

A IMPORTÂNCIA DA TRIAGEM NEONATAL PARA A DETECÇÃO PRECOCE DA ANEMIA FALCIFORME

THE IMPORTANCE OF NEONATAL SCREENING FOR THE EARLY DETECTION OF SICKLE CELL ANEMIA

Luíza Carolina Stock

Graduanda em Biomedicina na Universidade Sociedade Educacional de Santa Catarina

luizastock18@gmail.com

Resumo:

A anemia falciforme é uma doença genética, transmitida por uma herança autossômica recessiva, representada pela existência de eritrócitos em forma de foice. Os portadores dessa patologia são assintomáticos nos primeiros seis meses de vida e o diagnóstico precoce ocorre através da triagem neonatal, permitindo o acompanhamento dos pacientes antes das manifestações e da sintomatologia e, com isto, a prevenção das possíveis sequelas e complicações. O teste de pezinho é um exame gratuito e obrigatório, feito a partir da coleta de sangue (calcanhar do bebê ou periférico) que permite identificar doenças graves que não apresentam sintomas no nascimento e, se não forem tratadas cedo, podem causar sérios danos à saúde. Esse teste deve ser feito entre as 48 horas e o 5º dia de vida e atualmente o teste identifica se o recém-nascido é portador de hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, doença falciforme, fibrose cística, deficiência de biotinidase e hiperplasia adrenal congênita.

Palavras-Chave: Triagem neonatal; Hemoglobina S; Anemia Falciforme.

Abstract:

Sickle cell anemia is a genetic disease transmitted by an autosomal recessive inheritance, represented by the existence of sickle-shaped erythrocytes. Carriers of this pathology are asymptomatic in the first six months of life and early diagnosis occurs through neonatal screening, allowing the monitoring of patients before manifestations and symptoms and, with this, the prevention of possible sequelae and complications. The foot test is a free and mandatory test, made from the collection of blood (the baby's heel or peripheral) that allows you to identify serious diseases that do not have symptoms at birth and, if not treated early, can cause serious damage to health. . This test should be performed between 48 hours and the 5th day of life and currently the test identifies whether the newborn has congenital hypothyroidism, phenylketonuria, sickle cell disease, cystic fibrosis, biotinidase deficiency and congenital adrenal hyperplasia.

Keywords: Neonatal screening; Hemoglobin S; Sickle-cell anemia.

1. INTRODUÇÃO

A anemia é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo do normal, levando à diminuição da

capacidade de transporte de oxigênio obtendo como resultado a carência de vários nutrientes como ferro, zinco, vitamina B12 e proteínas. A hemoglobina é a substância que nosso corpo utiliza para transportar o oxigênio, ela é carregada em nosso sangue pelas hemácias ou glóbulos vermelhos. Há várias formas de classificar as anemias, podem ser divididas pelas suas causas, por alterações que causam nos exames de sangue ou pela gravidade. Explica-se que a anemia pode nascer com o indivíduo (anemia hereditária) ou pode acometer a pessoa por algo que lhe acontece durante a vida (anemia adquirida).

As anemias hereditárias se relacionam, geralmente, a alterações genéticas na fabricação do glóbulo vermelho, seja da membrana que dá forma ao glóbulo vermelho ou das substâncias que estão em seu interior (hemoglobina e proteínas). Neste grupo encontra-se a anemia falciforme, sendo no Brasil mais comum em indivíduos com ascendência Africana. A má formação da hemoglobina produz hemoglobina Hb S, a qual tem como função transportar oxigênio dos pulmões para os tecidos. Na anemia falciforme ocorre a má formação dos eritrócitos, tornando seu tempo de vida encurtado e afetando gravemente sua função no corpo resultando diversos sintomas ao paciente. (CRESPO, 2020). Esta anemia é uma patologia comum no Brasil, pois a maior parte da população é negra e parda, sendo considerada um problema de saúde pública. Segundo a OMS, estima-se que no Brasil nasçam cerca de 1.900 crianças com Anemia Falciforme. (CAVALCANTE & MAIO, 2011).

