**Anemia Falciforme: uma revisão dos aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos**

Sickle Cell Anemia: A Review of Pathophysiological, Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Aspects

**RESUMO**

A anemia falciforme é uma doença genética predominante em populações afrodescendentes, caracterizada por hemoglobina S defeituosa que causa deformação das hemácias em formato de foice, levando a complicações vaso-oclusivas e hemólise crônica. A mutação no gene da beta-globina resulta na produção de Hemoglobina S, responsável pela rigidez das células e obstrução da microcirculação. Essa condição causa crises de dor, lesões teciduais, e altas taxas de morbimortalidade, especialmente nos primeiros anos de vida. A detecção precoce da anemia falciforme no Brasil é realizada através da triagem neonatal, implementada desde 2001, permitindo um tratamento mais eficaz e prevenção de complicações. O aconselhamento genético também é fundamental para reduzir a incidência da doença. Clinicamente, a anemia falciforme apresenta grande variabilidade nas manifestações, desde crises vaso-oclusivas agudas até complicações crônicas graves. O diagnóstico é confirmado por técnicas como cromatografia líquida de alta eficiência, eletroforese e testes genéticos. O tratamento da anemia falciforme envolve medidas preventivas, imunizações, hidratação adequada, e uso de hidroxiuréia para aumentar a produção de hemoglobina fetal. A transfusão de sangue é utilizada para prevenir a descompensação cardiorrespiratória, mas deve ser administrada com cautela para evitar reações adversas e sobrecarga de ferro. O artigo visa revisar a literatura existente sobre os aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e de manejo da anemia falciforme, oferecendo uma síntese integrativa baseada em fontes renomadas.

**Palavras-chave:** Anemia Falciforme, Hemoglobina, Anemia

**ABSTRACT**

Sickle cell anemia is a genetic disease predominant in populations of African descent, characterized by defective hemoglobin S that causes red blood cells to deform into a sickle shape, leading to vaso-occlusive complications and chronic hemolysis. The mutation in the beta-globin gene results in the production of Hemoglobin S, responsible for cell rigidity and microcirculation obstruction. This condition causes pain crises, tissue lesions, and high rates of morbidity and mortality, especially in the first years of life. Early detection of sickle cell anemia in Brazil is carried out through neonatal screening, implemented since 2001, allowing for more effective treatment and complication prevention. Genetic counseling is also essential to reduce the incidence of the disease. Clinically, sickle cell anemia presents a wide range of manifestations, from acute vaso-occlusive crises to severe chronic complications. Diagnosis is confirmed by techniques such as high-performance liquid chromatography, electrophoresis, and genetic tests. The treatment of sickle cell anemia involves preventive measures, immunizations, adequate hydration, and the use of hydroxyurea to increase the production of fetal hemoglobin. Blood transfusion is used to prevent cardiorespiratory decompensation but must be administered with caution to avoid adverse reactions and iron overload. The article aims to review the existing literature on the pathophysiological, clinical, diagnostic, and management aspects of sickle cell anemia, offering an integrative synthesis based on renowned sources.

**Key-words:** Sickle Cell Anemia, Hemoglobin, Anemia

**INTRODUÇÃO**

A anemia falciforme (FA) é a doença genética mais frequente no mundo, com alta prevalência em populações afrodescendentes. Caracteriza-se por uma alteração na hemoglobina, pigmento dos glóbulos vermelhos responsável pelo transporte de oxigênio para os tecidos do corpo. Devido à falta de flexibilidade para passar por capilares pequenos, as hemácias se acumulam e obstruem a circulação do sangue, resultando na dificuldade de oferta de oxigênio aos tecidos e órgãos do corpo.1

A anemia falciforme é uma anemia hemolítica hereditária (hemoglobinopatia qualitativa), que ocorre predominantemente na população negra. A maior prevalência da hemoglobina S (HbS) encontra-se na África tropical e entre os descendentes de africanos nos países que participaram do tráfico de escravos. A presença da hemoglobina S em homozigose caracteriza a anemia falciforme, uma das doenças hereditárias mais comuns no Brasil devido à miscigenação.1

Se um indivíduo herda um gene paterno e outro materno que produzem a hemoglobina S, ele terá um padrão genético denominado SS (homozigoto) e apresentará anemia falciforme. Se herdar um gene para a hemoglobina S e outro para a hemoglobina A, será AS (traço falciforme) e não apresentará a doença falciforme, sendo geralmente saudável e não necessitando de tratamento.1

