



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:

15/10/2022

Data de Aceite:

20/12/2022

Data de Publicação:

28/12/2022

Revisor por:Julianne Soares Pereira, Ana
Tamara kolecha Giordani
Grebinski***Autor correspondente:**Ana Carolina Valladares dos
Santos,
anavalladares1995@gmail.com**Citação:**DOS SANTOS, A. C. V;
DA SILVA, F. M. C. E.
Infecção por pneumococo em
crianças portadoras de anemia
falciforme: uma revisão. **Revista
Multidisciplinar em Saúde**,
v. 3, n. 4, 2022. [https://doi
org/10.51161/rem/3675](https://doi.org/10.51161/rem/3675)**INFECÇÃO POR PNEUMOCOCO EM CRIANÇAS PORTADORAS DE ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO**Ana Carolina Valladares dos Santos¹, Fabiana Maria Costa Eugênio da Silva².¹ Departamento de Biomedicina, Unicesumar. R. Av. Nove de Julho, 721 - Centro, Assis - SP - 19800-021² Departamento de Biologia, Universidade Federal Rural de Pernambuco. R. Manuel de Medeiros, 97 - Dois Irmãos, Recife - PE, 52171-900**RESUMO**

Introdução: A anemia falciforme é uma doença hereditária decorrente de uma mutação genética que altera a estrutura circular das hemácias, para um formato característico de foice. Isso ocasiona uma perda da mobilidade na corrente sanguínea fazendo com que sofram hemólise, levando ao aparecimento da anemia. Crianças com anemia falciforme se tornam mais susceptíveis a infecções, frequentemente causadas por bactérias encapsuladas. Este trabalho tem como objetivo analisar a associação de informações de como crianças portadoras de anemia falciforme podem ser vulneráveis a infecções por pneumococo. **Métodos:** Diante disso, foi realizada uma revisão bibliográfica, onde foram utilizados sites de busca, como Google Scholar, SCIELO, totalizando o uso de 29 artigos. **Resultados:** Por conseguinte, estudos mostram que no Brasil, nascem em média 3.000 crianças por ano com a doença falciforme, tornando esta, a doença hereditária mais frequente no país. E o *Streptococcus pneumoniae* é o principal causador de infecção nestes pacientes, que devido a sua função esplênica comprometida logo em seus primeiros meses de vida, acaba aumentando o risco de contaminação quando comparado com crianças saudáveis. Podendo levar a morte. **Conclusão:** Conclui-se que crianças com anemia falciforme são mais susceptíveis a infecções causadas pelo pneumococo e para minimizar os quadros de infecções e complicações, é necessário oferecer informação à comunidade a respeito da importância das medidas profiláticas.

Palavras-chave: Infecção; Pneumococo; Infecção Pneumocócica; Anemia falciforme.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell anemia is an inherited disease resulting from a genetic mutation that changes the circular structure of red blood cells to a characteristic sickle shape. This causes a loss of mobility in the bloodstream causing them to suffer hemolysis, leading to the appearance of anemia. Children with sickle cell anemia become more susceptible to infections, often caused by encapsulated bacteria. This work aims to analyze the association of information on how children with sickle cell anemia may be

vulnerable to pneumococcal infections. **Methods:** In view of this, a bibliographic review was carried out, using search engines such as Google Scholar, SCIELO, totaling the use of 29 articles. **Results:** Therefore, studies show that in Brazil, an average of 3,000 children are born a year with sickle cell disease, making it the most common hereditary disease in the country. And *Streptococcus pneumoniae* is the main cause of infection in these patients, which due to their compromised splenic function in their first months of life, ends up increasing the risk of contamination when compared to healthy children. It can lead to death. **Conclusion:** It is concluded that children with sickle cell anemia are more susceptible to infections caused by pneumococcus and to minimize infections and complications, it is necessary to provide information to the community about the importance of prophylactic measures.

Keywords: Infection; Pneumococcus; Pneumococcal Infection; Sickle cell anemia.