James Herrick em 1910 descreveu pela primeira vez a anemia falciforme (AF) a partir de uma amostra de sangue de um indivíduo da ilha de Granada, no Caribe. Entre os anos de 1910 e 1924 estabeleceu-se que as hemácias em forma de foice caracterizavam uma doença cujo quadro clínico constituía-se por anemia, úlceras na perna, presença de hemácias em formato de foice no sangue, dores abdominais e hemólise do sangue (destruição de hemácias). Herrick utilizou lâminas com sangue de pacientes para discutir os diagnósticos estabelecidos, seu conhecimento na área da hematologia atraiu a atenção do médico Richard Cabot que solicitou a ele uma análise dos próprios dados hematológicos e indicações de especialistas em hematologia (SAVITT & GOLDBERG, op. cit., p. 267).

Uma mutação ocorre na AF onde causa a alteração de um aminoácido denominado ácido glutâmico, o qual é substituído pelo aminoácido valina. Essa substituição acontece na posição 6 da cadeia beta onde o locus está posicionado no braço curto do cromossomo 11. Essa mutação ocorre pela conversão das bases nitrogenadas adenina por timina alterando o códon GAC para

GTC formando uma hemoglobina anormal, a hemoglobina S (Hb S), ao oposto de produzir uma hemoglobina normal A (Hb-A). Essas modificações alteram a forma normal das hemácias para formar uma estrutura denominada “foice”, sendo nomeado como falcização. As características físico-químicas alteradas a hemoglobina S sofrem polimerização e precipitação, levando a ocorrer mudança de estrutura da forma dos eritrócitos se tornando em forma de foice (drepanócitos) (LEVORLINO, 2011).

Hemoglobina do tipo AS ou Traço falciforme, características genéticas que não representam restrições ao metabolismo, morbidade ou riscos à vida. O traço não é uma doença apenas indica a presença de hemoglobina S em combinação com a hemoglobina A resultando na hemoglobina AS. É muito incidente no Brasil afetando de 6 a 10% da população negra e 1% da população geral, devido à alta miscigenação. Um casal com traço falciforme tem 25% de chances de ter um filho com anemia falciforme (GUIMARÃES, 2010).

O diagnóstico precoce, tratamento adequado e o acompanhamento médico de algumas doenças podem evitar a morte, deficiências e proporcionar melhor qualidade de vida aos recém-nascidos. A Triagem Neonatal (TNN) identifica algumas destas condições, em saúde pública triar significa identificar. Em uma população assintomática, os indivíduos que estão sob risco de desenvolver determinada doença ou distúrbio, após a identificação por testes específicos podem iniciar o tratamento adequado visando minimizar riscos ou complicações advindas da condição identificada. O Ministério da Saúde fez o lançamento, em 6 de junho de 2001 (Portaria GM/MS n.º 822), do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) tem o objetivo de ampliar a Triagem Neonatal existente (Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito), incluindo a detecção precoce de outras doenças congênitas como as Doenças Falciformes. A TNN para a Hb S tem o objetivo de diagnosticar precocemente as doenças falciformes que normalmente não apresentam sintomas no período neonatal e assim intervir no seu curso natural (MENDONÇA, 2009).

O Teste do Pezinho é um exame gratuito e obrigatório, feito a partir da coleta de sangue (calcanhar do bebê ou periférico) onde permite identificar doenças graves que não apresentam sintomas no nascimento e devem ser tratadas cedo. Esse teste deve ser feito entre as 48 horas e o 5º dia de vida. Portanto é de grande relevância que a doença seja diagnosticada e tratada precocemente, afim de aumentar a expectativa e melhorar a qualidade de vida do paciente.

