



## ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Diogo Leonardo Santos Silva<sup>1</sup>  
Josefa Eucliza Casado Freires da Silva<sup>2</sup>  
Kádla Jorceli Gomes Rafael<sup>3</sup>  
Elyadna Gadelha Saraiva<sup>4</sup>  
Gláucia Veríssimo Faheina Martins<sup>5</sup>

### RESUMO

A anemia falciforme é causada por mutação no gene que codifica uma das cadeias proteicas da hemoglobina, a  $\beta$ -globina. Como consequência, a hemoglobina mutada causa a falcização da hemácia que, por sua vez, provoca episódios de dores e danos aos órgãos vitais, resultando na diminuição da qualidade de vida dos acometidos. Baseando-se nisso, foi objetivo identificar na literatura os principais métodos de diagnóstico e tratamento para a anemia falciforme, bem como a qualidade de vida dos portadores desta doença. Metodologicamente, foram selecionados 16 artigos nas bases do PubMed, SciELO e Lilacs para a síntese qualitativa das informações coletadas. Estes artigos foram publicados nos últimos cinco anos (2015-2020), nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, com estrutura textual completa e gratuita, e com relação direta com a temática abordada. Como principal método de diagnóstico, tem-se a triagem neonatal. Em relação aos métodos de tratamento, estes incluem, principalmente, a hidroxiuréia, transplante de células-tronco e transfusão sanguíneas. Em relação aos impactos na qualidade de vida dos portadores da anemia falciforme, podemos destacar distúrbios vaso-oclusivos, na retina, renais, cardíacos e neurológicos. Além disso, algumas intervenções terapêuticas também causam impacto na qualidade de vida dos acometidos. Diante do exposto, conclui-se que, devido às possíveis complicações fisiológicas provocadas pela anemia falciforme, a sensibilização sobre a importância do diagnóstico precoce, bem como sobre os métodos de tratamentos atuais disponíveis e os impactos na saúde dos acometidos faz-se necessária para a promoção de melhor qualidade de vida.

**Palavras-chaves:** Anemia falciforme; Diagnóstico; Hemoglobina; Qualidade de vida; Tratamento.

### 1 INTRODUÇÃO

A hemoglobina (Hb) é uma proteína responsável pelo transporte de oxigênio, desde o pulmão até os tecidos que compõe o organismo. Existem vários tipos de Hb, sendo o tipo A

<sup>1</sup> Graduando em Ciências Biológicas, CES/UFCG, E-mail: [diogoleonardosantossilva@yahoo.com](mailto:diogoleonardosantossilva@yahoo.com)

<sup>2</sup> Graduando em Enfermagem, CES/ UFCG, E-mail: [eucliza14@hotmail.com](mailto:eucliza14@hotmail.com)

<sup>3</sup> Graduando em Enfermagem, CES/ UFCG, E-mail: [kadlajorceli@hotmail.com](mailto:kadlajorceli@hotmail.com)

<sup>4</sup> Graduando em Enfermagem, CES/ UFCG, E-mail: [elyadnas@hotmail.com](mailto:elyadnas@hotmail.com)

<sup>5</sup> Professora Adjunta da UAS, CES/UFCG, E-mail: [glauucia.faheina@ufcg.edu.br](mailto:glauucia.faheina@ufcg.edu.br)



(HbA) a hemoglobina mais predominante nos adultos, e o tipo F (HbF) mais predominante em idade fetal (ROSS; PAWLINA, 2016).

A hemoglobina é formada por dois componentes: o grupo heme e as cadeias proteicas que formam a globina. Na HbA, as cadeias proteicas constituintes são denominadas de  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  (ROSS; PAWLINA, 2016). A HbA é a forma funcional da hemoglobina, enquanto a forma mutada é denominada HbS, sendo que esta última confere às hemácias o formato de foice, bem como causam fragilidade a estas células (DEMIRCI; UCHIDA; TISDALE, 2018). Além disso, as modificações físicas, funcionais e bioquímicas da hemoglobina reduzem a sua capacidade de interação com o gás oxigênio (SMALDONE; MANWANI; GREEN, 2019).

