imune (GORDIANO et al, 2011).

CRISE DE SEQUESTRO ESPLÊNICO

A crise de sequestro esplênico pode ser definida como uma diminuição nos níveis de concentração de hemoglobina em pelo menos 2 g/dL em relação ao nível basal do paciente, com evidências de resposta medular compensatória (reticulocitose persistente ou eritroblastose) e aumento rápido do baço. A partir da utilização desta definição foi observado o diagnóstico de crises menos graves, o que nos leva à conclusão de que elas são, provavelmente, mais frequentes do que se pensava e, portanto, pode-se classificar o sequestro esplênico em duas formas clínicas: forma maior e forma menor (BRASIL, 2001).

A manifestação clínica caracteriza-se por súbito mal-estar piora progressiva da palidez e dor abdominal acompanhados de sudorese, taquicardia e taquipnéia. Ao exame físico observa-se palidez intensa, esplenomegalia, polidipsia e sinais de choque hipovolêmico (ALEXANDRE & MARINI, 2013)

É responsável pelas altas taxas de morbimortalidade na infância, devido à retenção de eritrócitos principalmente no baço. Em crianças com homozigose da HbS as crises de sequestro podem ter início já aos dois meses, com redução progressiva até em torno dos três anos de idade, uma vez que o baço sofre o que se pode chamar de autoesplenectomia, resultando em trombose, múltiplos infartos com subsequente trombose (WEATHERALL, 2001).

Essa crise é caracterizada por esplenomegalia, dolorosa, maciça, em crianças (baço 4-10 cm), acompanhada de anemia, com queda da Hb de 2 g/dl abaixo do valor basal, plaquetopenia < 100.000 μ l e reticulocitose. Pode caminhar rapidamente para o choque hipovolêmico e morte, sendo, portanto, uma emergência transfusional, devendo ser tratada com transfusão rápida de eritrócitos 10-20 ml/kg em uma hora. Após a transfusão, há a possibilidade de ocorrer o fenômeno de overshoot, ou seja, hiperviscosidade por grande elevação do Ht, por causa da liberação dos eritrócitos sequestrados. Em paciente estável, pode-se transfundir concentrado de eritrócitos 5 ml/kg em 2 a 3 h e, depois, passar a transfusões de manutenção a 5-10 ml/kg. A recorrência da crise é em torno de 50%, podendo ocorrer, inclusive, em adultos com hemoglobinopatia SC, e o tratamento definitivo é esplenectomia (ÂNGULO, 2003).

Para o tratamento ser eficaz é necessário o diagnóstico precoce. O tratamento deve ser com infusão endovenosa de cristaloides até a disponibilidade da transfusão (BRUNETTA

et al, 2010). A transfusão de hemácias filtradas fenotipadas (ABO, Rh e Kell), quando possível, compatíveis com o fenótipo do paciente, em alíquotas de 5-10ml/Kg (estabilidade hemodinâmica do paciente), sem que tal medida implique retardo na terapêutica adequada. Deve haver atenção para o surgimento de outros sintomas associados e investigar cada um deles, como febre, com a coleta de culturas assim como a realização de radiografia de tórax na presença de sintomas respiratórios. O objetivo da transfusão é restaurar a Hb para valores próximos ao basal do paciente e/ou estabilização hemodinâmica do paciente. Isso porque após a transfusão, ocorre a liberação para a circulação de uma fração das hemácias sequestradas, podendo levar ao aumento da viscosidade sanguínea por grande elevação do Ht (SENA, 2011).

O sequestro esplênico é uma complicação aguda de maior gravidade. Diante desse quadro, deve ser feita hidratação venosa e transfusão de hemácias na tentativa de manter hemoglobina dentro de níveis estáveis, mas essa transfusão deve ser cautelosa para que não ocorra aumento na viscosidade após o término do sequestro. Após uma crise de sequestro esplênico deve ser indicada a esplenectomia (SOUZA et al, 2016).

CRISE NEUROLÓGICA

As manifestações neurológicas na AF são diretamente dependentes do grau de obstrução dos vasos. Os eventos mais comumente encontrados nesses pacientes são ataques isquêmicos transitórios (AIT), acidente vascular cerebral (AVC), hemorragias, convulsões e coma (BEUTLER, 1995).