2. METODOLOGIA

Refere-se a uma pesquisa integrativa e descritiva baseada em revisão de literatura. Foram utilizados dados das bases Biblioteca Virtual em Saúde, PUBMED e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO). Para a elaboração deste trabalho foi realizado uma pesquisa de dados nas bases citadas, utilizando artigos do período entre 2010-2022 onde auxiliaram para formar um trabalho completo e atualizado, tendo como objetivo demonstrar, apontar e correlacionar as principais características dessa patologia com o diagnóstico precoce, destacando os principais pontos dos artigos relacionados a anemia falciforme e suas complicações.

3. DESENVOLVIMENTO

A TNN é a estratégia em Saúde Pública para testar universalmente todos recém-nascidos para doenças metabólicas, genéticas, endócrinas e hematológicas tratáveis, classificadas como erros inatos do metabolismo (EIM). Muitas dessas doenças são condições potencialmente fatais, mas todas são assintomáticas no nascimento. Embora a incidência de algumas dessas doenças, seja extremamente rara na população de recém-nascidos, quando uma dessas condições não é encontrada e tratada, ela pode afetar o desenvolvimento físico e mental normal de uma criança. Em casos graves, a falta ou atraso no tratamento pode levar a incapacidade de desenvolvimento, retardo mental. (PRETOS, W. *Genética em Medicina* **volume 14** , páginas 129 - 134, 2012). A TNN é classificada em biológica (teste do pezinho) e não biológica (triagem ocular, auditiva e cardiológica)

O TP, incluso na PNTN, tem por finalidade detectar doenças infecciosas e genéticas, principalmente erros inatos do metabolismo assintomáticas ao nascimento. Esse exame permite diagnóstico e o tratamento precoce dessas doenças, a fim de evitar sequelas para a criança, como deficiência intelectual. O TP representa uma ação da pediatria preventiva e a maior iniciativa do Sistema Único de Saúde (SUS) na área de genética. O SUS abrange seis tipos de doenças sendo elas: Fenilcetonúria, Hipertireoidismo congênito, Doença Falciforme, Fibrose cística, Hiperplasia adrenal congênita. Deficiência de biotinidase. Neste ano foi sancionada a Lei nº 14.154 onde amplia para 50 o número de doenças rastreadas pelo TP oferecido pelo SUS. (Governo do Brasil, 2021. Disponível em: <Teste do Pezinho será ampliado e detectará até 50 novas doenças — Português (Brasil) (www.gov.br)> Acesso: 11 de maio 2022).

É caracterizado por cinco etapas: triagem universal, busca ativa, realização de testes diagnósticos, tratamento e avaliação periódica do sistema. Na primeira etapa, todos os recém nascidos devem ser triados e as atuações da equipe de enfermagem, do obstetra e do pediatra são fundamentais. Os profissionais são responsáveis pela orientação dos pais quanto à existência do TP, aos benefícios da detecção precoce das doenças a serem triadas e quais são elas, aos riscos existentes para o RN. O paciente falcêmico pode apresentar diversas manifestações clínicas como inflamações, infecções, úlceras de perna, febre, crises dolorosas, síndrome torácica aguda e acidente vascular cerebral sendo este o mais grave desta patologia. (BRUNETTA, 2010).

A expressão clínica da hemoglobina S é muito variável, com alguns pacientes tendo vida quase normal, sem crises, enquanto outros sofrem crises graves desde os primeiros meses de vida, podendo morrer no início da infância ou quando adultos jovens. Por este motivo é muito importante a equipe multidisciplinar conscientizar os pais a respeito do teste do pezinho para diagnosticar precocemente doenças, escalrecendo também a finalidade da coleta e do procedimento em si, além da necessidade de buscar o resultado do exames. São orientações que atribuem aos pais a sensação de segurança e conhecimento que garantem a responsabilidade no sentido de promover o bem estar e qualidade de vida ao seu filho (ABREU,2011).