1 INTRODUÇÃO

A hemoglobina (Hb) é uma proteína de formato esférico, composta por quatro subunidades formadas de dois pares de cadeias polipeptídicas, conhecidas como globinas, onde cada uma é associada a um grupo heme, uma molécula de ferro-protoporfirina IX, sendo esta responsável pela captação e pela liberação de oxigênio nos tecidos (NETO, 2003; SCHECHTER, 2008).

Um par das cadeias é denominado de cadeias do tipo alfa e o outro de cadeias do tipo não-alfa. Cada uma é constituída por uma sequência de aminoácidos, onde são estas combinações que originam as diferentes hemoglobinas produzidas no decorrer das etapas do desenvolvimento humano, desde o período embrionário até a fase adulta. Essa proteína está presente no interior dos eritrócitos e tem como função principal o transporte de oxigênio (O₂) para o organismo (NETO, 2003; ALMEIDA et al., 2011).

Alterações no processo de síntese pode acarretar em distúrbios hereditários que vão ser classificados de acordo com o defeito que possuem, como é o caso da anemia falciforme, uma doença hemolítica crônica de caráter hereditário, causada por uma mutação nas bases nitrogenadas, em que ocorre a mudança da adenina (A) por timina (T) ocasionando a substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina, na posição seis da cadeia β . no códon do gene beta globina, gerando assim uma hemoglobina anormal (S) (ALMEIDA et al., 2011; CRUZ, 2018; NETO, 2003).

Isso faz com que a sobrevivência da hemácia diminua, de 120 dias para uma média de 10 dias, o que acaba resultando em uma anemia crônica intensa. Pode se manifestar por palidez, icterícia, elevação dos níveis de bilirrubina indireta, do urobilinogênio urinário e do número de reticulócitos. Além de ter uma menor capacidade de fixar o oxigênio. Para desenvolver essa doença o indivíduo deve apresentar o genótipo de homozigose para HbS (ANVISA, 2002; ZAGO, 2017).

A hemoglobina S apresenta alterações bioquímicas que, quando desoxigenadas, se polimerizam no interior do eritrócito, alterando a estrutura do glóbulo vermelho, causando a falcização da célula, mudança da forma normal da hemácia para o formato de foice, tornando assim menos maleável ao trafegarem pela corrente sanguínea. Tal irregularidade acaba ocasionando também reações químicas entre a hemácias e as células endoteliais, o que faz elas aderirem à parede do vaso sanguíneo, tendo como consequência a vaso-oclusão, com redução do fluxo do sangue nos capilares, podendo então levar o paciente a ter crises agudas e lesões teciduais (MATARATZIS, 2010).

E um dos principais agentes etiológicos associados a episódios de infecção bacteriana em crianças com anemia falciforme é a *Streptococcus pneumoniae*, da família *Streptococcaceae*. Ela também é conhecida por pneumococo, uma bactéria gram-positiva, encapsulada, que mais comumente causa pneumonia bacteriana

em crianças e adultos. (BRASIL, 2019; NUZZO, 2004). Sendo os homofermentadores os que apresentam importância clínica e podem produzir hemolisinas. Essas reações hemolíticas podem ser usadas para a sua classificação, como por exemplo a Beta-hemólise, que apresenta lise completa da hemácia, gama-hemólise, caracterizada pela ausência de hemólise, e a alfa-hemólise, com hemólise parcial. Que é o tipo causado pelo *Streptococcus pneumoniae* (ANVISA, 2008).

Sendo crianças portadoras de anemia falciforme um grupo que possui um risco aumentado de apresentar infecções por esse microorganismo encapsulado, podendo adoecer de forma grave e apresentar sérias complicações. O presente estudo tem como objetivo analisar a associação de informações de como crianças portadoras de anemia falciforme podem ser vulneráveis a infecções por pneumococo.

