Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULARES DA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CLINICAL AND MOLECULAR ASPECTS OF SICKLE CELL ANEMIA: A LITERATURE REVIEW

Carla Vaneska Fernandes Leal[1]
Albert Eduardo Silva Martins[2]

RESUMO - A anemia falciforme é uma doença autossômica recessiva, caracterizada pela presença de hemácias em forma de foice e deficiência no transporte de gases. A descoberta dos polimorfismos da mutação (GAT→GTG) no gene que codifica a cadeia β da hemoglobina, originando diferentes haplótipos nesta doença, permitiu um melhor e mais amplo conhecimento em torno da heterogeneidade clínica nos pacientes falcêmicos. Analisando a hemoglobina na sua estrutura normal e mutante, sua produção e evolução, pode-se ter um entendimento mais completo da fisiopatologia da doença e da sua complexidade clínica. A anemia falciforme é certamente um problema de saúde pública no Brasil. Presente em cerca de 4% da população brasileira, a hemoglobina S é a origem desta classe de anemia e atinge cerca de 10% dos afrodescendentes com a média de nascimentos de 3.500 crianças portadoras da anemia falciforme, por ano, no Brasil. Entre as complicações associadas aos portadores da doença, as que mais se destacam são: síndrome toráxica aguda, acidente vascular cerebral, alguns sintomas clássicos da anemia, causados pela falta e ineficiência de hemácias (fadiga, astenia, palidez principalmente nas conjuntivas e mucosas).O uso e o aperfeiçoamento de técnicas laboratoriais é essencial para o diagnóstico da anemia falciforme, empregando múltiplas técnicas como o teste de solubilidade da hemoglobina, dosagem da hemoglobina fetal, dosagem de hemoglobina A2, hemograma e eletroforese de hemoglobina. O presente estudo teve como objetivo analisar através de uma revisão bibliográfica, as complicações associadas à anemia falciforme para que os leitores possam entender o quão complexa é a doença. Neste trabalho foi feita uma pesquisa bibliográfica de assuntos relacionados à hemoglobina S e

[1] Graduanda do Curso de Bacharelado em Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos (FIP), Patos, Paraíba, Brasil.
[2] Professor Doutor Albert Eduardo Silva Martins Faculdades Integradas de Patos (FIP), Patos , Paraíba, Brasil. E-mail: albertmartinsas1@hotmail.com

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

suas complicações, em trabalhos nacionais e internacionais, para posterior revisão dessas bibliografias. Esse trabalho permitiu conhecer que no Brasil nascem 3.500 crianças por ano com doença falciforme e 200.000 com traço falciforme, mas 20% das que nascem com a doença não irão chegar aos cinco anos de idade, devido às complicações ligadas a doença.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Biologia Molecular. Hemoglobina S.

ABSTRACT - Sickle cell anemia is an autosomal recessive disease, characterized by the presence of sickle-shaped red blood cells and deficiency in gas transport. The discovery of the mutation polymorphisms (GAT → GTG) in the gene that encodes the hemoglobin β chain, giving rise to different haplotypes in this disease, allowed a better and wider knowledge about clinical heterogeneity in sickle cell patients. By analyzing hemoglobin in its normal and mutant structure, its production and evolution, one can have a more complete understanding of the pathophysiology of the disease and its clinical complexity. Sickle cell anemia is certainly a public health problem in Brazil. Present in about 4% of the Brazilian population, hemoglobin S is the origin of this class of anemia and reaches about 10% of afrodescendants with the average births of 3,500 children with sickle cell anemia in Brazil. Among the complications associated with the disease, acute chest syndrome, stroke, some classical symptoms of anemia, caused by the lack and inefficiency of red blood cells (fatigue, asthenia, pallor, especially in the conjunctivae and mucous membranes) are the most important. The use and improvement of laboratory techniques is essential for the diagnosis of sickle cell anemia, using multiple techniques such as hemoglobin solubility test, fetal hemoglobin dosage, hemoglobin A2 dosage, hemogram and hemoglobin electrophoresis. The present study aimed to analyze, through a bibliographic review, the complications associated with sickle cell anemia so that readers can understand how complex the disease is. In this work a bibliographical research was done on subjects related to hemoglobin S and its complications, in national and international studies, for later revision of these bibliographies. This study allowed to know that in Brazil 3,500 children are born per year with sickle cell disease and 200,000 with sickle cell trait, but 20% of those born with the disease will not reach the age of five due to complications related to the disease.