A Lei federal nº 8.069, de 13 de Julho de 1990 - (Estatuto da Criança e do Adolescente) - no Artigo 10. Obriga hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes, públicos e particulares a: parágrafo III - Proceder aos exames visando o diagnóstico e a terapêutica das anormalidades do metabolismo do RN, bem como prestar orientação aos pais. A estratégia do teste do pezinho, não se trata só da coleta e da realização de exames laboratoriais, precisamos garantir que, as crianças doentes recebam o tratamento preconizado para sua doença, em tempo ideal e oportuno, de modo que possamos amortizar ou evitar os danos orgânicos e funcionais, causados por elas. (Presidência da República da casa Civil, Disponível em: <[L14344 \(planalto.gov.br\)](http://L14344.planalto.gov.br)> Acesso em: 11 de maio de 2022).

3.1 COLETA

A coleta correta de sangue no TP é fundamental para garantir diagnóstico rápido e eficaz das doenças triadas, evitar a repetição dolorosa do procedimento e a perda de tempo para que

realize a tão importante intervenção clínica dos casos positivos. Independente do tempo de vida do recém-nascido a coleta deve ocorrer sempre na alta hospitalar, se a alta for antes das 48 horas de vida ou não houver amamentação de leite, os pais devem ser notificados sobre a obrigação de coletar nova amostra de sangue dentro de uma semana. (Manual Técnico de Triagem Neonatal Biológica, 2016).

Para iniciar a coleta, que acontecerá em papel filtro, deve-se primeiro preencher corretamente os campos para a identificação (cor, sexo, data e peso de nascimento, se é prematuro, etc). Evita-se tocar nos círculos do papel filtro antes ou após a coleta para prevenir contaminação da amostra ou interferência na camada de papel e não faça nada que possa interferir na padronização do papel filtro. É necessário escolher um local adequado para a punção, devendo ser numa das laterais da região plantar do calcanhar onde existe pouca possibilidade de atingir o osso. Após a assepsia deve-se segurar o pé e o tornozelo da criança imobilizando, mas evitando prender a circulação. Deve-se encostar suavemente, com movimentos circulares, o papel na gota deixando o fluxo sanguíneo fluir naturalmente e certificar-se que o verso do cartão foi embebido pelo sangue (Teste do pezinho: como realizar e quais interferentes?, PEBMED, 2019, Disponível em:< [Teste do pezinho: como realizar e quais interferentes? - PEBMED](#)> Acesso em: 11 de maio de 2022).

Figura 1- Local do pé do bebê que deve ser puncionado.



Fonte: DB Diagnóstico, 2019.

Figura 2- Papel filtro com amostra de sangue.



Fonte: DB Diagnóstico, 2019.

3.2 HEMOGRAMA

O hemograma completo é o exame de sangue que avalia as células que compõem o sangue, como os leucócitos, conhecidos como glóbulos brancos, as hemácias, também chamadas de glóbulos vermelhos ou eritrócitos, e as plaquetas. A parte do hemograma que corresponde à análise das hemácias recebe o nome de eritrograma que, além de indicar a quantidade das células sanguíneas, informa sobre a qualidade das hemácias, indicando se estão do tamanho adequado ou com quantidades recomendadas de hemoglobina no seu interior, o que ajuda a esclarecer causas de anemia, por exemplo. Essas informações são fornecidas pelos índices hematimétricos, que são HCM, VCM, CHCM e RDW. Além disso, o hemograma é útil para acompanhar doenças crônicas que podem cursar com anemia, como insuficiência renal, artrite reumatoide, insuficiência cardíaca ou doenças pulmonares, por exemplo. O formato de “foice” é determinante de quadro hemolítico, em função do aumento da fragilidade mecânica, perda da elasticidade e plasticidade. Esse processo falciforme é diretamente proporcional à quantidade de Hb S presente. (NOGUEIRA, 2012).