As complicações neurológicas da anemia falciforme (AF) são causadas pelo acidente vascular cerebral (AVC), ataques isquêmicos transitórios (AIT), infartos cerebrais silenciosos e diminuição do desempenho neuropsicológico. A consequência do efeito cumulativo destas complicações é o funcionamento intelectual rebaixado, a diminuição do rendimento acadêmico, ou abandono escolar, que repercutirão na possibilidade destes indivíduos obterem melhor inserção no mercado de trabalho, além do resultante sofrimento psicoafetivo. Crianças com AF necessitam de investigação neurológica com ressonância magnética do crânio (RMC), ultrassonografia transcraniana com Doppler e medidas de desempenho neuropsicológico. Estas avaliações devem ser transcritas para uma intervenção cognitiva que vise melhorar o desempenho escolar e abrandar as suas consequências (NUNEST et al, 2009).

A criança portadora de doença falciforme que se apresenta com disfunção neurológica aguda deve permanecer internada em ambiente hospitalar, solicitando imediatamente avaliação do neurologista, realizar exame neurológico a cada duas horas, coletar amostras para exames: tipagem sanguínea, fenotipagem eritrocitária, hemograma completo, reticulócitos, coagulograma, eletrólitos e glicemia. Se houver relato de febre, coletar culturas e, não havendo contraindicação, considerar estudo do líquido (SENA, 2011).

Após estabilização do paciente, deve-se realizar ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio, pela maior sensibilidade do método. Caso a RNM não esteja disponível, tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste está indicada, a qual deve ser repetida em dois a quatro dias, com contraste, se o resultado anterior for normal. Se o exame de neuroimagem de controle permanecer com resultado normal, indica-se a arteriografia. Na suspeita ou evidência inicial de hemorragia, a angiografia deve ser realizada após a exsanguineotransusão parcial. A terapêutica específica não deve ser postergada pelos resultados dos testes diagnósticos (SENA, 2011).

Para Sena (2011), diante do quadro de crise neurológica, são necessários alguns cuidados essenciais:

- a) cabeceira elevada a 30°, oxigenoterapia, analgesia, monitorização
- b) hidratação e terapia transfusional de urgência. A transfusão tem como objetivo manter a Hb em torno de 10g/dl e HbS <30%.
- c) tratamento da hipertermia, se presente (febre aumenta o metabolismo cerebral), e antibioticoterapia empírica.
- d) tratamento da crise convulsiva, porém, a profilaxia não é recomendada.
- e) controle dos níveis tensionais e glicemia.
- f) nos quadros hemorrágicos realizar tratamento da coagulopatia se associada e solicitar avaliação com neurocirurgião.

SÍNDROME TORÁCICA AGUDA (STA)

Maior causa de morte na doença falciforme, a síndrome torácica aguda foi assim chamada em razão da ausência de comprovação quanto à sua fisiopatologia. É caracterizada pela presença de infiltrado pulmonar sem etiologia definida. A infecção está associada à STA em crianças e a vasclusão é o fenômeno desencadeante em adultos, porém os dois



mecanismos passam a estar presentes em todos os pacientes, após a instalação do quadro (LOPES, 2009).

A Síndrome Torácica Aguda (STA) é caracterizada pelos sintomas como dor torácica, tosse, febre, dispneia com infiltrado pulmonar, sendo sua etiologia relacionada com infecções virais, por micoplasma ou *Chlamydia pneumoniae* (MARQUES et al, 2012).

Acomete 15 a 43% dos pacientes, com recorrências causadoras de fibrose pulmonar e mortalidade elevada em adultos, particularmente no pós-operatório. Causas: infecciosa, em crianças, complexa, em adultos (virose, pneumonites, embolia gordurosa e infartos pulmonares). Pode manifestar-se agudamente ou após 2 a 3 dias de CVO intensa, assim como complicação de cirurgia e anestesia geral. Pode evoluir rapidamente para falência respiratória e morte. Clínica: dor torácica, com ou sem febre, hipoxemia, leucocitose e lesões radiológicas, móveis. Tratamento: suporte respiratório, oxigênio, antibióticos e transfusão. Casos com anemia e hipoxemia leves, transfusões simples de concentrado de eritrócitos. Se mais graves, efetuar transfusão de troca mantendo Hb S e Ht final < 30%, devendo ocorrer melhora clínica e radiológica em 24 horas (ÂNGULO, 2003).