A doença falciforme é uma condição genética crônica e degenerativa que provoca severas complicações, especialmente nos primeiros cinco anos de vida, com alto índice de morbimortalidade devido a complicações vaso-oclusivas, como crises recorrentes de dor, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, priaprismo, necrose asséptica de ossos e acidentes vasculares cerebrais.7

Desde o início de suas vidas, os portadores de doença falciforme sofrem com fenômenos de vaso-oclusão que causam lesões teciduais irreversíveis em diferentes órgãos, resultando em dor nas extremidades, região lombar, abdômen ou tórax. Essas crises álgicas, que geralmente se manifestam a partir dos 24 meses de vida, são a causa mais comum de busca por serviços de emergência e frequentemente levam à hospitalização.3

Devido à gravidade dos sinais e sintomas, e à alta incidência e morbimortalidade da doença, o Brasil implementou, a partir de 2001, o diagnóstico precoce das hemoglobinopatias pela triagem neonatal (Teste do Pezinho). A triagem neonatal permite a detecção precoce da doença falciforme, possibilitando um tratamento mais eficaz, prevenção de complicações, minimização de intercorrências e aumento da sobrevida com melhora na qualidade de vida dos portadores.3,15

O aconselhamento genético, juntamente com a educação em saúde, pode contribuir para a redução da incidência da doença, considerando os referenciais da bioética no manejo de doenças genéticas. As anemias hemolíticas são caracterizadas pela diminuição do tempo de vida dos eritrócitos na circulação, podendo ser causadas por fatores externos ou hereditários, como no caso da anemia falciforme, onde uma mutação no cromossomo 11 resulta na produção de hemoglobina S defeituosa. 2,12

Descrita pela primeira vez em 1904 por James Herrick, a doença falciforme é a doença hematológica hereditária mais comum do mundo. A hereditariedade foi comprovada pelo trabalho de Jessé Accioly, na Bahia, em 1947. A etiologia genética da doença apresenta um padrão autossômico recessivo devido a uma mutação no gene da globina beta, resultando na hemoglobina S (Hb S), que leva à substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta da hemoglobina. Essa alteração modifica a carga da molécula, resultando em uma mobilidade eletroforética mais lenta da Hb S em comparação com a Hb A.13

Tendo em vista a gravidade desta patologia e sua importante repercussão na qualidade de vida dos pacientes, esse artigo tem como o objetivo principal revisar a literatura existente e evidenciando os aspectos fisiopatológicos, clínico, diagnóstico e o manejo da Anemia Falciforme.

**METODOLOGIA**

Trata-se de uma síntese integrativa com abordagem qualitativa, que busca estabelecer conexões entre as referências bibliográficas provenientes de fontes teóricas de renomados autores que discutem o tema em questão. A coleta de dados foi realizada por meio de revisão bibliográfica para análise secundária nos bancos de dados online PUBMED, SCIELO e LILACS, utilizando os descritores “Anemia Falciforme" “Anemia" e “Hemoglobinopatias”. Essas publicações foram selecionadas por sua relevância e importância para o estudo.

Os critérios de exclusão incluíram artigos que apresentavam apenas o resumo disponível e aqueles que não se alinhavam aos objetivos propostos. Após a seleção da bibliografia, suas principais características foram agrupadas, com foco nas variáveis relacionadas à doença investigada.

**DISCUSSÃO**

FISIOPATOLOGIA

A anemia falciforme é uma doença hereditária caracterizada por anemia hemolítica crônica e eventos vaso-oclusivos que resultam em crises dolorosas agudas e lesões progressivas em tecidos e órgãos. Essa condição é causada por uma mutação no gene da beta-globina, onde a substituição de adenina por timina gera a hemoglobina S (HbS). Essa mutação faz com que a hemoglobina, ao se desoxigenar, se polimerize e forme agregados que deformam as hemácias em formato de foice. As células falciformes são menos flexíveis e podem bloquear a microcirculação.8,11