2 MATERIAL E MÉTODO

O presente trabalho foi conduzido sob a forma de revisão narrativa da literatura. Com base em estudos publicados entre 2012 e 2022, com publicações nas bases de dados Scielo, Pubmed e google acadêmico. Essa pesquisa foi feita entre os meses de setembro à dezembro de 2022. Utilizando os seguintes descritores: anemia falciforme, infecção, pneumococo. Os estudos foram triados pelos títulos e resumos e em seguida lidos na íntegra.

As buscas reportaram 137 artigos encontrados nas bases de dados. Após aplicar todos os critérios de refinamento, como: tempo de publicação, disponibilidade do texto na íntegra, idioma e idade inferior a 12 anos. Foram excluídos 106 artigos, pois estes não apresentaram relação do pneumococo em crianças com anemia falciforme, portanto, foram utilizados para construção da presente revisão 29 estudos, sendo 23 deles na língua portuguesa e 7 na língua inglesa, resultantes da aplicação dos seguintes critérios de inclusão: Infecção por pneumococo em crianças portadoras de anemia falciforme e dos seguintes critérios de exclusão: infecção por pneumococo na população em geral, em públicos específicos que não fossem crianças, e que não fossem portadoras de anemia falciforme.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 29 artigos. Estes estudos possuem as seguintes informações: crianças portadoras de anemia falciforme, infecções pneumocócicas, diagnóstico, prevenção e tratamento da anemia falciforme e das infecções causadas por pneumococo. Os dados serão apresentados nos escritos a seguir.

A Anemia falciforme é uma doença genética que acomete as células sanguíneas, esta hemoglobinopatia não possui cura e pode causar diversas complicações, podendo até mesmo levar à morte em casos mais graves. (LIMA; BRAGA, 2014).

Conforme Angel (2022), no mundo nascem em média entre 300.000 e 400.000 crianças com hemoglobinopatias, sendo a anemia falciforme a doença genética mais comum no mundo, com predomínio em populações afrodescendentes (AMORIM, et al., 2004). Embora exista esta predileção étnica, a doença falciforme se encontra em todos os continentes, em decorrência das migrações populacionais (SANARMED, 2019), sendo que o maior número de pessoas portadoras da anemia falciforme se encontra na Nigéria e no Oeste do continente africano. (ADEMUYIWA et al., 2016). De acordo com Piel et al. (2017), conforme citado por Oliveira e Baesso (2019), estima-se que em 2050 mais de 400.000 crianças nascerão com anemia falciforme.

A complexidade desta doença é vasta e dentre as principais complicações que acometem os indivíduos

portadores da anemia falciforme estão a asplenia ou hipofunção esplênica, sendo este último apresentado por crianças portadoras da doença desde os seus primeiros meses de vida. Além disso, por volta dos cinco anos de idade, estas crianças sofrem de autoesplenectomia, deixando-as mais propensas ao acometimento de quadros infecciosos causados por bactérias encapsuladas (MONACO JUNIOR; FONSECA; BRAGA, 2015).

Souza et al. (2016) também mostra como a diminuição na produção dos anticorpos devido a essa redução da função esplênica, faz com que crianças de seis a oito anos de idade sejam mais propensas a essas infecções, sendo está a principal causa de óbitos neste grupo.

De acordo com Brasil (2018), 70% das infecções das crianças com anemia falciforme estão relacionadas ao pneumococo, sendo que 90% dessas ocorrências afetam crianças durante os três primeiros anos de vida. Estima-se que crianças com anemia falciforme apresentam 600 vezes mais chances de contrair meningite pneumocócica quando comparados aos indivíduos saudáveis. Já a bacteremia apresenta uma frequência de até 300 vezes mais que o esperado para a idade. Além destas doenças, Monaco Junior et al. (2015) citam em seu estudo que as infecções são as principais causadoras de septicemia em crianças de 3 anos de idade, o maior pico de incidência se dá entre os dois primeiros anos de vida destes indivíduos, sendo que antes dos 6 meses e após os 5 anos de idade estes riscos tendem a diminuir. Quando não identificada e não tratada, a infecção pode evoluir para sepse, podendo levar à morte. De acordo com Watanabe et al. (2008) apud Marinello, (2016), cerca de 25 a 30% das crianças com idade inferior a 5 anos morrem em decorrência da anemia falciforme, sendo as infecções fatais uma das maiores causadoras dos óbitos neste grupo. Sendo assim, a presença do pneumococo apresenta um risco de contaminação de 30 a 100 vezes maior quando comparado a crianças saudáveis.