A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia, de caráter genético autossômico recessivo, resultante de uma mutação no gene que codifica uma das cadeias proteicas da hemoglobina, a  $\beta$ -globina (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Essa mutação ocorre no sétimo códon do gene que codifica a  $\beta$ -globina devido à troca da base nitrogenada timina, por uma adenina, resultando na troca do aminoácido ácido glutâmico, codificado pelo códon GAG, pela valina, codificado pelo códon GTG. Além disso, esta mutação gênica se localiza no cromossomo 11 (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003).

No Brasil, a AF se mantém com a proporção de 1 a 3 indivíduos afetados a cada 1000 nascidos vivos, possuindo alto índice de mortalidade caso não controlada (CUSTÓDIO *et al.*, 2017). Além disso, a anemia falciforme é uma condição clínica sintomática que causa debilitação do paciente acometido (SMALDONE; MANWANI; GREEN, 2019), sendo caracterizada por episódios de dores e danos aos órgãos vitais, resultando na diminuição da qualidade de vida (QV) dos afetados por esta doença (KRISHNAMURTI *et al.*, 2019).

Baseando-se nisso, foi objetivo deste trabalho identificar na literatura os principais métodos de diagnóstico e tratamento para a anemia falciforme, bem como a qualidade de vida dos portadores desta doença.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão narrativa de literatura realizada em janeiro de 2020, fundamentada em artigos completos selecionados segundo as bases de dados PubMed – NCBI (National Center for Biotechnology Information), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde).



A busca dos artigos, bem como a escolha dos descritores, foram norteadas mediante os seguintes questionamentos: “quais são os métodos de diagnóstico disponíveis atualmente para a anemia falciforme?”, “quais são os métodos de tratamento para a anemia falciforme?” e “quais são os impactos que a anemia falciforme causa na qualidade de vida do seu portador?”.

Para a busca dos artigos, foram realizadas combinações entre os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “*sickle cell disease*”, “*diagnosis*”, “*treatment*” e “*quality of life*”. A partir desta combinação, foram obtidos os seguintes descritores: “*sickle cell disease*”, “*sickle cell disease AND diagnosis*”, “*sickle cell disease AND treatment*” e “*sickle cell disease AND quality of life*”, sendo estas três últimas combinações separadas pelo operador booleano “AND”, garantindo a inclusão de todos os artigos referentes à temática proposta.

Os filtros de busca utilizados foram: artigos do tipo ensaio clínico ou relato de caso que apresentavam apresentassem estruturas textuais completas e gratuitas disponíveis na plataforma de pesquisa, bem como estudos científicos datados dos últimos cinco anos (2015-2020). Foram excluídos da pesquisa teses, dissertações, monografias, artigos publicados em eventos, artigos repetidos, bem como trabalhos que não atendiam os critérios de buscas, apenas tangenciando o tema proposto.

Inicialmente, a etapa de busca nas plataformas gerou um resultado de 358 artigos mediante o uso dos filtros de busca e os critérios de exclusão supracitados. Sequencialmente, foi realizada a leitura do título das obras encontradas, excluindo todos os artigos que não apresentavam relação direta com a temática abordada. Posteriormente, foi realizado um novo refinamento, baseado na leitura do resumo de cada obra selecionada na etapa anterior, resultando em 16 artigos publicados nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, que apresentavam relação direta com os objetivos propostos nesta revisão, sendo considerados aptos ao processo de síntese qualitativa das informações.

Também foram utilizados outros 04 artigos, bem como um livro de histologia, para auxiliar na construção da fundamentação teórica.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1 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 (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

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 (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

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 (LANZKRON *et al.*, 2018).

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 (BECKERAT, 2017).

### **3.2 TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA**

A falcização da hemácia, na maioria dos casos, além de resultar em distúrbios de caráter hemolíticos e/ou vaso-oclusivos, causando danos a vários órgãos, também é responsável por desencadear episódios de dor intensa e frequente, diminuindo a qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes, pois demandam altos custos relacionados a serviços de saúde, resultando em desgaste psicológico e social, bem como pode provocar morte prematura (SMALDONE; MANWANI; GREEN, 2019).