Keywords: Sickle cell anemia. Molecular biology. Hemoglobin S.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias são causadas por mutações de caráter hereditário recessivo das quais são originadas por anormalidades genéticas que podem afetar ou não as propriedades químicas e físicas da molécula, levando a alterações quantitativas da sua síntese, sua formação estrutural, solubilidade e a afinidade do oxigênio, comprometendo assim a função vital da molécula. (CANÇADO, 2007).

A doença falciforme é uma alteração genética hereditária, do tipo autossômico recessiva, que é responsável pela produção de hemoglobinas variantes. Essa alteração de hemoglobinas normais (HbA), é decorrente da troca do ácido glutâmico (GAG) pela valina (GTG) na cadeia beta-globina, gerando uma modificação da estrutura da HbA e consequente produção da hemoglobina S (HbS). A HbS em estado de hipóxia, polimeriza-se e torna-se insolúvel, resultando na formação de eritrócitos falcemizados e enrijecidos. (FEITOZA; GOULART, 2012).

A anemia falciforme foi descrita por Herrick em 1910, sendo originária da África vindo para a América através do comércio de escravos, disseminando-se heterogeneamente pelo Brasil até metade do século XIX, sendo hoje a doença muito comum em nosso País (PERIN, 2002).

Os portadores de anemia falciforme são assintomáticos nos primeiros seis meses de vida, isso ocorre devido á presença de hemoglobina fetal (HbF), isso em concentrações superiores ás encontradas nos adultos, que é de 1% - 2%. Ocorre após esse período, a síntese das cadeias gama, formadoras da HbF, que é substituída pelas cadeias beta ocorrendo a estabilização na produção de globinas.Com isso, a HbS passa a ser produzida em maior quantidade, e o indivíduo perde a propriedade protetora da HbF. (FIGUEIREDO, 2007).

No caso de HbS, o transporte de oxigênio é deficiente, devido a forma falcêmica dos eritrócitos, que não conseguem circular adequadamente na microcirculação, obstruindo o fluxo sanguíneo capilar e sua autodestruição precoce. Diferentemente, ocorre em pessoas com o traço falciforme ou hemoglobina AS (HbAS), que apresentam a HbA em associação com a HbS, não indicando nenhum risco ao portador. (GUEDES; DINIZ, 2007).

As manifestações clínicas da doença falciforme são variáveis e dependentes do fenômeno de falcização o qual leva à oclusão vascular e em menor grau, do grau de anemia associada. A principal consequência de anemia nos pacientes é a menor sobrevida das hemácias , trata-se pois de, de uma anemia hemolítica, com aumento da bilirrubina indireta, hiperplasia eritróide da medula óssea, e elevação dos reticulócitos. Os paciêntes

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

falcêmicos apresentarão no decorrer da vida essas manifestações terminam por lesar progressivamente os diversos tecidos e órgãos, assim o acompanhamento ambulatorial visa avaliar periodicamente os diversos órgãos e sistemas, a fim de que precocemente sejam detectadas alterações, devendo ser ressaltado junto ao paciente es eus familiares sobre a realização de exames de rotina,uma vez que essas alterações podem se instalar de modo insidioso, sem expressão clínica exuberante (BRAGA, 2007).

As principais complicações decorrentes da fisiopatologia da doença após os três meses de idade são: vaso-oclusão, dactitlite (síndrome mão-pé), síndrome torácica aguda, úlceras de membros inferiores, priapismo, alterações oculares, acidente vascular encefálico, anemia hemolítica, e crise de aplasia induzida pelo parvovírus humano B19 (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

Tendo como base os estudos de prevalência, estima-se a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS no Brasil, representando mais de 8 mil indivíduos afetados com a forma homozigótica (ANVISA, 2002).

A detecção precoce da anemia falciforme permite o aconselhamento genético e evita custos para o sistema de saúde. A importância do aconselhamento genético na doença flaciforme tem como prioridade a total assistência familiar aos indivíduos acometidos por essa mutação ,se posicionando também de forma preventiva, na qual depende da consciência dos casais que apresentam a possibilidade de gerar filhos com a DF (RAMALHO; MAGNA, 2007).

O diagnóstico molecular é uma poderosa ferramenta capaz de proporcionar informações fundamentais sobre a condição do paciente e seu prognóstico, podendo também em muitos casos auxilar o médico na escolha do melhor tratamento para o paciente. Além disso, o diagnóstico molecular pode indicar quais indivíduos são portadores de um determinado alelo mutante, mesmo que o indivíduo em questão não apresente qualquer sintoma. O mercado de diagnóstico molecular é o segmento que mais cresce no diagnóstico *in vitro* e está sendo impulsionado por vários fatores. Isto inclui a necessidade de técnicas automatizadas e de fácil manuseio que combinam otimizadamente a preparação de amostras, a análise e a avaliação de dados (DEBNATH; PRASAD, 2010).