A etiologia e patogênese da STA ainda estão sob investigação. É provável que pneumonia bacteriana não seja uma causa frequente de STA, pois a cultura de escarro é positiva em menos que 50% dos casos, com vários microrganismos isolados como *S. aureus*, micoplasma, *E. coli*, *H. influenzae*. Hemoculturas positivas foram observadas em apenas 2% dos pacientes, sendo isolados *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Salmonella* e *Enterobacter* e a coleta de secreção brônquica demonstrou, em poucos casos, flora mista composta de aeróbios e anaeróbios. Deste modo, desde que não há um só patógeno envolvido na síndrome, é difícil a escolha empírica de antibióticos. Pneumonias por vírus, micoplasma e clamídia podem ser causa de STA em crianças (BRASIL, 2001).

FEBRE

A febre pode estar presente como um evento secundário a um quadro de crise algica, já que neste são liberados componentes pirógenos endógenos, além da isquemia local consequente. A febre, em crianças com AF, muitas vezes pode aparecer como única indicação da presença de processo infeccioso, o que faz deste fato uma das principais complicações durante a infância (BEUTLER, 1995).

Entretanto, em crianças, ela pode ser a única indicação de processo infeccioso, uma das complicações mais frequentes nesta faixa etária. Está bastante documentado que crianças com anemia falciforme são mais susceptíveis a infecções bacterianas. A função do baço está invariavelmente prejudicada nessas crianças e já no primeiro ano de vida, muitos pacientes perdem a capacidade de retirar partículas do sangue, apresentando a chamada asplenia funcional (ou auto-esplenectomia) (BRASIL, 2001).

INFECCÕES

Devido ao encurtamento da vida média das hemácias, pacientes com doenças falciformes apresentam hemólise crônica que se manifesta por palidez, icterícia, elevação dos níveis de bilirrubina indireta, do urobilinogênio urinário e do número de reticulócitos. A contínua e elevada excreção de bilirrubinas resulta, frequentemente, em formação de cálculos de vesícula contendo bilirrubinato. Entretanto, diferente das outras anemias hemolíticas, pacientes com doenças falciformes não costumam apresentar esplenomegalia porque, repetidos episódios de vaso-oclusão determinam fibrose e atrofia do baço. A destruição do baço é a principal responsável pela suscetibilidade aumentada a infecções graves (septicemias). Sendo estas infecções a 1ª causa de morte em crianças menores de 5 anos (BRASIL, 2001).

A causa de bacteremia mais comum na infância, nestes pacientes, é o *Streptococcus pneumoniae*, seguido pelo *Haemophilus influenzae* do tipo B, que acomete crianças maiores. Já os principais microrganismos responsáveis pela infecção do trato urinário são a *Escherichia coli*, bem como outros gram-negativos (EMBURY, 1997).

Segundo Lyra (2011), o paciente deverá ser avaliado segundo alguns critérios, que poderão determinar uma possível internação:

- a) temperatura > 38.9°C;
- b) presença de toxemia;
- c) leucócitos > 30.000/ μ L < 5.000/ μ L;
- d) hemoglobina 2g/L abaixo do valor basal;
- e) baixa saturação de oxigênio;
- f) infecção bacteriana invasiva prévia;
- g) instabilidade hemodinâmica;
- h) outras complicações associadas.

Quando o paciente apresentar um quadro que indique uma possível infecção, deve-se iniciar a antibioticoterapia venosa imediatamente, mesmo que ainda não se disponha dos resultados dos exames laboratoriais e radiológicos. As crianças não toxemiadas, com número de leucócitos normais, temperatura inferior a 38,9°C, devem ser tratadas por via intravenosa nas primeiras 24h. É essencial que se observe os resultados das culturas para direcionar o tratamento. Se a criança apresentar bom estado geral, afebril por 48 horas, sem detecção de infecção e com culturas negativas, deve-se suspender os antibióticos. Mas se a infecção não for detectada mas ainda assim a criança apresentar febre, não deve suspender os antibióticos, continuando assim a investigação com exames complementares. Já se o foco de infecção foi determinado, e a criança for liberada para tratamento ambulatorial, deve-se utilizar antibióticos adequados de acordo com a sensibilidade antimicrobiana (LYRA et al, 2011).

MANIFESTAÇÕES RENAIIS

O envolvimento renal contribui substancialmente para a expectativa de vida diminuída de pacientes com anemia falciforme, representando 16-18% da mortalidade (NATH & HEBBEL, 2015).

