

PRINCIPAIS TÉCNICAS PARA O DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Neila Caroline Henrique da Silva¹

Júlio César Gomes da Silva²

Maria Gabriella Nunes de Melo³

Igor Felipe Andrade Costa de Souza⁴

Biomedicina



ISSN IMPRESSO 1980-1785

ISSN ELETRÔNICO 2316-3143

RESUMO

A anemia falciforme é uma doença de caráter genético, ocasionada pela mutação no cromossomo 11, onde ocorre a substituição do ácido glutâmico por valina, na posição 6 da cadeia β , resultando na formação de hemoglobina S, eritrócitos sem conteúdo de hemoglobina, o que leva a perda de função por hipóxia, apresentando uma morfologia semelhante a uma "foice", o que caracteriza a doença Falciforme. O diagnóstico realizado pelas técnicas da Biologia Molecular ajuda na compreensão dessa patologia de modo preciso e específico. Esse estudo teve por objetivo realizar uma revisão de literatura de caráter descritivo explicativo das técnicas utilizadas no diagnóstico dessa enfermidade. Através da abordagem indireta, com pesquisas nas bases de dados disponíveis em plataformas virtuais, foi possível inferir os principais métodos disponíveis para o diagnóstico, sendo eles: Triagem Neonatal, Teste de Falcização, Teste de Solubilidade, Eletroforese de Hemoglobina, Reação da Cadeia de Polimerase (PCR), PCR em Tempo Real e Cromatografia Líquida de Alta Performance. Portanto, os avanços para tratamento e diagnóstico vêm se aprimorando cada vez mais, na tentativa de precocemente detectar os pacientes com a mutação genética e lhes proporcionar uma melhor qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE

Anemia Falciforme; Biologia Molecular; Diagnóstico; Triagem Neonatal.

ABSTRACT

The Sickle cell anemia is a disease of genetic character, caused by the mutation in chromosome 11, where the substitution of glutamic acid for valine occurs in position 6 of the β chain, resulting in the formation of hemoglobin S, erythrocytes without hemoglobin content, which leads the loss of function by hypoxia, presenting a morphology similar to a "sickle", which characterizes Sickle cell disease. The diagnosis made by Molecular Biology techniques helps to understand this pathology in a precise and specific way. The objective of this study was to carry out a literature review with a descriptive character explaining the techniques used in the diagnosis of this disease. Through the indirect approach, with researches in the databases available in virtual platforms, it was possible to infer the main methods available for diagnosis, such as: Neonatal Screening, Falcization Test, Solubility Test, Hemoglobin Electrophoresis, Polymerase Chain Reaction (PCR), Real-Time PCR and High Performance Liquid Chromatography. Therefore, advances in treatment and diagnosis have been steadily improving in an attempt to detect patients with the genetic mutation early and provide them with a better quality of life.

KEYWORDS

Sickle cell anemia. Molecular biology. Diagnosis. Neonatal screening

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Biologia Molecular, a Anemia Falciforme caracteriza-se por uma mutação no cromossomo 11, que resulta na substituição do ácido glutâmico por valina, na posição 6 da cadeia β , ocasionando a formação de hemoglobina S. Eritrócitos com esse conteúdo de hemoglobina perdem suas funções por hipóxia e apresentam a forma característica de "foice", daí o nome da doença falciforme (NUZZO, 2004).

Descrita pela primeira vez em 1910 por James B. Herrick, acomete indivíduos de raízes africanas, porém a patologia não é restrita a tal raça. Possui grande prevalência na população brasileira. Sendo encontrada principalmente em indivíduos negros, visto o processo de miscigenação que surgiu no início da colonização do Brasil, tendo como consequência a disseminação na população dos genes anormais (REIS et al., 2006).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente 1.900 crianças nasçam todos os anos no Brasil com Anemia Falciforme. De acordo com o Ministério da Saúde, a doença é incidente em 2% a 6% da população residente nas regiões do país, na qual a sua maioria portadora, são indivíduos de origem afrodescendente, 6% a 10% dessa etnia tem a alteração genética, no

Nordeste temos 3% da população e 3,5% dos Pernambucanos com a patologia, devido à alta taxa de mortalidade, tem grande relevância sobre a área clínica, hematológica, bioquímica, genética, antropológica e epidemiológica (GUIMARÃES, 2009).