O presente estudo teve como objetivo identificar as características sobre a anemia falciforme, através de métodos da biologia molecular, visando notificar os casos encontrados na presente pesquisa.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

METODOLOGIA

A presente pesquisa é do tipo exploratório e descritivo, na qual foi feita uma revisão bibliográfica utilizando para isso as bases de dados SCIELO, PUBMED, LILACS e GOOGLE ACADÊMICO. O levantamento bibliográfico foi realizado utilizando trabalhos nacionais e internacionais sobre patologia em questão. Foram selecionados artigos originais os quais poderão referenciar noções concordantes do tema em estudo. De todas as referencias listadas, serão selecionadas somente as publicadas em períodos de língua portuguesa e inglesa. O levantamento bibliográfico foi realizado utilizando trabalhos nacionais e internacionais sobre hematologia. A população estudada foi constituída por todos os casos de pessoas que expressam o caráter da doença falciforme em homozigose. Inseridos nos critérios de inclusão estão todos os artigos que continham informações a respeito da doença falciforme, já como critérios de exclusão, estão os artigos que informaram sobre outros tipos de anemia. Com relação a riscos e benefícios a pesquisa teve risco mínimo uma vez que a mesma se trata de uma revisão bibliográfica, assim sendo o desenvolvimento da presente pesquisa trouxe benefícios como, informações atualizadas sobre as complicações associadas à hemoglobina S, dados estes que disponibilizados para aqueles que tiverem a oportunidade de ler o presente trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com Naoum (1984); Castro (2005), nas diversas populações estudadas pelo mundo as hemoglobinas anormais se distribuem de forma variada, resultando em mais de 1100 variantes de hemoglobina, indicando informações essenciais sobre a função da seleção natural e das migrações humanas.

Em 2005, a Organização Mundial de Saúde (OMS) informou que no Brasil nascem por ano, cerca de 3.500 crianças com doença falciforme; mas 20% delas não irão chegar aos 5 anos de idade, devido às complicações ligadas a doença (MAS, 2005).

A alteração genética que mais acomete a população no Brasil é a doença falciforme. Segundo alguns estudos, a melhor qualidade de vida e menor mortalidade de crianças com doença falciforme, são adquiridos através do diagnóstico precoce com a triagem neonatal, possibilitando dessa forma um acompanhamento dessas crianças antes do início da sintomatologia e complicações associadas à doença (**Tabela 1**). (BANDEIRA et al., 1999).

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

Segundo ARAÚJO e colaboradores 2004, realizou-se uma pesquisa com 1940 amostras de recém nascidos em três maternidades de Natal. Analisando-se a prevalência de hemoglobinas anormais de acordo com a naturalidade materna foi encontrado um maior percentual nas crianças cujas mães eram provenientes de outros estados do Brasil, contudo, re sidentes na cidade de Natal, representando 2,11% com p re valência de 0,70%, para o traço falciforme, e 1,41%.Entretanto na pesquisa de WATANABE e colaboradores 2008,após exames confirmatórios aos seis meses de idade, 12 foram definidos como anemia falciforme, com prevalência de 2,2:100 mil recém-nascidos; a interação Sβ-talassemia foi confirmada em quinze (2,7:100 mil recém-nascidos); e 8.321 recém-nascidos foram diagnosticados como heterozigotos para HbS (1.500:100 mil recém-nascidos). A prevalência da HbS no Paraná é menor do que nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste do país.Com características clínicas elevadas com a presença de vaso-oclusão em 0,5% da população acometida.

De acordo com DINIZ e colaboradores 2009, foram analisados 116.271 neonatos.. A elevada prevalência do traço falciforme entre recém-nascidos pode justificar ações educativas sistemáticas sobre o significado do traço falciforme pela rede de saúde pública do Distrito Federal. As informações, oferecidas por meio de sessões de aconselhamento genético, têm a finalidade de sensibilizar as pessoas para a importância do diagnóstico e tratamento precoce das doenças falciformes ou mesmo subsidiar casais na tomada de decisões reprodutivas. Contudo NAOUM 2000 ,a pesquisa realizada por ele contou com 101 mil amostras de sangue de 65 cidades de todas as regiões brasileiras,mostram que a prevalência do gene bS é maior na região norte(4,49%) e decresce gradativamente em direção ao sul: nordeste (4,05%),centro –oeste (3,11%), sudoeste (1,87%) e sul (1,87%),na amostra total (negros e brancos).A prevalência específica entre 15 estados brasileiros mostrou que na população geral,a Bahia foi o que acrescentou maior prevalência (5.48%,seguido de Alagoas 4,83%, Piauí (4,77%) e Pará (4,40%). Com características clínicas com a presença de esplenomegalia em 0,8% da população acometida.