Hipostenúria e limitação da capacidade em concentrar a urina estão presentes precocemente na doença falciforme. A vasclusão na região mais hipertônica da medula renal é, somada a outros mecanismos adjuvantes, a causa dessa alteração (LOPES, 2009).

O sinal primário de acometimento do sistema urinário, que se inicia desde os primeiros anos de vida é a hipostenúria, a qual gera um quadro clínico de aumento excessivo de poliúria com conseqüente desidratação e risco aumentado de crises oclusivas (FALCÃO & DONADI, 1989).

Poucas doenças dão origem a tantas manifestações renais tal como faz doença falciforme (DF). Tal envolvimento afeta praticamente todos os principais processos fisiológicos no rim e leva a complicações que vão de comuns e crônicas (por exemplo, capacidade de concentração urinária deficiente), àquelas que são raras e fatal (tal como carcinoma medular renal). Embora a média de vida de pacientes com anemia falciforme tenha aumentado nas últimas décadas devido à melhoria dos tratamentos das complicações, o

aumento da mortalidade é crescente dependendo do grau de complicação renal (NATH & HEBBEL 2015).

MEDIDAS GERAIS DE TRATAMENTO

A AF não tem cura e o paciente com AF pode apresentar manifestações clínicas altamente variáveis. São realizadas medidas gerais e preventivas no sentido de reduzir as complicações evidenciadas na anemia falciforme e há intervenções voltadas ao tratamento de suas complicações. Entre as medidas preventivas estão: nutrição adequada; profilaxia, diagnóstico e terapêutica precoce de infecções; acompanhamento ambulatorial periódico; educação contínua do paciente e seus familiares em relação à doença; orientação a buscar auxílio médico quando houver hipertermia acima de 38°C, dor torácica e dispneia, dor abdominal, náusea, vômito, cefaleia persistente, letargia, aumento súbito do volume do baço e priapismo (BRASIL, 2001).

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). A dificuldade em obter adesão a este tipo de profilaxia pode estar na dificuldade do paciente em compreender a necessidade do uso contínuo da medicação mesmo estando assintomático, sendo que, para muitos deles, o fato desta prática prevenir restrito risco de infecção não é aceitável (DI NUZZO & FONSECA, 2004).

Segundo Braga (2007), é muito utilizada a penicilina V oral ou a penicilina G benzatina a cada 21 dias, mas em caso de alergia à penicilina, utilizar a eritromicina 20mg/kg, via oral, 12/12hs. Recomenda-se que a profilaxia seja iniciada nas crianças diagnosticadas na triagem neonatal a partir dos 2 meses até no máximo 4 meses de idade, no seguinte esquema:

Penicilina - V - Oral:

- a) 125 mg – 2 vezes ao dia até os 3 anos de idade ou peso até 15 kg
- b) 250 mg – 2 vezes ao dia dos 3 a 6 anos de idade ou peso entre 15-25 kg
- c) 500 mg – 2 vezes ao dia crianças com peso > 25 kg ou penicilina benzatina na tentativa de se obter melhor aderência, devendo ser administrada, a cada 21 dias (dose 50.000U/kg):
- d) 300.000 U para crianças com peso superior a 6 kg e inferior a 10 kg, via IM (intramuscular)

- e) 600.000 U para crianças com peso entre 10-25 kg, via IM (intramuscular)
- f) 1.200.000U para > 25kg de peso, via IM (intramuscular).

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. 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. As vacinas especiais são indicadas e realizadas nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) (BRAGA, 2007).

Vários estudos têm demonstrado que a concentração elevada de Hb Fetal em pacientes com anemia falciforme é um fator moderador nas consequências clínicas do processo de falcização (MARQUES et al, 2012). Assim, a hidroxiuréia (HU), uma droga utilizada para o tratamento das neoplasias hematológicas, vem sendo administrada como forma alternativa ao tratamento das doenças falciformes por induzir o aumento de HbF e diminuir a gravidade doença, entretanto, altas doses ou tratamento prolongado com hidroxiuréia podem ser citotóxicas ou genotóxicas, com um risco de desenvolver leucemia aguda, e esses riscos podem ser evitados através do monitoramento dos linfócitos de pacientes tratados com hidroxiuréia (MARQUES et al, 2012).

Quelantes de ferro são administrados também para que não ocorra o acúmulo do metal no organismo (devido à destruição das hemácias e as transfusões sanguíneas). Pode ser administrado via oral o Deferasirox que apresenta efeito quelante de 24 horas, sendo mais eficiente que a outra opção a desferroxamina de aplicação subcutânea (devido à adesão do paciente ao tratamento) (ALEXANDRE & MARINI, 2013).