No Brasil, devido às altas taxas de prevalência da Anemia Falciforme, o diagnóstico passou a ser obrigatório em todos os estados da Federação. A partir de, 2001, foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) junto com a triagem do hipotireoidismo congênito, da fenilcetonúria e da fibrose cística. Portanto, observa-se a importância do diagnóstico precoce e da relevância para a saúde pública (FERRAZ; MIRÃO, 2007).

Por meio da Biologia Molecular, a Anemia Falciforme pôde ser melhor compreendida, pois essa área das ciências naturais permitiu buscar respostas genéticas para inúmeras patologias em nível molecular, alia-se ainda a investigação de milhares de micro-organismos que colocam em risco a saúde da população (NETO, 2003).

O diagnóstico molecular investiga os achados hematológicos nas hemoglobinopatias, principalmente, por meio da eletroforese, uma técnica de baixo custo, execução simples e de interpretação fácil. Em recém-nascidos, a doença geralmente é assintomática por isso é necessário uso das técnicas mais sensíveis de detecção, usando como abordagens eletroforéticas (FERRAZ, 2007).

Devido à alta taxa de miscigenação encontrada no Brasil, a Anemia Falciforme é a doença genética de alta prevalência no país, sendo assim um problema de saúde pública, por isso é necessário que haja uma precocidade no diagnóstico dessa patologia, para que sejam consideradas medidas preventivas, melhorando a qualidade de vida dos portadores dessa enfermidade, contribuindo no sucesso da terapêutica. A Biologia Molecular inova e desenvolve novas técnicas com especificidade e sensibilidade para obtenção rápida de um diagnóstico preciso. Portanto, é interessante que haja um estudo para analisar e compreender as técnicas, avaliando o melhor método de escolha para o diagnóstico da Anemia Falciforme.

2 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

2.1 COLETA DE DADOS

A pesquisa foi de caráter descritivo da literatura científica e explicativa com abordagem indireta, na qual foram coletados artigos nas plataformas virtuais Google acadêmico, Scielo, portal Capes, Bireme, Biblioteca da Faculdade Integrada de Pernambuco e sites relacionados à saúde, no período de janeiro a julho de 2017. Como descritores foram utilizados: Técnicas de Biologia Molecular, Anemia Falciforme, Doença Falciforme, Avanços da Biologia Molecular.

2.2 ANÁLISE DE DADOS

Da pesquisa bibliográfica foram analisados os dados com uma abordagem analítica para melhor proficiência do conteúdo.

2.3 ESTATÍSTICA

Os dados estatísticos obtidos por meio da literatura serão utilizados a partir de uma codificação e tabulação para a construção de gráficos e tabelas para melhor compreensão da temática abordada.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ANEMIA FALCIFORME

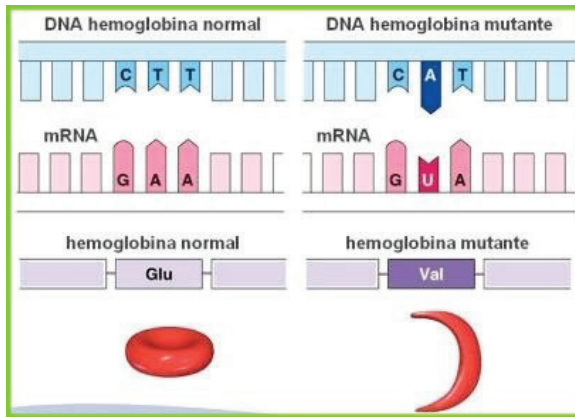
A anemia falciforme pode ocasionar vários tipos de sintomas em indivíduos portadores dessa enfermidade, como crises vasclusivas, precipitadas por infecção, acidose, desidratação e desoxigenação; crises de sequestro visceral, ocasionadas por deformação falciforme dos eritrócitos e retenção do sangue em órgãos; crises aplásticas, causada principalmente por deficiência de folato; e, a mais famosa, crise hemolítica, caracterizada por aumento do ritmo de hemólise com queda de hemoglobina e aumento de reticulose.