Entretanto LESSA e colaboradores 2016, verificou em seus estudos que o Estado com os maiores índices epidemiológicos de doença falciforme é aquele que recebeu maior migração de escravos, sendo portando, o estado da Bahia, na qual 5,5% da população possui a doença falciforme estando assim em concordância com Naoum, evidenciando assim o Estado da Bahia com maior prevalência de doença falciforme. Com características clínicas com a presença de crises dolorosas e esplenomegalia em 1,2% da população acometida.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

Tabela 1: Prevalência de anemia falciforme

Ano	Autor	Título	Resultados
2004	ARAÚJO et al.	Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.	Foram analisadas 1940 amostras de neonatos em três maternidades de Natal-RN. Nestas foram identificadas 1,91% de amostras com hemoglobinas anormais, dentre as quais 1,50% com traços falciformes e 0,05% com anemia falciforme propriamente dita.
2008	WATANABE et al.	Prevalência da hemoglobina S no Estado do Paraná, Brasil, obtida pela triagem neonatal.	Nesta pesquisa foram triados 548.810 recém-nascidos, no estado do Paraná, onde foram detectados 21 neonatos com traços falciformes, e após os seis primeiros meses de vida confirmados o diagnóstico de anemia falciforme em 12 desses pacientes.
2009	DINIZ et al.	Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006.	O presente estudo avaliou 116.271 amostras sanguíneas de recém-nascidos no Distrito Federal, identificou-se 3.760 casos de neonatos com traço falciforme (Hb AS) e 109 com anemia falciforme (Hb SS). A cada 10.000 nascidos vivos 323 apresentaram traço falciforme e 9 foram diagnosticados com anemia falciforme.
2000	NAOUM.	Prevalência e controle da hemoglobina S.	A pesquisa efetuada neste artigo, avaliou 101.000 amostras de sangue de 65 cidades de todo o Brasil, mostrando que a maior prevalência da patologia se encontra na região norte (4,49%) seguida da região nordeste (4,05%), posteriormente a região centro-oeste (3,11%), as

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

			regiões sul e sudeste apresentaram 1,87% de casos de anemia falciforme. Dentre todos os estados a Bahia apresentou a grande maioria de casos confirmados de pacientes com hemoglobina SS .
2016	LESSA; NEVES;ROCHA	DOENÇA FALCIFORME: Diagnóstico diferencial por biologia molecular	A pesquisa efetuada nesse artigo,avaliou que o Estado com os maiores índices epidemiológicos de doença falciforme é aquele que recebeu maior migração de escravos,sendo portando,o estado da Bahia, na qual 5,5% da população possui a doença falciforme.Estima-se que 1:17 indivíduos possuem traços falcêmicos.
2010	HOLSBACH et al.	Investigação bibliográfica sobre a hemoglobina S de 1976 a 2007	A pesquisa efetuada nesse artigo avaliou que o Estado do Pernambuco 4,4% da população possui doença falciforme, sendo assim estima-se que 1: 1400 possuem traços falcêmicos
2015	COURA	Manifestações clínicas e diagnóstico laboratorial da doença falciforme: uma revisão sistemática.	A pesquisa efetuada, mostrou que o Estado da Paraíba possui cerca de 3% dos indivíduos portadores da DF.

Fonte: Adaptado pela Autor.

CONCLUSÃO

A anemia falciforme é uma doença genética relacionada com a qualidade da hemoglobina. As consequências clínicas desse distúrbio é um importante problema de saúde pública. Devido ao caráter hereditário dessa doença, haja vista que é transmitida como caráter autossômico recessivo propiciando a melhoria na qualidade de vida e

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

sobrevida dos pacientes falcêmicos, já que o tratamento específico para a doença não existe, e juntamente com o tratamento, iniciar uma conduta com a utilização de penicilina profilática, educação e cuidados familiares. O intuito deste trabalho foi indicar as principais complicações associadas à HbS, de forma que o leitor entenda o quão complexa é a doença e a importância do seu diagnóstico precoce.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, M. C. P. E. et al. Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. **Cad Saúde Pública**, p. 123-128, 2004.

BATISTA, A.; ANDRADE, T. C. Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil-doi: 10.5102/ucs. v3i1. 547.Universitas**: Ciências da Saúde**, v. 3, n. 1, p. 83-99, 2008.

BRAGA, J. A. P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Rev. bras. hematol. Hemoter**, v. 29, n. 3, p. 233-238, 2007.