A interação entre as hemácias falciformizadas e o endotélio vascular pode provocar a oclusão dos vasos e isquemia tecidual, danificando estas estruturas, resultando em vasculopatia falciforme. A vasculopatia falciforme é uma condição clínica agressiva que se ocorrer na vasculatura da retina, resulta em retinopatia falciforme (PAHL *et al.*, 2017).

A AF é responsável por desencadear piores sintomas e em intensidade elevada em crianças, causando vários impactos à saúde do acometido, bem como limitações na sua capacidade de executar atividades diárias. Sabendo que, durante a primeira infância, as



estruturas do sistema locomotor são formadas e fortalecidas, através da realização de atividades diárias da criança, como por exemplo, correr, brincar e a própria alimentação. Sendo assim, crianças portadoras de anemia falciforme, quando comparadas a crianças não portadoras da AF, é perceptível o enfraquecimento da sua força muscular e desempenho nas atividades cotidianas, além de menor frequência cardíaca e pressão arterial (DOUGHERTY *et al.*, 2018).

Adultos acometidos pela AF apresentam adipócitos intercelulares que caracterizam um quadro clínico de degeneração muscular, resultando em perda de massa muscular, podendo evoluir para atrofia da musculatura, resultando no comprometimento da qualidade de vida. No mesmo estudo, foi relatado que em crianças e adultos, houve alterações o sistema nervoso autônomo, resultando em aumento da atividade simpática, provocando redução do desempenho aeróbico destes pacientes (DOUGHERTY *et al.*, 2018).

Há uma relação inversa e independente entre a variabilidade da frequência cardíaca e a idade. Acredita-se que com o decorrer da idade, a diminuição da funcionalidade do sistema nervoso autônomo interfira na variabilidade da frequência cardíaca, tendo em vista que o declínio da capacidade funcional do sistema nervoso autônomo é um fator crucial no aparecimento dos problemas do sistema cardiovascular, resultando no agravamento da anemia falciforme (ADEBIYI *et al.*, 2019).

A anemia falciforme pode provocar alterações renais, resultantes da vaso-oclusão, onde os tecidos sofrem danos devido a adesão das hemácias ao endotélio vascular. Estes distúrbios renais podem provocar alterações morfológicas e funcionais no néfron, glomérulo renal, papila renal, bem como em atrofia dos túbulos renais, resultando em fatores que contribuem para a crise das células falciformes, como por exemplo, a acidose, a hipertonia e a hipóxia (PEREIRA; ANDRADE, 2016).

A glomerulopatia, albuminúria e a redução da filtração do sangue são complicações renais, comuns em pacientes acometidos pela AF. Além disso, embora a albuminúria esteja associada a disfunções renais e seja mais comum em crianças à anemia falciforme, os métodos de tratamento para esta condição clínica são limitados, tendo como principal alvo farmacológico, a terapia à base do uso de inibidores da enzima de conversão de angiotensina (THROWER *et al.*, 2019).

Como consequência da maioria dos métodos terapêuticos destinados ao tratamento da anemia falciforme possuem característica de suporte, como por exemplo, o controle dos



sintomas, a interferência destas intervenções no curso da fisiopatologia é pouco relevante (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

O tratamento com base na atenuação dos sintomas da anemia falciforme é realizado, principalmente, com a hidroxiuréia. Porém, a única opção de tratamento curativo é o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Outras opções com potencial para tratamento da AF, como por exemplo, a terapia gênica, a modificação do genoma, o uso de RNA terapêutico e a manipulação genética para indução da síntese de hemoglobina fetal, têm sido alvo de estudos (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