A polimerização da HbS ocorre devido à substituição da glutamina por valina na posição 6 da cadeia beta, permitindo interações intermoleculares que não ocorrem na hemoglobina normal. Quando desoxigenada, essa polimerização gera cristais líquidos denominados tactóides, que provocam a falcização das hemácias. Este processo é reversível com oxigenação, desde que a membrana celular não esteja permanentemente danificada. Contudo, hemácias submetidas repetidamente à falcização e desfalcização ficam desidratadas e rígidas, tornando-se irreversivelmente falcizadas.8,11

Diversos fatores influenciam o grau de polimerização da HbS, como a porcentagem de HbS dentro das células, o nível de desidratação celular, o tempo de trânsito dos glóbulos vermelhos na microcirculação e o pH. Geralmente, uma maior concentração de HbS leva a uma forma mais severa da doença. A presença de hemoglobina fetal (HbF) pode atenuar a gravidade, pois reduz a polimerização da HbS.8,11

A desidratação celular eleva a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), facilitando a falcização. A associação entre HbS e talassemia pode diminuir a CHCM, potencialmente resultando em manifestações clínicas menos severas. A polimerização da HbS é exacerbada pelo tempo prolongado de trânsito dos eritrócitos na microcirculação, especialmente em áreas de fluxo sanguíneo lento, como o baço.8,11

A polimerização da HbS também afeta a membrana celular, tornando-a mais rígida e promovendo a destruição precoce dos eritrócitos pelo sistema mononuclear fagocítico, resultando em anemia hemolítica crônica. A falcização é crucial para induzir as alterações celulares que causam a destruição dos glóbulos vermelhos. Vários mecanismos contribuem para a remoção das hemácias da circulação, incluindo hemólise extravascular e intravascular.11

A redução da vida útil dos eritrócitos causa anemia hemolítica, enquanto a obstrução da microcirculação provoca isquemia e infarto tecidual, resultando em lesões crônicas e crises dolorosas agudas, que são as manifestações mais típicas da doença falciforme. 8

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Apesar de ser causada por um distúrbio monogênico, a anemia falciforme apresenta uma ampla variabilidade nas manifestações e na gravidade clínica, podendo variar desde assintomática até eventos potencialmente fatais. Os sintomas geralmente aparecem após alguns meses de vida e são resultantes da hemólise e vaso-oclusão. As manifestações agudas mais comuns incluem crise vaso-oclusiva, dor, infarto pulmonar, priapismo, surdez, anemia aguda, além de maior susceptibilidade a infecções bacterianas e acidente vascular cerebral. As manifestações crônicas envolvem anemia, dor e alterações no funcionamento de órgãos vitais, frequentemente observadas em adultos, além de complicações iatrogênicas. Ao longo da vida, o acúmulo de alterações funcionais em diversos órgãos agrava as manifestações da doença e reforça sua fisiopatologia.14

Dada a grande variação nas manifestações clínicas da anemia falciforme, muitos estudos genéticos têm sido realizados, porém, a variabilidade genética por si só não explica completamente o espectro fenotípico da doença, como as diferenças na frequência de dor aguda, complicações crônicas e taxa de mortalidade, uma vez que as mutações gênicas são limitadas. Dois modificadores genéticos da anemia falciforme são bem caracterizados: os níveis de HbF e a co-hereditariedade da alfa-talassemia. Dessa forma, é provável que fatores ambientais desempenhem um papel significativo na variabilidade fenotípica da doença, embora ainda sejam pouco estudados.16

Como se trata de uma anemia hemolítica, observa-se um aumento da bilirrubina indireta, hiperplasia eritroide na medula óssea e elevação dos reticulócitos. No entanto, além da hemólise, outros fatores podem contribuir para a gênese ou agravamento da anemia, como deficiência de folato, insuficiência renal, crises aplásticas e sequestro esplênico agudo. Em geral, a anemia é crônica e se deve ao aumento da concentração intracelular de 2,3-bisfosfoglicerato, que facilita a liberação de O2 nos tecidos e aumenta a forma desoxigenada da HbS, facilitando sua polimerização. A vaso-oclusão causa episódios de dor intensa, descrita como excruciante, tanto em crianças quanto em adultos. Esses episódios de dor aguda são imprevisíveis e geralmente severos, levando à hospitalização, além de ocorrer também dor crônica.14,16