As infecções pneumocócicas se dão através da contaminação pelo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), que possui mais de 90 sorotipos capsulares e que são imunologicamente diferentes, onde tais bactérias são capazes de causar diversas doenças pneumocócicas no indivíduo infectado. Além disso, essas doenças podem ser classificadas como: invasivas (meningite, pneumonia bacteriana, sepse e artrite) e não invasivas (sinusite, otite média aguda, conjuntivite, bronquite e pneumonia) (BRASIL, 2019).

Diante dos resultados encontrados é possível perceber que crianças portadoras da anemia falciforme estão mais vulneráveis a desenvolver infecções causadas pelo pneumococo, sendo essa bactéria a principal causadora de doenças infecciosas nestes pacientes. Essa preferência pela criança está relacionada devido aos episódios repetidos de vaso oclusão, fibrose e atrofia do baço ocasionando na ausência da função normal deste órgão que é acometido em decorrência da anemia falciforme (ALMEIDA; BERETTA, 2017; LOBITZ et al., 2018). O baço em condições normais atua na defesa dos microrganismos, portanto, quando ocorre a retirada desse órgão, aumenta-se também o risco de infecções, deixando estes indivíduos mais suscetíveis à contaminação. Ou seja, através dos estudos realizados, os autores mostraram que as complicações envolvendo as duas comorbidades: anemia falciforme e infecção, foram as causas mais frequentes de mortes de crianças.

A partir do acompanhamento neonatal e do diagnóstico precoce da anemia falciforme torna-se possível reduzir de forma significativa os riscos de complicações e os índices de mortalidade, uma vez que a identificação da doença, o acompanhamento e a assistência dos profissionais da saúde possibilitam a chance de medidas terapêuticas serem tomadas adequadamente, possibilitando uma melhora na qualidade de vida destes pacientes. (BRASIL 2015; CASTILHOS; BRAUN; LIMA, 2016; SOUZA et al., 2016). De acordo

com WANG (2015), nos Estados Unidos a implementação da triagem neonatal em conjunto do tratamento medicamentoso e educação familiar proporcionaram a redução na taxa de mortalidade em crianças de um a quatro anos de idade de 13% para 2%. Essa diminuição ocorreu devido ao aumento no financiamento de pesquisas e através da realização de programas de treinamentos mais específicos para os profissionais de saúde, em consequência disto, houve uma melhora significativa no manejo adequado aos pacientes com anemia falciforme (KATO, et al., 2018).

O diagnóstico da anemia falciforme pode ser realizado através de exames como o hemograma, teste do pezinho, focalização isoelétrica, teste de falcização, teste de solubilidade, cromatografia líquida de alta performance e eletroforese para detecção da hemoglobina S (SILVA et al., 2017).

Além disso, pode ser feito também o aconselhamento genético, que possui um caráter preventivo o que torna ele muito importante pois é uma forma de prestar assistência ao paciente e seus familiares, fornecendo informações e direcionando-os para a tomada das melhores decisões acerca da procriação, tendo em vista que casais heterozigotos falcêmicos são potenciais procriadores de filhos com anemia falciforme. (SILVA, 2013).

Em relação a profilaxia, o uso da penicilina e vacinas conjugadas têm demonstrado resultados positivos, pois estas medidas terapêuticas são capazes de reduzir os riscos de complicações infecciosas. O uso deste medicamento é indicado a partir do segundo mês de vida. (MONACO JUNIOR et al., 2015). De acordo com BRASIL (2018), um estudo mostrou que ao realizar o uso da penicilina duas vezes por dia através da via oral, reduziu em 84% a incidência de bacteremia causada pelo pneumococo. Outro estudo semelhante realizado em 2012 e revisado pela Cochrane em 2014, concluiu que o tratamento terapêutico realizado com este medicamento foi capaz de diminuir a taxa de infecção por pneumococo em crianças portadoras da anemia falciforme de até cinco anos de idade (HIRST, OFORI, 2014).