O tratamento da AF com hidroxiuréia, um fármaco inibidor da enzima ribonucleotídeo redutase, é considerado eficaz e seguro, pois não causa danos ao genoma das células. Este fármaco foi aprovado em 1967, passando a ser utilizado como antineoplásico. Porém, na década de 1980, passou a ser utilizado também como método terapêutico da anemia falciforme, promovendo a diminuição de óbitos e internamentos nos hospitais, bem como melhor qualidade de vida. A hidroxiuréia age promovendo o aumento da concentração de HbF nas hemácias, bem como aumenta metabolismo óxido nítrico, melhorando a imunidade do paciente contra possíveis infecções (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Na fase aguda, a anemia falciforme é marcada por crises dolorosas, e o tratamento tem como base a hidratação, aquecimento e uso de analgésicos, como por exemplo, anti-inflamatórios não esteroidais, e em alguns casos, opioides. No que se refere à manifestação da crise torácica aguda e seus sintomas, o tratamento ocorre por meio da inalação de gás oxigênio, espirometria incentivada, e em alguns casos, por transfusão de sangue, quando ocorre sequestro esplênico capaz de provocar anemia que pode levar o indivíduo à morte. Em casos de acidente vascular encefálico e infecções bacterianas, seguem o tratamento padrão para qualquer indivíduo, devendo ser cuidadosamente avaliados os riscos de hemorragia, bem como o uso cuidadoso dos glicocorticoides (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

Em modelos murinos experimentais, a imunoglobulina intravenosa demonstrou como método eficaz na redução das crises de dor aguda, causadas pela anemia falciforme. A imunoglobulina intravenosa em doses de 200mg/kg a 800mg/kg reduz a adesão dos neutrófilos ao endotélio dos vasos capilares, bem como reduz a interação destes leucócitos com as hemácias, promovendo maior fluxo sanguíneo (MANWANI *et al.*, 2015).

Outra opção terapêutica, potencialmente, promissora para o combate aos sintomas agudos da anemia falciforme é a terapia intravenosa com magnésio. O magnésio, por ser um mineral com propriedades de vasodilatador, anti-inflamatório e analgésico, pode promover



mudança no curso fisiopatológico das crises de dor nas causadas pela AF. Um estudo demonstrou que terapia intravenosa com magnésio pode promover a redução do tempo uso de opioides, bem como potencializa a qualidade de vida relacionada à saúde em crianças hospitalizadas com crises de dor causada pela anemia falciforme (BROUSSEAU *et al.*, 2015).

Durante a fase crônica da anemia falciforme, além dos sintomas, resultantes de hemólise e vaso-oclusão serem tratados, faz-se necessária à adesão de medidas profiláticas, visando minimizar as morbidades, como por exemplo, hidratação, o uso de antibióticos, como a penicilina, o uso de vacina conjugada meningocócica e vacina com polissacarídeo pneumocócico, bem como transfusão sanguínea crônica e hidroxiuréia para prevenção de acidente vascular cerebral. Contudo, a transfusão sanguínea mensal, devido ao excesso de ferro, pode causar sequelas em órgãos vitais, principalmente, no fígado e no coração. Por sua vez, a hidroxiuréia causa efeitos adversos, como por exemplo, infertilidade e maior suscetibilidade do usuário às infecções. Além disso, a hidroxiuréia possui ação carcinogênica e teratogênica (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

Para o tratamento da anemia falciforme, a transfusão de sangue é um método terapêutico utilizado com objetivo de reduzir os riscos de possíveis complicações da anemia falciforme, através da remoção HbS. Um estudo relatou que esta intervenção é capaz de melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde em crianças afetadas pela AF (BEVERUNG *et al.*, 2015). Além disso, a terapia regular de transfusão de sangue promove redução da incidência de dor, síndrome torácica aguda e pode ser utilizada como prevenção primária e prevenção da reincidência de episódios de acidente vascular cerebral em crianças com doppler transcraniano elevado (BHATIA *et al.*, 2015).

O transplante de medula óssea é um método considerado potencialmente curativo, para a AF em adultos. Entretanto, mais estudos fazem-se necessários para estabelecer seus parâmetros de segurança. Além disso, a principal limitação para a utilização dessa intervenção terapêutica é uma possível rejeição do enxerto, sendo necessário, na maioria dos pacientes, a utilização, a longo prazo, de imunossupressores (ADEBIYI *et al.*, 2019).

Crianças com AF têm demonstrado uma perda progressiva percentual do volume cerebral com a idade, a qual não pode ser evitada nem mesmo com a terapia por transfusão sanguínea. Além disso, novos estudos são precisos para compreender o impacto cognitivo em pessoas acometidas por esta condição clínica (DARBARI *et al.*, 2018).