Os achados laboratoriais mais comuns são hemoglobina baixa, entre 6 e 9 g/dl, eritrócitos falciformes e atrofia esplênica, exames de triagem dão positivos quando o sangue é desoxigenado; **High Performance Liquid Chromatography** (HPLC), em português, Cromatografia Líquida de Alta Eficiência ou Eletroforese de Hemoglobina, Hb F (Hemoglobina Fetal) em torno de 5 a 15% (HOFFBRAND, 2013).

As várias formas de apresentação clínica dos pacientes portadores de anemia falciforme, em diferentes localidades do mundo, variando de formas leves, quase assintomáticas, as formas incapacitantes ou com alta taxa de mortalidade, têm sido motivos de curiosidade para inúmeras fontes de pesquisas a muitos anos. Assim como mostra a (FIGURA 1), ocorre uma substituição da base nitrogenada timina (T) por adenina (A), ocasionando a substituição do aminoácido, ácido glutâmico por valina, na posição seis da cadeia β , a polimerização da hemoglobina S (HbS) e a falcização das hemácias são extremamente bem conhecidas.

As variações das condições climáticas, sociais, econômicas e de cuidados médicos contribuem para esta diversidade, mas não explicam todo o seu contexto (NETO, 2003). Os glóbulos vermelhos em forma de foice não circulam adequadamente na microcirculação, resultando tanto em obstrução do fluxo sanguíneo capilar como em sua própria destruição precoce. Este mecanismo fisiopatológico acarreta graves manifestações clínicas, com maior frequência após os três meses de idade (SERJEANT, 1999).

Figura1 – Alteração genética do cromossomo 11, nos casos de anemia falciforme.

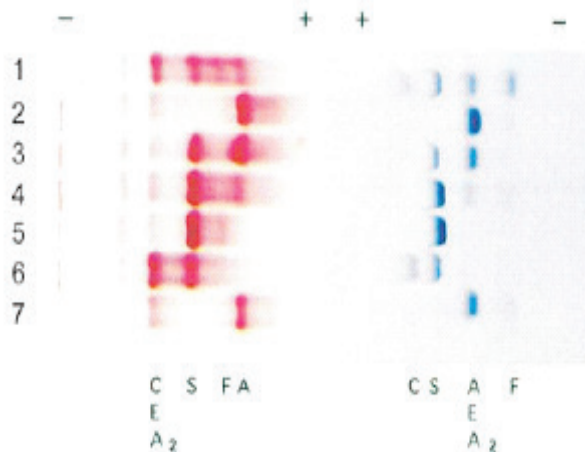


Fonte: Reis (2010).

Durante os seis primeiros meses de vida, esses indivíduos são geralmente assintomáticos devido aos altos níveis de hemoglobina F (GÓMEZ-CHIARI, 2003). O gene da hemoglobina S é um gene de alta frequência em toda a América, e no Brasil é mais frequente nas Regiões Sudeste e Nordeste (BANDEIRA et al., 1999).

A análise do DNA por eletroforese se baseia no princípio de que a molécula de DNA possui sua carga negativa, tendo vista seus valores em pH neutro ou alcalino, quando o mesmo fica imerso em gel e submetido a um campo elétrico, tende a migrar ao polo positivo, por atração das forças opostas, atribuída pela corrente elétrica, podendo ser diversificada, de acordo com a velocidade variada, dependendo do tamanho da molécula (CORRÊA, 2016) como é mostrado na Figura 2 a variação dos pontos, marcados pela corrida em gel.

Figura 2 – Eletroforese em pH alcalino (acetato de celulose) e pH ácido (ágar citrato)



Fonte: Ferraz (2007).

Geralmente as células sanguíneas voltam ao normal após oxigenação, no entanto, a perda de oxigênio constante causa lesões na membrana dos eritrócitos mais sensíveis, a forma de foice acaba, persistindo apesar de uma elevação maior dos níveis de oxigênio (SILVA, 2011).