3.3 ELETROFORESE DE HEMOGLOBINA

A Eletroforese da Hemoglobina é utilizada como um diagnóstico pré-natal para identificar os diversos tipos de hemoglobinas que podem ser encontradas no sangue. Baseia-se na migração de íons de acordo com o campo elétrico, as proteínas são carregadas negativamente e migram por atração eletrostática para o polo positivo. A eletroforese de acetado de celulose é o método muito utilizado pelos laboratórios, por ser um método barato de rápida execução e análise, sendo utilizado como procedimento inicial de triagem principalmente nos primeiros

meses de vida. A eletroforese de ágar Citrado é a técnica mais utilizada, feita em Ph ácido o que ajuda na identificação de vários tipos de hemoglobinopatias entre elas Hb A, Hb F, Hb S, Hb C. Entretanto, esse tipo de eletroforese não consegue diferenciar as Hb D e o Hb (BOSCHINI FILHO; OLIVEIRA & ALMEIDA, 2016).

3.4 TESTE DE SOLUBILIDADE

Teste que se baseia na insolubilidade da desoxihemoglobina S, já que hemoglobinas normais são solúveis. É utilizado com frequência como triagem em emergências ou como teste confirmatório para HbS, entretanto não tem boa sensibilidade no diagnóstico em recém-nascidos prematuros, pois os seus eritrócitos ainda não são HbF (hemoglobina fetal) para hemoglobina adulta podendo apresentar um resultado falso positivo (FERREIRA, 2015).

3.5 TESTE DE FALCIZAÇÃO

Essa técnica consiste em colocar a hemácia a ser pesquisada, sob baixa concentração de oxigênio, tomando forma característica de foice, por meio da solução de metabissulfito de sódio a 2%. Após ser adicionado o metabissulfito ao sangue da lâmina, ocorre uma vedação entre a lâmina e a lamínula por meio de esmalte, onde os eritrócitos que contêm a hemoglobina S irão se deformar após algumas horas. É um teste menos indicado, por não caracterizar os genótipos e devido ao tempo de até 24 horas que são necessários para obtenção do resultado. Por ser um teste de baixa sensibilidade é necessária a utilização de técnicas de Biologia Molecular, por serem métodos mais precisos e específicos. (ZANATTA; MANFREDINI, 2009).

3.6 CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA PERFORMANCE (HPLC)

É uma técnica da Biologia Molecular que permite a exclusão de anomalias da Hemoglobina de forma rápida, sendo um método adequado para separação de espécies iônicas e macromoléculas. A HPLC tem a quantificação de Hb A2, Hb F, Hb A, Hb S, Hb C e triagem para variantes. A técnica de HPLC utiliza colunas e bombas para atuar na alta pressão. A análise de hemoglobina pela HPLC tem a vantagem de conseguir analisar hemoglobinas variantes, sendo um teste de excelente qualidade para a análise das hemoglobinopatias e as talassemias (ZANATTA; MANFREDINI, 2009).

3.7 REAÇÃO EM CADEIA DE POLIMERASE (PCR)

O diagnóstico da anemia falciforme pode ser feito por meio da PCR convencional – cPCR e PCR em tempo real (RT-PCR). A PCR é um exame qualitativo que detecta o gene. RT-PCR é um método quantitativo e é uma técnica desenvolvida por meio da evolução da cPCR, sendo uma técnica altamente específica, porém devido a seu alto custo, ambos ainda não se popularizaram no diagnóstico da doença. O progresso dessa técnica decorre da sua simplicidade e rapidez na obtenção dos resultados. As alterações genéticas identificadas por esse método incluem: deleções que removem parte do grupamento do gene da globina β e mutações de ponto que geram códons nonsense e missense, mRNA instáveis e splicing anormais resultando no decréscimo da síntese proteica, ausência ou anormalidade estrutural de uma das subunidades da globina (ZANATTA; MANFREDINI, 2009).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância da triagem neonatal para a detecção precoce da anemia falciforme é de grande relevância para evitar agravos nas manifestações clínicas em decorrência dessa patologia, que detectada precocemente garantirá mais qualidade de vida ao portador. A anemia falciforme quando diagnosticada nos primeiros dias de vida, com tratamento adequado, reduz as crises da doença, diminui a taxa de mortalidade aumentando a expectativa e qualidade de vida do paciente. A orientação aos pais acerca do teste do pezinho é de grande importância pois o exame é realizado nos recém-nascidos afim de diagnosticar doenças e assim proceder com o tratamento adequado para cada caso clínico. O diagnóstico dá-se através do exame de sangue sendo os mais utilizados a Cromatografia líquida de alta performance e a Eletroforese de hemoglobina.