DIAGNÓSTICO

Tendo em vista as inúmeras complicações que se seguem à cronicidade da doença sem tratamento precoce, faz-se necessária a detecção neonatal da hemoglobina mutada a fim de permitir a adequação do estilo de vida dos indivíduos acometidos por esta doença com auxílio de orientação médica sobre os tratamentos disponíveis para atender às necessidades em questão. Como método de diagnóstico precoce neonatal, destaca-se, principalmente, a triagem neonatal (teste do pezinho), considerado para detecção desta e de outras hemoglobinopatias desde 2001 no Brasil. O processo baseia-se na análise da hemoglobina por cromatografia líquida de alta eficiência, eletroforese ou focalização isoelétrica. Em crianças acometidas pela anemia falciforme, o rastreamento de rotina com doppler transcraniano de grandes vasos sanguíneos intracranianos pode prever o risco de derrame em decorrência da doença. Ainda assim, este método pode não estar universalmente disponível. Testes genéticos constituem uma boa alternativa para que as famílias descubram se seus descendentes poderão possuir os genes mutados responsáveis por desencadear a anemia falciforme, uma vez que pessoas heterozigotas não são acometidas pela doença, porém portadoras do traço falciforme, mas podendo gerar com outra pessoa que também possua o gene mutado, uma criança com a AF.10

Considerando as numerosas complicações decorrentes da cronicidade da anemia falciforme sem tratamento precoce, é essencial realizar a detecção neonatal da hemoglobina mutada. Isso permite a adaptação do estilo de vida dos indivíduos afetados, com o apoio de orientação médica sobre os tratamentos disponíveis para atender às necessidades específicas. Um método de diagnóstico precoce neonatal é a triagem neonatal (teste do pezinho), que tem sido utilizada no Brasil desde 2001 para a detecção desta e de outras hemoglobinopatias. Esse processo baseia-se na análise da hemoglobina por cromatografia líquida de alta eficiência, eletroforese ou focalização isoelétrica.10

Em crianças com anemia falciforme, o rastreamento de rotina com doppler transcraniano dos grandes vasos sanguíneos intracranianos pode prever o risco de acidente vascular cerebral decorrente da doença, embora esse método possa não estar universalmente disponível. Testes genéticos são uma alternativa eficaz para que as famílias identifiquem se seus descendentes poderão possuir os genes mutados que desencadeiam a anemia falciforme. Pessoas heterozigotas não desenvolvem a doença, mas são portadoras do traço falciforme e, se tiverem filhos com outra pessoa que também possua o gene mutado, podem gerar uma criança com anemia falciforme.10

O hemograma frequentemente revela anemia que geralmente é normocrômica e normocítica, embora possa ser hipocrômica e ocasionalmente macrocítica. Sinais indiretos de hemólise incluem hiperbilirrubinemia indireta e reticulocitose. Durante as crises vaso-oclusivas, é comum observar leucocitose com neutrofilia moderada, não necessariamente relacionada à infecção, e trombocitose. Plaquetopenia pode ocorrer em casos de sequestro esplênico.4

A bilirrubina é o principal produto do metabolismo do grupo heme da hemoglobina, com 70% proveniente da destruição dos eritrócitos velhos, 15% de fontes hepáticas e 15% da destruição de eritrócitos defeituosos na medula óssea. Nas doenças falciformes, a destruição excessiva de eritrócitos defeituosos eleva a concentração de bilirrubina indireta para valores acima de 5 mg/dL.4

O teste de falcização é utilizado para identificar eritrócitos contendo hemoglobina S, que, ao serem desoxigenados pela adição de uma substância redutora como o metabissulfito de sódio, adquirem a forma de foice. No entanto, esse teste não distingue a anemia falciforme de outros estados falciformes.9

A detecção eficaz das diversas formas de doenças falciformes requer um diagnóstico preciso, principalmente por meio de técnicas eletroforéticas que separam os componentes do sistema utilizando um campo elétrico. A anormalidade química da HbS é devida à substituição do ácido glutâmico pela valina na posição número 6 da cadeia beta, resultando na perda de duas cargas negativas por molécula de Hb, o que torna a HbS menos negativa em comparação com a hemoglobina A. Esta mudança de carga faz com que a HbS se mova mais lentamente em direção ao ânodo na eletroforese alcalina e ácida em relação à HbA.9