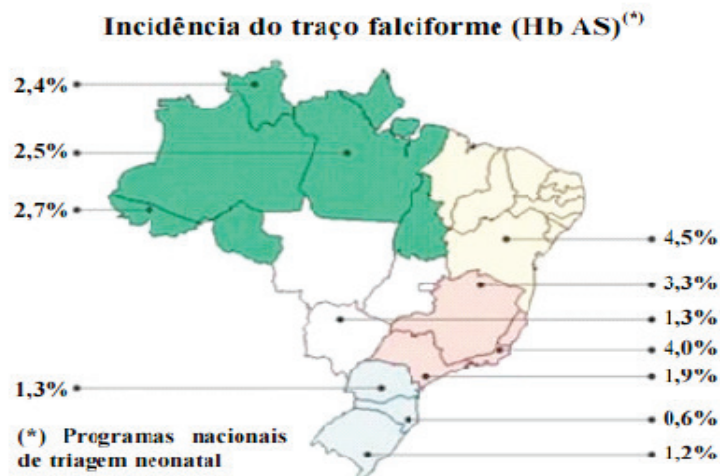
4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico dessa hemoglobinopatia é bastante complexo, por isso um diagnóstico precoce é importante para um tratamento mais completo. Os exames mais utilizados para a determinação dessa patologia são: Hemograma, Teste de falcização, Teste de Solubilidade, Eletroforeses, Focalização Isoelétrica, Imunoensaio, Diagnóstico em Neonatos, dosagem de Hemoglobina Fetal e Hemoglobina A2 (NOGUEIRA, 2013).

Pessoas que apresentam traços de anemia falciforme são indivíduos saudáveis, apenas herdaram um gene infectado de um dos pais e outro gene perfeitamente normal, porém caso esse indivíduo gere filhos com outra pessoa que também tenha traços da anemia poderá gerar descendentes doentes, visto a possibilidade de transmissão do gene multado ao neonato (AAFESP, 2007).

O traço falciforme é muito incidente no Brasil, afeta de 6 a 10% da população negra e 1% da população geral, devido à alta miscigenação, sendo maior nos estados da Região Nordeste (FIGURA 3), principalmente, na Bahia onde há maior presença de indivíduos negros (GUIMARÃES, 2010).

Figura 3 – Traços de anemia falciforme

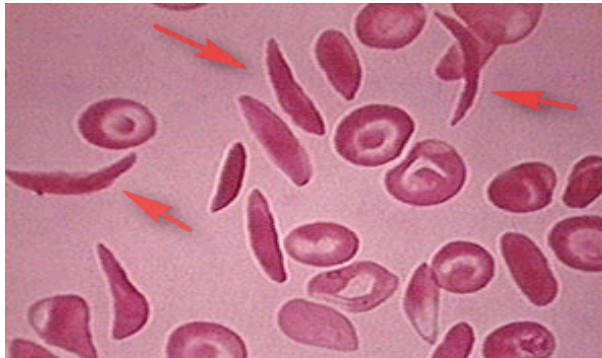


Fonte: Silva (2011).

O diagnóstico laboratorial se baseia na detecção da hemoglobina S, que devem seguir o conjunto de normas metodológicas preconizadas pelo Ministério da Saúde. Pode iniciar-se com base em um eritrograma, que revela a anemia grave, acompa-

nhado de análise da morfologia eritrocitária na extensão sanguínea corada, geralmente com presença de drepanócitos (FIGURA 4) (MURÃO; FERRAZ, 2007).

Figura 4 – Eritrograma com presença de drepanócitos



Fonte: Vilela (2017).

A alteração fisiopatológica do eritrócito gera a sua destruição precoce e a obstrução do fluxo sanguíneo nos capilares, gerando, por sua vez, graves manifestações clínicas como: vaso-oclusão, necrose da medula óssea, síndrome torácica aguda, problemas esplênicos, hemólise etc., entretanto durante os seis primeiros meses de vida, o indivíduo não apresenta sintomas, já que esse ainda apresenta altos níveis de HbF (BRUNETTA et al., 2010).