REFERÊNCIAS

ARCHER NM, Petersen N, Clark MA, Buckee CO, Childs LM, Duraisingh MT. A resistência ao *Plasmodium falciparum* em eritrócitos de traço falcão é impulsionada pela inibição de crescimento dependente do oxigênio. Proc Natl Acad Sci. 2018; 115 (28): 7350-5.

ARDUINI, G. A. O. et al. Knowledge of Puerperal Mothers about the Guthrie Test. Revista paulista de pediatria, v.35, n.2, p.151-157, 2017.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília. p.22-26.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática.

– Brasília: Ministério da Saúde, 80p. Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf

BALLAS SK. Sick cell disease: Classification of clinical complications and approaches to preventive and therapeutic management. Clin Hemorheol Microcirc. 2018;68(2–3):105–28. <https://doi.org/10.3233/CH-189002> 2.

BANDEIRA F.M. et al. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina.

BENDER MA. Doença falciforme. Departamento de Pediatria, Universidade de Washington,

Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington (EUA) 2019. NORD - Organização Nacional para Desordens Raras, Inc. Disponível em: <https://rarediseases.org/rarehttps://rarediseases.org/rare-diseases/sickle-cell-disease/diseases/sickle-cell-disease/>

CAMARGO, C. C. Fernandes, G. M. A. & Chiepe, K. C. M. B. (2020). Diseases Identified In Extended Neonatal Screening . Brazilian Jornal Of Health Review, 2019.

CAVALCANTI, J. M., & Maio, M. C. (2011). Entre Negros E Miscigenados: A Anemia E O

Traço Falciforme No Brasil Nas Décadas De 1930 E1940. História, Ciência, Saúde-

Manguinhos, 18

CONRAM, N., & Belcher, J. (2019) D.Inflammation In Sick cell Disease. The New England Journal Of Medicine, 2-3, 263-299, 20.

CRESPO, M. S., Triquero, Y. H., Rodríguez, D. L. O, & Niurka C. (2016). Programa De Prevención De Anemias Por Hematíes Falciformes: Estrategia Preventiva. Revista Ciencias Médicas De Pinar Del Rio, 24.

DANTAS, LEILA; SANCHEZ, HERIBERTO. Proposta de atendimento em saúde bucal para portadores de anemia falciforme na atenção primária à saúde. Rev. APS v.19, n.4, 2016.

DE OLIVEIRA, P. K., Figueiredo, J. T. R., Vargas, I. C., Souza, L. S. M., Toledo, L. G. S., & Paludo, R. L. R. (2020). A Importância Da Triagem Neonatal Para Diagnóstico Da Anemia Falciforme No Brasil.

FERREIRA, Reginaldo; GOUVÊA, Cibele Marli Caçao Paiva. Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme. 2018.

FORTINI, Rafael Gravina et al. O cuidado familiar da criança com anemia falciforme. Nursing (São Paulo), v. 22, n. 250, p. 2734-2739, 2019.

GARIOLI, Daniele de Souza; PAULA, Kely Maria Pereira de; ENUMO, Sônia Regina Fiorim. Avaliação do coping da dor em crianças com Anemia Falciforme. Estudos de Psicologia (Campinas), v. 36, 2019.

GUARDA CC, Yahouédéhou SCMA, Santiago RP, Neres JSS, Fernandes CFL, Aleluia MM, et al. Sick cell disease: a distinction of two most frequent genotypes (HbSS and HbSC). PLOS ONE. 2020;15(1):1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228399>.