Os portadores heterozigotos do gene da hemoglobina S são assintomáticos. No entanto, seu diagnóstico é crucial para evitar a combinação com outros portadores do gene AS, o que poderia resultar no nascimento de crianças com anemia falciforme. Também é importante evitar cruzamentos entre portadores AS e indivíduos com genes AC ou talassêmicos, que poderiam resultar em doenças como SC ou microdrepanocitose. Esses indivíduos apresentam um hemograma normal com morfologia eritrocitária normal, teste de falcização positivo (devido à presença de 30 a 45% de HbS, suficiente para induzir a formação de células em foice em condições de baixa tensão de O2 in vitro), teste de solubilidade positivo, e eletroforese em pH alcalino com manchas nas posições A e S, confirmadas na eletroforese em ágar ácido (pH 6,2) com manchas nas mesmas posições.4,9

TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com anemia falciforme, envolve um diagnóstico preciso e cuidados médicos preventivos, pois não há um tratamento específico para as doenças falciformes. Medidas preventivas são essenciais para reduzir as consequências da AF, as crises de falcização e a suscetibilidade a infecções. O tratamento profilático inclui a Imunização que deve ser realizada como em todas as crianças, com foco especial contra agentes virais e bacterianos, como pneumococos, Haemophilus influenzae e hepatite B, pois a septicemia por esses agentes é comum na doença falciforme.A desidratação e hemoconcentração podem precipitar crises vaso-oclusivas. Pacientes com AF são suscetíveis à desidratação devido à incapacidade de concentrar a urina, resultando em perda excessiva de água. A hidratação é especialmente importante durante episódios febris, calor excessivo ou situações que reduzam o apetite.A Hidroxiuréia é agente quimioterápico aumenta a produção de hemoglobina fetal (HbF), inibindo a polimerização intracelular de HbS e reduzindo os eventos vaso-oclusivos e o grau de hemólise. Pacientes que utilizam hidroxiuréia apresentam melhorias na síndrome torácica aguda e no priapismo.5

A queda da hemoglobina pode levar à descompensação cardiorrespiratória, colocando a vida do paciente em risco. A transfusão de sangue é crucial para prevenir essa descompensação.5 A transfusão de hemácias é um tratamento vital para melhorar a sobrevida dos portadores de anemia falciforme e reduzir as complicações da doença. Neste procedimento, o paciente recebe hemácias saudáveis, o que diminui a taxa de HbS por diluição e aumenta o hematócrito, impedindo a polimerização das hemácias e assegurando o transporte adequado de oxigênio.6

Contudo, a transfusão não deve ser utilizada rotineiramente para AF. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) contraindica este procedimento em casos de anemia assintomática, crises dolorosas não complicadas, infecções que comprometam a sobrevida ou em presença de necroses assépticas, devido aos riscos de reações alérgicas, infecções virais e sobrecarga de ferro. O objetivo da transfusão é manter a concentração de HbS abaixo de 30%, com hemoglobinas totais entre 10 e 12 g/dL. Os eritrócitos devem ser colhidos em menos de 10 dias antes da transfusão e lavados para remover leucócitos. As hemácias utilizadas devem ser negativas para hemoglobina S, com o volume de transfusão limitado a 10 mL/kg, não excedendo 300 mL.5