A portaria do Ministério da Saúde nº822/01, "compreende a realização de triagem neonatal para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes, outras hemoglobinopatias e fibrose cística, confirmando e identificando os casos diagnosticados (BRASIL, 2001, p. ?).

A contagem de reticulócitos (eritrócitos jovens) elevada é uma característica comum nos processos hemolíticos, juntamente com a elevação da bilirrubina indireta (OLIVEIRA; NETO, 2004).

4.1 DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL PELO DNA

Em 1985, foi desenvolvida uma técnica que permitiu um avanço na medicina molecular, assim como no estudo da genética, o bioquímico americano Kari Mullis (Nobel de Química de 1993), foi o autor da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e a primeira aplicação foi feita em um estudo para detecção num diagnóstico pré-natal de Anemia Falciforme (PENA, 2008), porém os estudos da Biologia Molecular neste ramo tiveram início em 1978, com Yuet Wai Kan e Andree M. Dozy, que mostraram a diferença na sequência de bases nitrogenadas na estrutura do gene que codifica a cadeia beta da hemoglobina (BRASIL, 2015).

Atualmente, o DNA é obtido por amostras de vilosidades coriônica ou células do líquido amniótico, em seguida é usada uma das seguintes técnicas: reação em Cadeia da Polimerase (PCR), utilizando principalmente sondas de consenso, que amplificando todos os alelos na fita de DNA, seguido de digestão restritiva para detectar um alelo em particular, na qual a enzima Ddel detecta a alteração nas bases A-T.

E a técnica gap PCR, usando marcadores fluorescentes e análise dos fragmentos em sequenciador automático com base capilar, detecta pequenas mutações e deleções pontuais ou Diagnóstico Genético por Implantação, que consiste em após o primeiros filho, sugere maior probabilidade de que os próximos também sejam acometidos, com isso utiliza-se de um método sem interrupção da gestação, feito por fertilização *in vitro*, são removidas duas células no terceiro dia do blastômero, que são estudadas e as mutações podem ser identificadas por PCR, então são selecionados blastômeros não infectados para implantação, claro que este protocolo deve, sobretudo ver considerações éticas para execução (HOFFBRAND, 2013).

Em 2001, o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). A triagem para a HbS foi incluída neste programa, além da fenilcetonúria e do hipotireoidismo, como às doenças falciformes não apresentarem características clínicas precoces. Assim, a triagem neonatal para a HbS, também conhecido como “teste do pezinho”, tem o objetivo de diagnosticar precocemente as doenças falciformes, que habitualmente não tem sinais e sintomas nos primeiros meses de vida, sendo de grande importância a realização dos testes no período neonatal para que possa haver a intervenção necessária (ALMEIDA et al., 2006).

Para o “teste do pezinho”, o ideal é que a amostra de sangue seja colhida entre 48 horas e sete dias após o nascimento, sendo aceitável até o 30º dia, a inclusão das hemoglobinopatias encontra a justificativa em sua alta frequência na população brasileira (MENDONÇA et al., 2009).

4.2 TÉCNICAS DA BIOLOGIA MOLECULAR

As diversas técnicas utilizadas para o diagnóstico da HbS possuem peculiaridades no fornecimento de dados, que fundamentarão com segurança o diagnóstico da anemia falciforme.

4.2.1 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 contém 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).

4.2.2 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; ZANATTA; MANFREDINI, 2009).

4.3 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. A técnica da eletroforese se baseia na migração de íons de acordo com o campo elétrico, as proteínas são carregadas negativamente e migram por atração eletrostática para o polo positivo (FERREIRA, 2015).

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 (FERREIRA, 2015).

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 (ZANATTA; MANFREDINI, 2009).

4.4 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 (ANVISA, 2002; ALMEIDA, 2009). O progresso dessa técnica se decorre da sua simplicidade e rapidez na obtenção dos resultados (PROVAN; GRIBBEN, 2000).

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).