Atualmente no Brasil, é papel exclusivo do farmacêutico promover a Atenção Farmacêutica, com o propósito de acompanhar o tratamento farmacoterapêutico do paciente, avaliando os medicamentos utilizados, a posologia adequada, a fim de promover uma melhor adesão do mesmo, garantindo que o resultado esperado seja obtido (PEREIRA & FREITAS, 2008). O paciente portador da AF apresenta uma gama de sintomas e complicações, e diante de cada uma delas, existem, como relatado no decorrer do texto, tratamentos e profilaxias para garantir uma melhor qualidade de vida do paciente. Nesse contexto, o farmacêutico tem um papel importante para desempenhar, avaliando a farmacoterapia e possíveis interações medicamentosas, analisando a posologia de acordo com a realidade de cada paciente, para garantir o melhor tratamento e adesão do paciente.

CONCLUSÕES

A anemia falciforme é uma condição com alta prevalência no Brasil, e devido às suas manifestações variarem de leves a complicadas, é necessário que seja dada uma atenção especial, desde a profilaxia até o tratamento da doença em si.

Nesse contexto, se vê a necessidade da atenção dos profissionais da saúde no geral, e não menos importante, do farmacêutico, que detém a responsabilidade de cuidar do paciente, promovendo orientações em relação a todo o tratamento medicamentoso, garantindo assim uma melhor qualidade de vida dos pacientes, sejam eles adultos ou crianças.

O farmacêutico tem como papel avaliar os tratamentos medicamentosos do paciente, observando sempre a interação medicamentosa, a adesão do paciente ao tratamento, se a administração está sendo efetuada conforme orientações médicas e também acompanhar os resultados do tratamento como um todo, aumentando as chances de êxito do mesmo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDRE, Jessica Malu; MARINI, Danyelle Cristine. **Conhecendo e tratando as hemoglobinopatias: anemia falciforme e beta-talassemia.** FOCO - Ano 4 - Nº 5 - Julho/Dezembro 2013.

ÂNGULO, Ivan de Lucena. **Crises Falciformes.** Medicina, Ribeirão Preto, 427-430, abr./dez. 2003.

BACKES, Carlos Eduardo. **Triagem neonatal como um problema de saúde pública.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto, v.27, n.1, p.43-47, Mar. 2005.

BEUTLER, E; LICHMAN, M.A; COLLIER, B.S; KIPPS, T.J. **The sickle diseases and related disorders.** Williams hematology. 5. Ed. New York: McGraw-Hill, Inc., p. 616-650, 1995.

BORSATO, ML; BRUNIERA P.; CUSATO, MP.; SPEWIEN, KE; DURIGON, EL; TOPOROVSKI, J. **Crise aplástica da anemia falciforme condicionada pelo parvovírus B19.** J Pediatr (Rio J), 76:458-60, 2000.

BRAGA, Josefina A. P. **Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes.** Rev. bras. hematol. hemoter.; 29(3):233-238, 2007

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, **Departamento de Atenção Especializada. Manual de Educação em Saúde: auto-cuidado na Doença Falciforme.** Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 78p, 2008.

BRASIL, 2001. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes. – Brasília- ANVISA, 2001.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasília. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes.** Brasília – 2002.

BRUNETTA, Denise M.; CLÉ, Diego V.; HAES, Tissiana M. de; FILHO, Jarbas S. Roriz; MORIGUTI, Julio C. **Manejo das complicações a Manejo das complicações agudas da doença f da doença f da doença falciforme.** Medicina (Ribeirão Preto);43(3): 231-7, 2010

DINIZ, Debora; GUEDES, Cristiano; BARBOSA, Lívia; TAUIL, Pedro Luiz; MAGALHÃES, Ísis. **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, 2009

DI NUZZO, Dayana V. P.; FONSECA, Silvana F. **Anemia falciforme e infecções.** J Pediatr (Rio J);80(5):347-54, 2004

EATON W; HOFRICHTER J. **Sickle Hemoglobin Polymerization.** In : Embury S.; Hebbel R., Mohandas N.; Steiberg S. Sickle cell disease : basic principles and clinical practice. Philadelphia : Lippicont-Raven; p. 53-87,1996.