4 CONCLUSÃO

A partir do estudo realizado foi possível chegar ao objetivo proposto. Analisando a associação de informações, observou-se que crianças portadoras de anemia falciforme estão mais vulneráveis à infecção pelo pneumococo. As principais vítimas de complicações causadas por infecções são as crianças com anemia falciforme com idades entre zero e cinco anos. Os estudos mostram que o *Streptococcus pneumoniae* acaba sendo o principal agente etiológico causador de infecções e doenças nestes indivíduos. Quando infectadas, crianças desta faixa etária podem sofrer complicações graves como septicemia, podendo chegar a óbito. Isto se dá devido à ausência da função normal do baço que acomete estes pacientes com anemia falciforme, deixando-os mais suscetíveis aos processos infecciosos.

As pesquisas mostraram que o diagnóstico precoce neonatal e a realização de tratamentos profiláticos adequados proporcionam qualidade de vida e conseqüentemente diminuem as chances de agravamento do quadro clínico e reduzem a taxa de mortalidade. Em suma, a identificação precoce da anemia falciforme, o acompanhamento e manejo adequado dessas crianças devem ser priorizados, pois desta forma há uma maior probabilidade de promover a profilaxia de complicações, reduzindo também o risco de infecções pelo pneumococo. Portanto, torna-se fundamental oferecer informação à comunidade, pois através dela é possível fornecer meios para que as crianças passem com qualidade de vida pelos seus cinco primeiros anos, permitindo que estes indivíduos cheguem à velhice, o que aumenta a expectativa de vida de toda a população.

A principal limitação para realizar este estudo foi devido à escassez de trabalhos atuais. Notou-se também que o tema específico ainda é pouco explorado, mesmo sendo um tema importante tanto para a comunidade científica quanto para a população em geral. Espera-se que este estudo possa contribuir para futuras pesquisas e sirva de auxílio na disseminação de informação para a população geral, acerca da doença falciforme.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse na pesquisa.

REFERÊNCIAS

- ADEMUYIWA, Ao *et al.* Routine hemoglobin electrophoresis for pediatric surgery day case in at-risk populations: suggested algorithm for screening using clinical risk factors. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 19, n. 3, p. 349, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/1119-3077.179272>. Acesso em: 4 out. 2022.
- ALMEIDA, Lais Pinto de *et al.* O laboratório clínico na investigação dos distúrbios da hemoglobina. **J Bras Patol Med Lab**, v. 47, n. 3, p. 271-278, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000300010>. Acesso em: 3 out. 2022.
- ALMEIDA, Renata Araujo de; BERETTA, Ana Laura Remédio Zeni. Sickle Cell Disease and laboratory approach: a brief literature review. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 2, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201700530>. Acesso em: 3 out. 2022.
- AMORIM, Tatiana et al. Avaliação do programa de triagem neonatal da Bahia entre 2007 e 2009—As lições da doença falciforme. **Gazeta Médica da Bahia**, n. 3, 2010.
- ANGEL, Andrea. **Dia mundial de conscientização da anemia falciforme | SPSP**. 17 jun. 2022. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/2022/06/17/dia-mundial-de-conscientizacao-da-anemia-falciforme/>. Acesso em: 3 out. 2022.
- ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes**. Brasília- 2002.
- BRASIL. Ministério Da Saúde. Gabinete Do Ministro. **Guia de Vigilância em Saúde**: volume único. Brasília: [s. n.], 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 05, de 19 de fevereiro de 2018**. Brasília, 2018.
- BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria De Atenção À Saúde. Departamento De Atenção Hospitalar E De Urgência. **Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado /**. Brasília: [s.n.], 2015. 84 p. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf. Acesso em: 1 dez. 2022.
- CASTILHOS, Livia Gelain; BRAUN, Josiane Bizzi Schlemmer; LIMA, Suzinara Beatriz Soares de Lima. ATENÇÃO PRIMÁRIA E DOENÇA FALCIFORME: uma revisão sobre o papel do gestor. **Saúde Santa Maria**, p. 45-52, 2016.