HERMES PARDINI. Manual de Exames. Edição 2013/2014. Editora Hermes Pardini. Disponível em <www.hermespardini.com.br> Acesso em: 05 de maio de 2022.

JESUS, Amanda Cristina da Silva de et al. Características socioeconômicas e nutricionais de crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática. Revista Paulista de Pediatria, v. 36, n. 4, p. 491-499, 2018.

KATO GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sick cell disease. Nat Rev Dis Primer. 2018;4(1):1-22. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>
LEVORLINO, L. G., Baldin, P. E. A., Picado, S. M., Calil, K. B., Viel, A. A., & Campos, L. A. F. (2011). Prevalence Of Sick cell Disease And Sick cell Trait In National Neonatal Screening Studies. Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia. 33, 49-54.

LOIOLA, Kelly Jorge et al. Anemia falciforme: conhecimento do enfermeiro sobre o desenvolvimento da doença Sick cell Disease: nurse's knowledge on disease development.,

MENDONÇA, A. C., Garcia, J. L., Almeida, C. M., Megid, Thiago B. C., & Júnior, A. F.

(2009). Muito Além Do "Teste Do Pezinho". Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia, 31, P. 66

MILHOMEM, Beatriz Mota. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos em várias regiões do país: Revisão de literatura. Health Research Journal, v. 1, n. 1, p. 77- 91, 2018.

NAUM PC & NAUM FA. Interpretação laboratorial do hemograma. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Artigos_cientificos/Interphemo.pdf , Acesso em: 05 de maio de 2022.

NASCIMENTO, Luciana de Cassia Nunes et al. Internalização do cuidado: um estudo qualitativo com escolares que convivem com a doença falciforme. Escola Anna Nery, v. 25, n. 1, 2021.

PEREIRA, Heleonara Theodora Lopes; ROCHA, Aletheia Moraes. Anemia Falciforme: Uma Patologia Com Grande Abrangência E Pouca Orientação. *Psicologia e Saúde em debate*, v. 4, n. Suppl1, p. 47-47, 2018.

PIEL FB, Steinberg MH, Rees DC. Sick Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561–73. <https://doi.org/10.1056/nejmra1510865> 3.

RAMOS, Edith Maria Barbosa et al. Portadores da doença falciforme: reflexos da história da população negra no acesso à saúde. *Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde*, v. 14, n. 3, 2020.

REIS, M. A., Silva, C. T. X., Souza, N. M. Ca., & Silva, M. M. *Teste Do Pezinho:*

Conhecimento Da Gestante Quanto A Sua Importância, Anápolis-Go- Brasil, 2019.

RODRIGUES, L. P. et al. Teste do pezinho: condições materno-fetais que podem interferir no exame em recém-nascidos atendidos na unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2019.

ROCHA LP, Cioff ACS, Oliveira DP. Assistência de enfermagem frente à problemática clínica de pacientes de anemia falciforme *Rev Eletrôn UNIVAR* [Internet]. 2014;2(12):44-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n3/v29n3a27.pdf>

ROSENFELDL, L. G. (2019). Prevalência De Hemoglobinopatias Na População Adulta

Brasileira: Pesquisa Nacional De Saúde 2014 – 2015. *Revista Brasileira De Epidemiologia*. 22.

SANTOS, Macedônia Pinto dos et al. Perfil epidemiológico de casos notificados da doença falciforme no Ceará. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 1, p. 6840-6852, 2021.

SCHULTZ MG, La Gerche A, Sharman JE. Blood pressure response to exercise and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(11):89.

VILELA, S. Hemograma completo, um resultado de exame de sangue com muitas informações. *Plugbr.net*. Disponível em: [Hemograma completo, um resultado de exame de sangue com muitas informações \(plugbr.net\)](#). Acesso em: 11 de maio de 2022.

ZANATTA, T.; MANFREDINI, V. Comparação entre métodos laboratoriais de diagnóstico de doenças falciformes. *News Lab.*, 2009.