EMBURY, S.H. **Anemia falciforme e hemoglobinopatias associadas.** In: BENNETT, J.C.; PLUM, F.; Cecil: Tratado de Medicina interna. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, p. 976-988,1997.

FALCÃO, RP; DONADI, EA. **Infecções e imunidade na doença falciforme.** AMB Rev Assoc Med Bras.; 35:70-4, 1989

FERRAZ, Maria Helena C.; MURAO, Mitiko. **Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.29 no.3 São José do Rio Preto July/Sept. 2007.

FIGUEIREDO, Anne Kelly Bezerra de; SANTOS, Francisco Antônio Vieira dos; SÁ, Luiz Halley Soares; SOUZA, Natália Daiana Lopes. **Anemia falciforme: abordagem diagnóstica laboratorial.** Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança;12(1):96-103, Jun. 2014

GIL, Antônio Carlos. **Como Elaborar Projeto de Pesquisa.** 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

GORDIANO, Amanda; SENA, Tais Soares; LYRA, Isa Menezes. **Crise aplástica na anemia falciforme.** Revista Baiana de Pediatria - Vol. 5, Nº 1, set. 2011.



- INÍGUEZ, Ed; LÓPEZ, Mac; JULIAN, Mec; GARCÍA P.G. **Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid.** Estudio piloto. An Pediatr.; 58:146-55, 2003.
- LOPES, Antônio Carlos. **Tratado de Clínica Médica.** 2ª.ed. São Paulo, Brasil. Editora Roca, p. 1951-1962, 2009
- LYRA, Isa; ROCHA, Larissa; TOSTES, Meire. **Tratamento das Infecções em Crianças com Doença Falciforme.** Revista Baiana de Pediatria - Vol. 5, Nº 1, set. 2011
- LORENZI, Therezinha. **Manual de hematologia-Propedêutica e clínica.** 2. ed. São Paulo: Medsi, 1999.
- MARQUES ,Viviane; SOUZA, Rosani Aparecida Alves Ribeiro de; RAMOS, Leandro José; MENEGUETTI, Renato André Zan, Dionatas Ulises de Oliveira. **Revido a anemia falciforme: sintomas, tratamentos e perspectivas .** Rev Cie Fac Edu Mei Amb 3(1):39-61, jan-jun, 2012.
- MURAO. Mitiko; Maria Helena C. Ferraz. **Traço falciforme - heterozigose para hemoglobina S.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.29 no.3 São José do Rio Preto July/Sept. 2007
- NATH, Karl A.; HEBBEL, Robert P. **Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms.** Nature reviews Nephrology, v. 11, n. 3, p. 161, 2015.
- NETO, Gentil Claudino de Galiza; PITOMBEIRA, Maria da Silva. **Aspectos moleculares da anemia falciforme.** J. Bras. Patol. Med. Lab. vol.39 no.1 Rio de Janeiro 2003.
- NUNEST, Samantha; MIRANDA, Denise L.; REIS, Aline T.; GRAMACHO, Alice Maria S.; LUCENA, Rita; ARGOLLO, Nayara. **Complicações neurológicas em anemia falciforme: avaliação neuropsicológica do desenvolvimento com o NEPSY.** Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia. 2009.
- OLIVEIRA, Fátima. **Saúde da população negra.** Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, v. 114, 2003.
- PEREIRA, Leonardo Régis Leira; FREITAS, Osvaldo. **A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 44, n. 4, out./dez., 2008.
- SENA, Tais Soares. **Sequestro esplênico agudo.** Revista Baiana de Pediatria - Vol. 5, Nº 1, set. 2011.
- SERJEANT GR. **Sickle cell disease.** Lancet; 350: 725-30, 1997



SOUZA, Janaina Martins de; ROSA, Patrick Elan Lemos; SOUZA, Roberta Lemos; CASTRO, Geane Freitas Pires de. **Fisiopatologia da anemia falciforme**. Rev. Transf. Itaperuna no. 8 2016.

TAPPER, M. **In the blood: sickle cell anaemia and the politics of race**. University of Pennsylvania Press, Filadélfia. 1999.

WANG, W.C; LANGSTON, J.W; STEEN, R.G; WYNN, L; MULHERM, R; Wilimas J. **Abnormalities of the central nervous system in very young children with sickle cell anemia**. J Pediatr; 132: 994-8, 1998.

WEATHERALL, D.J. **Fortnightly review - the thalassaemias**. B.M.J., v. 314, p.1675-78, 1997.