CRUZ, Tatyale Corrêa da; ANTUNES, Liana. Fisiopatogenia e métodos diagnósticos das anemias hemolíticas: uma revisão integrativa. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 6, n. 2, p. 49-61, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.18316/sdh.v6i2.4259>. Acesso em: 3 out. 2022.

HIRST, Ceri; OWUSU-OFORI, Shirley. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2014.

KATO, Gregory J. et al. Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, 15 mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>. Acesso em: 5 dez. 2022.

LIMA, Marcial Vete; BRAGA, Letícia da Conceição. Anemia falciforme. 2014. Localização: Acervo da Iniciação Científica, n. 2. Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas-izabela/index.php/aic/article/view/485>. Acesso em: 30 set. 2022.

LOBITZ, Stephan et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. **British journal of haematology**, v. 183, n. 4, p. 648-660, 2018.

MARINELLO, Kéllen Carvalho Vicentina. **Avaliação do tempo de reação de crianças portadoras de anemia falciforme**. 2016. 68 p. Dissertação de mestrado — Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília, [s. l.], 2016. Disponível em: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/21701/1/2016_KéllenCarvalhoVicentinaMarinello.pdf. Acesso em: 1 dez. 2022.

MATARATZIS, Pilar S. R.; ACCIOLY, Elizabeth; PADILHA, Patrícia de C. Deficiências de micronutrientes em crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 3, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000078>. Acesso em: 13 out. 2022.

MC boas práticas. 2008. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 7 nov. 2022.

MONACO JUNIOR, Cypriano Petrus; FONSECA, Patricia Belintani Blum; BRAGA, Josefina Aparecida Pellegrini. Complicações infecciosas em crianças com doença falciforme após esplenectomia cirúrgica. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 2, p. 150-153, jun. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2014.09.006>. Acesso em: 01 dez. 2022.

NETO, Gentil Claudino de Galiza; PITOMBEIRA, Maria da Silva. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, v. 39, n. 1, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442003000100011>. Acesso em: 3 out. 2022.

OLIVEIRA, Maria Eduarda Santos Avanzi De; BAESSO, Nayara Letícia. Complicações de anemia falciforme em pacientes pediátricos– revisão de literatura. 2019. Disponível em: <https://rdu.unicesumar.edu.br/bitstream/123456789/5361/1/TRABALHO%20DE%20CONCLUSÃO%20DE%20CURSO.pdf>. Acesso em: 5 out. 2022.

SANARMED. **Caso clínico de anemia falciforme - Sanar Medicina**. 13 mar. 2019. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/caso-clinico-anemia-falciforme-2>. Acesso em: 4 out. 2022.

SCHECHTER, Alan N. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. **Blood**, v. 112, n. 10, p. 3927-3938, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-078188>. Acesso em: 3 out. 2022.

SILVA, JONIGLEY QUEIROZ DA. ANEMIA FALCIFORME E A IMPORTÂNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO. 2013.

SILVA, Neila Caroline Henrique da et al. Principais técnicas para o diagnóstico da anemia falciforme: uma revisão de literatura. **Cadernos de Graduação Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-Pernambuco**, v. 3, n. 2, p. 33-46, 2017. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/facipesaude/article/view/5154/2546>. Acesso em: 1 dez. 2022.

SOUZA, Janaina Martins de et al. Fisiopatologia da anemia falciforme. v. 8, 2016. Disponível em: <http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/60>. Acesso em: 28 nov. 2022.

WANG, Winfred C. Newborn screening for sickle cell disease: necessary but not sufficient. **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 3, p. 210-212, maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.01.002>. Acesso em: 5 out. 2022

ZAGO, Marco Antonio; PINTO, Ana Cristina Silva. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000300003>. Acesso em: 13 out. 2022