A prática regular de exercício físico tem se colocado positivamente em pacientes com casos de anemia falciforme. Este método permite a melhoria da qualidade de vida por



estimular o condicionamento de uma melhor habilidade física, bem como redução das crises dolorosas (BOTELHO *et al.*, 2017).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia falciforme é uma condição clínica de caráter genético, que resulta na falcização das hemácias, provocando uma série de distúrbios fisiológicos, desencadeando sintomas com grande potencial de debilitação no portador, causando impactos negativos na vida em qualquer faixa etária.

Como principal método de diagnóstico para a anemia falciforme, tem-se a triagem neonatal. Em relação aos métodos de tratamento, estes incluem, principalmente, a hidroxiuréia, transplante de células-tronco e transfusões sanguíneas. Em relação aos impactos na qualidade de vida dos portadores de HbS, podemos destacar distúrbios vaso-oclusivos, na retina, renais, cardíacos e neurológicos. Além disso, os efeitos adversos de alguns métodos de tratamento também causam impactos na QV dos acometidos.

Sabendo da gravidade da anemia falciforme, ações de educação em saúde são imprescindíveis para a promoção da disseminação do conhecimento científico, objetivando sensibilizar as pessoas sobre a importância do teste do pezinho para a detecção de doenças em neonatos, como por exemplo, a anemia falciforme, sobre as opções terapêuticas atuais disponíveis para esta doença, bem como a gravidade das possíveis complicações fisiológicas que podem acometer o indivíduo portador da HbS. Além disso, faz-se necessária a busca por novas intervenções terapêuticas que não sejam apenas capazes de reduzir os impactos fisiológicos da AF, mas que também que provoque menos efeitos adversos no paciente.

Em relação às contribuições promovidas por este estudo, pode-se destacar a atualização da literatura existente sobre o tema, bem como a disseminação de conhecimento científico sobre os principais parâmetros da anemia falciforme, como, por exemplo, diagnóstico, tratamento e qualidade de vida.

No tocante à limitação deste presente estudo, pode-se destacar a busca por artigos em apenas três plataformas de pesquisa, mesmo que sejam consideradas relevantes no que se refere às publicações científicas relacionadas à área da saúde.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



ADEBIYI, Adewole Adesoji et al. Heart rate variability study in adult Nigerian subjects with sickle cell disease during vaso-occlusive crisis. **Nigerian Postgraduate Medical Journal**, v. 26, n. 1, p. 8, 2019. Disponível em: <<https://www.npmj.org/article.asp?issn=1117-1936;year=2019;volume=26;issue=1;spage=8;epage=12;aulast=Adebiyi>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

BECKERAT, Roxana Martínez. La anemia drepanocítica; enfermedad crónica y dolorosa.¿ Como prevenirla?. **Revista Científica de la Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud**, v. 4, n. 2, p. 3-4, 2017. Disponível em: <<https://www.camjol.info/index.php/RCEUCS/article/view/7101>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

BEVERUNG, Lauren M. et al. Health-related quality of life in children with sickle cell anemia: Impact of blood transfusion therapy. **American journal of hematology**, v. 90, n. 2, p. 139-143, 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.23877>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

BHATIA, Monica et al. Health-related quality of life after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 21, n. 4, p. 666-672, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879114014074>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

BOTELHO, Renata et al. Program of combined physical exercise reduces the perception of pain in a patient with sickle cell anemia. Case report. **Revista Dor**, v. 18, n. 3, p. 270-274, 2017. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Program-of-combined-physical-exercise-reduces-the-a-Botelho-Guerra/18a08d66991496e8d8c561b2b49fe557ecb05fb4>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

BROUSSEAU, David C. et al. A multicenter randomized controlled trial of intravenous magnesium for sickle cell pain crisis in children. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 126, n. 14, p. 1651-1657, 2015. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/126/14/1651/34427/A-multicenter-randomized-controlled-trial-of>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

CUSTÓDIO, Livia Lopes et al. Drawing pain for children with sickle cell anemia: the pain that hurts, really hurts. **Revista Dor**, v. 18, n. 4, p. 321-326, 2017. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132017000400321&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132017000400321&script=sci_arttext)>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