CANCADO, Rodolfo D.. Sobrecarga e quelação de ferro na *anemia falciforme*. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** [online]. 2007, vol.29, n.3, pp.316-326.
COURA, M. R. G. Manifestações clínicas e diagnóstico laboratorial da doença falciforme: uma revisão sistemática. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter,** vol.29, n.3, pp.329-337**.** 2015.

COVAS D. T. et al. Effects of hydroxyurea on the membrane of erythrocytes and platelets in sickle cell anemia. **Haematologica**, v.89, n.3, p. 273-280.

DAGA, D. R. Variabilidade genética do exon 1 do gene da beta globina humana em indivíduos normais e portadores da hemoglobina S, Curitiba, 2009.

DINIZ, D. et al. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. 2009.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

FERRAZ, M. H. C.; MURÃO, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 218-222, 2007.

FERRAZ, M.H.C.; MURAO, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. **Rev. bras. hematol. Hemoter**, v.29, n.3, p.218-222, 2007.

FERRAZ, S. T. Acompanhamento clínico de crianças portadoras de anemia falciforme em serviços de atenção primária em saúde. **Revista de Medicina de Minas Gerais**, v. 22, n. 03, p. 315-320, 2012.

GUIMARAES, T. M. R.; MIRANDA, W. L.; TAVARES, M. M. F. O cotidiano das famílias de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.31, 1ed, p.9-14, 2009.

HENRY, J. B. Distúrbios eritrocitários. In: ELGUETANY, M. T.; DAVEY, F. R. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 20 ed. **Barueri-SP: Manole**, 2008. Cap. 26. p. 630-680.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H.; PETTIT, J. E. **Fundamentos em Hematologia**, Porto Alegre, 2008.

HOLSBACH, D. R. et al. **Investigação bibliográfica sobre a hemoglobina** S de 1976 a 2007. 2010.

HOLSBACH, D. R. et al. Investigação bibliográfica sobre a hemoglobina S de 1976 a 2007. **Acta Paul Enferm. Campo Grande**, v. 23, n.1, p.119-24, 2010.

KHAYAT, André Salim et al. Mutagenicity of hydroxyurea un lymphocytes from patients with sickle cell disease. **Genet. Mol. Biol**, v.27, n.1. p. 115-117, 2004.

LESSA, C. R; NEVES, S. M; ROCHA, A. A. Doença falciforme: Diagnóstico diferencial por biologia molecular. **Revista Científica da FASETE**, 2016.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

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

NAOUM, P. C. Prevalência e controle da hemoglobina S. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 22, n. supl. 2, p. 142-148, 2000.
NAOUM, P. C.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Talassemias alfa. **Laes & Haes**, v. 113, p. 70-98, 1998.

NAUFEL,C.C.S. et al. Reação transfucional hiper-hemolítica em pacientes portadores de anemia falciforme:Relato de dois casos. **Rev. Bras.Hemtol.Hemoter**, v. 24, n.04, São José do Rio Preto,2002.

NETO, G. C. G.; PITOMBEIRA, M. S. **Aspectos moleculares da anemia falciforme**. 2003.

SANTOS, J. L.; CHIN, C. M. Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. **Química Nova**, p. 783-790, 2012.

SCHECHTER, A. N. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. **BLOOD,** v. 112, n. 10, 2008.

SILVA, L. B.; GONÇALVES, R. P. Características fenotípicas dos pacientes com anemia falciforme de acordo com os haplótipos do gene da β S-globina em Fortaleza. **Cana,** v. 1, n. 7, p. 9, 2010.

STEINBERG, M. H. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 27, n. 4, p. 204-210, 2006.

UYTON, A. C.; HALL, J. E.; GUYTON, A. C. Tratado de fisiologia médica. **Elsevier Brasil**, 2006.

VERRASTRO, T. Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica. **São Paulo, Atheneu**, 1996.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

VICHINSKY,e. et al. Newborn **Screenig for sickle cell tisease:Effect on mortality.Pediatrics,** vol. 81, n. 6, p. 749-755, 1988.

WATANABE, A. M. et al. Prevalência da hemoglobina S no Estado do Paraná, Brasil, obtida pela triagem neonatal. **Cad saúde pública**, p. 993-1000, 2008.
WATANABE, A. M. **Prevalência da anemia falciforme no estado do Paraná**. Paraná, 2007.

WAUTIER, J. L.; WAUTIER, M.P. Erythrocytes and platelet adhesion to endothelium are mediated by specialized molecules. **Clin. Hemorheol. Microcirc**, v. 30, n. 3-4, p. 181-184, 2004.