**CONCLUSÃO**

A anemia falciforme representa um desafio significativo na saúde pública devido à sua alta prevalência e gravidade das complicações. O diagnóstico precoce e a implementação de medidas preventivas são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A triagem neonatal, conhecida como Teste do Pezinho, é essencial para a detecção precoce, permitindo intervenções oportunas e o início de tratamentos que podem prevenir complicações graves. O aconselhamento genético também desempenha um papel crucial, ajudando a reduzir a incidência da doença ao informar potenciais portadores sobre os riscos e possibilidades de transmissão. O manejo da anemia falciforme envolve uma abordagem multifacetada, incluindo imunização adequada, manutenção de hidratação, uso de hidroxiuréia para aumentar a produção de hemoglobina fetal e reduzir eventos vaso-oclusivos, e transfusões sanguíneas em casos de descompensação cardiorrespiratória. É importante notar que as transfusões não devem ser utilizadas de forma rotineira devido aos riscos de reações adversas e sobrecarga de ferro. Apesar dos avanços no tratamento, a variabilidade nas manifestações clínicas da anemia falciforme continua a desafiar os profissionais de saúde. Fatores genéticos, como os níveis de HbF e a co-hereditariedade da alfa-talassemia, bem como fatores ambientais, contribuem para a complexidade da doença. Portanto, é fundamental continuar as pesquisas para melhor compreender esses fatores e desenvolver novas estratégias de tratamento. A educação em saúde e o suporte contínuo aos pacientes e suas famílias são vitais para o manejo eficaz da doença. Programas de educação podem empoderar os pacientes a tomar decisões informadas sobre seu cuidado e melhorar a adesão ao tratamento. Além disso, a conscientização sobre a anemia falciforme pode ajudar a reduzir o estigma associado à doença e promover uma maior inclusão social dos portadores. Em suma, embora a anemia falciforme ainda não tenha cura, o manejo adequado e precoce pode mitigar seus efeitos e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A integração de diagnósticos precoces, aconselhamento genético, intervenções terapêuticas eficazes e suporte educacional contínuo são elementos essenciais para enfrentar os desafios desta condição. A continuidade das pesquisas e o aprimoramento das estratégias de tratamento são essenciais para avanços futuros no cuidado desses pacientes, com a esperança de desenvolver terapias curativas ou significativamente modificadoras da doença.

**REFERÊNCIAS**

1. AMORIM, T.; PRATES, S.; PURIFICAÇÃO, A.C. et al. Incidência de hemoglobinopatias na cidade de Salvador Bahia: um estudo de base populacional. Serviço de Referência em Triagem Neonatal, APAE Salvador, 2004.
2. ARAÚJO, A. Q. Síndrome torácica aguda: revisão geral atualizada e uma proposta de protocolo para diagnóstico e conduta: Secretaria do Estado de Saúde do Distrito Federal. Hospital Regional da Asa Sul, Brasília/DF 2011.
3. ATAIDE, C.A.; RICAS, J. Coping sickle-cell disease diagnosis: challenges and perspectives experienced by family. Scientia Plena, 2017; 13(5): 1-10. DOI: https://dx.doi.org.10.14808/sci.plena.2017.059908.
4. BANDEIRA, F. M. G. C.; BEZERRA, M. A. C.; SANTOS, M. N. N.; GOMES, Y. M. Importância dos programas de triagem para o gene de hemoglobina S. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., v. 29, n. 2, p. 179-184, 2007.
5. BRAGA, J. Medidas Gerais no tratamento das doenças falciformes. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., v. 29, n. 3, p. 233-238, jul./set. 2007.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual do paciente com doença falciforme. Brasília: Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação de Sangue e Hemoderivados. SubComitê de Anemia Falciforme, 2002.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
8. EATON, W. A.; HOFRICHTER, J. Hemoglobin S gelation and sickle cell disease. Blood, v. 70, p. 1245-1266, 1987.
9. FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010.
10. FERREIRA, Reginaldo; GOUVÊA, Cibele Marli Cação Paiva. Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme. Rev. Méd. Minas Gerais, v. 28, p. 1-6, 2018. Disponível em: http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2324. Acesso em: 20 de mai. 2024.
11. GALILI, U.; CLARK, M. R.; SHOEHT, S. B. Excessive binding of natural anti-alpha galactosyl immunoglobulin G to sickle cell erythrocytes may contribute to extravascular destruction. J. Clin. Invest., v. 77, p. 27-33, 1986.
12. LOUREIRO, M. M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. Rev. Saúde Pública, v. 39, n. 6, São Paulo, dez. 2005.
13. MORAES, K. C. M.; GALIOTI, J. B. A doença falciforme: um estudo genético-populacional a partir de doadores de sangue em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., v. 32, n. 4, p. 286-290, 2010.
14. NEVILLE, K. A.; PANEPINTO, J. A. Pharmacotherapy of sickle cell disease in children. Curr. Pharm. Des., v. 21, n. 39, p. 5660-5667, 2015.
15. RODRIGUES, R. J. O sofrimento gera luta: o impacto da anemia falciforme e da vivência do adoecimento no desenvolvimento psíquico de portadores da doença. Botucatu: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, 2015.
16. TEWARI, S.; BROUSSE, V.; PIEL, F. B.; MENZEL, S.; REES, D. C. Environmental determinants of severity in sickle cell disease. Haematologica, v. 100, n. 9, p. 1108-1116, 2015.