DARBARI, Deepika S. et al. Progressive loss of brain volume in children with sickle cell anemia and silent cerebral infarct: A report from the silent cerebral infarct transfusion trial. **American journal of hematology**, v. 93, n. 12, p. E406-E408, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30264867/>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

DEMIRCI, Selami; UCHIDA, Naoya; TISDALE, John F. Gene therapy for sickle cell disease: An update. **Cytotherapy**, v. 20, n. 7, p. 899-910, 2018. Disponível em: <[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1465324918304869?casa\\_token=Q1HS1Lasb50AAAAA:FaCw5Q\\_Q8J4mOoxnBUisqnB4hXym\\_\\_YrK9K5ZkiLCeFl0u8hIZSP8t1IDab6ktIeRkRwmp7WHhQm](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1465324918304869?casa_token=Q1HS1Lasb50AAAAA:FaCw5Q_Q8J4mOoxnBUisqnB4hXym__YrK9K5ZkiLCeFl0u8hIZSP8t1IDab6ktIeRkRwmp7WHhQm)>. Acesso em: 17 de jan. 2020.



DOUGHERTY, Kelly A. et al. Muscle strength, power and torque deficits in children with type SS sickle cell disease. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 40, n. 5, p. 348, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019164/>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

FERREIRA, Reginaldo; GOUVÊA, Cibele Marli Cação Paiva. Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, p. 1–6, 2018. Disponível em: <<http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2324>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

GALIZA NETO, Gentil Claudino de; PITOMBEIRA, Maria da Silva. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 1, p. 51-56, 2003. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442003000100011&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442003000100011&script=sci_arttext)>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

KRISHNAMURTI, Lakshmanan et al. Bone marrow transplantation for adolescents and young adults with sickle cell disease: Results of a prospective multicenter pilot study. **American journal of hematology**, v. 94, n. 4, p. 446-454, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25401>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

LANZKRON, Sophie et al. Transition to adulthood and adult health care for patients with sickle cell disease or cystic fibrosis: Current practices and research priorities. **Journal of clinical and translational science**, v. 2, n. 5, p. 334-342, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390387/>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

MANWANI, Deepa et al. Single-dose intravenous gammaglobulin can stabilize neutrophil M ac-1 activation in sickle cell pain crisis. **American journal of hematology**, v. 90, n. 5, p. 381-385, 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.23956>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

OLIVEIRA, Emanuel Almeida Moreira de et al. Evaluation of hydroxyurea genotoxicity in patients with sickle cell disease. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, n. 4, 2019. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082019000400210&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082019000400210&script=sci_arttext)>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

PAHL, Daniel A. et al. Optical coherence tomography angiography and ultra-widefield fluorescein angiography for early detection of adolescent sickle retinopathy. **American journal of ophthalmology**, v. 183, p. 91-98, 2017. Disponível em: <[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939417303446?casa\\_token=QvX5p fHOR04AAAAA:dn3DOGgfhCkY1M2p7wsblJRed3Xe9-Ch5nIBYCqQwPaanH7NObfX79qlBDwYk7aQi9hIk2SLtjQf](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939417303446?casa_token=QvX5p fHOR04AAAAA:dn3DOGgfhCkY1M2p7wsblJRed3Xe9-Ch5nIBYCqQwPaanH7NObfX79qlBDwYk7aQi9hIk2SLtjQf)>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

PEREIRA, Benedito Jorge; ANDRADE, Raquel de. Renal papillary necrosis in a patient with sickle cell disease. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 38, n. 3, p. 267-270, 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v38n3/1516-8484-rbhh-38-03-00267.pdf>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

ROSS, Michael H.; PAWLINA, Wojciech. **Histologia: texto e atlas**. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. Não paginado.



SMALDONE, Arlene; MANWANI, Deepa; GREEN, Nancy S. Greater number of perceived barriers to hydroxyurea associated with poorer health-related quality of life in youth with sickle cell disease. **Pediatric blood & cancer**, v. 66, n. 7, p. e27740, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.27740>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.

THROWER, Ashley et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blocking agents on progression of glomerulopathy in sickle cell disease. **British journal of haematology**, v. 184, n. 2, p. 246-252, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15651>>. Acesso em: 17 de jan. 2020.