4.5 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 (FERREIRA et al., 2015)

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).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entre linhas gerais, foi possível perceber que a anemia falciforme tem grande relevância no ponto de vista científico, os avanços para tratamento e diagnóstico vêm se aprimorando cada vez mais, na tentativa de precocemente detectar os pacientes com a mutação genética e lhes proporcionar uma melhor qualidade de vida. Os testes apresentados no texto, são muito eficientes para ajudar com a descoberta da doença, fazer a anamnese minuciosa do aspecto clínico da patologia é coagi com o médico, para prognóstico de grande eficiência, já que crises dolorosas podem debilitar os pacientes. Abrir caminhos e novas hipóteses de estudo para a anemia falciforme e um dos grandes desafios para tratar os enfermos, estes que precisam da ajuda dos profissionais de saúde para preservar sua perspectiva de vida e bem-estar social.

REFERÊNCIAS

AAFESP – Associação de Anemia Falciforme do Estado de São Paulo. **O que é anemia falciforme.** 2007. Disponível em: <<http://www.aafesp.org.br/o-que-anemia-falciforme.shtml>>. Acesso em: 23 set. 2016.

ALMEIDA, A.M. **et al.** Avaliação do programa de triagem neonatal na Bahia no ano de 2003. **Rev. Bras. Saúde Materna. Infantil**, v.6, n.1, 2006.

ALMEIDA, K.C. **RT-PCR quantitativo em tempo real para análise do receptor de EGF em complexos cúmulos-oócitos colhidos por laparoscopia em cabras Canidé submetidas à estimulação hormonal ovariana.** Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Univ. Est. do Ceará, 2009.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes.** Brasília, 2002. p.22-26.

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

S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. **J Pediatra**, Rio de Janeiro, v.75, p.167-171, 1999.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Doença falciforme: conhecer para cuidar**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados / DAET / SAS, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde, **Portaria nº 822**, 06 de junho de 2001.

BRUNETTA, M.D. et al. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. **Rev. Medicina**, Ribeirão Preto, v.43, n.3, p.231-237, 2010.

CORRÊA; E.M., POSSIK; P.A. **A análise de DNA por Eletroforese**. 2016. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biologia_molecular/testesgeneticos.pdf>. Acesso em: 24 set. 2016.

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

FERREIRA, A.M. **et al.** Aplicações da biologia molecular no diagnóstico da anemia falciforme. **Revista ciência e cultura**, v.1, 2015.

GÓMEZ-CHIARI M.; PUIGBERT J. T.; ARAMBURU J. O. Drepanocitosis: experiência de um centro. **Anal Pediatra**, v.58, p.95-99, 2003.

GUIMARÃES, C.T.L; COELHO, G.O. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v.15 (Supl. 1), p.1733-1740, 2010.

GUIMARÃES, T.M.R.; MIRANDA, W.L. O cotidiano das famílias de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematologia Hemoterapia**, 2009.

HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.A.H. **Fundamentos em Hematologia**. 6.ed. Porto Alegre, 2013. P.100-107.

MENDONÇA, A.C. **et al.** Muito além do "Teste do Pezinho". **Rev. Bras. Hematologia Hemoterapia**, v.31, n.2, 2009.

MURÃO, K.M.; FERRAZ, M.H.C. Traço falciforme - heterozigose para hemoglobina S. **Rev. Bras. Hematologia Hemoterapia**, v.29, n.3, 2007.

NETO, G.C.G.; PITOMBEIRA, M.S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v.39, n.1, p.51-56, 2003.

NOGUEIRA; K.D.A., SILVA; W.D.L., PAIVA; S.G. Diagnóstico laboratorial da anemia falciforme. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.6, n.4, Pub.2, out. 2013.

NUZZO, D.V.P.; FONSECA, S.F. Anemia falciforme e infecções. **J Pediatría**, Rio de Janeiro, v.80, n.5, p.347-54, 2004.

OLIVEIRA, R.A.G.; NETO, A.P. **Anemias e leucemias: conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais**. São Paulo: Roca, 2004. 421p.

PENA, S.D. Anemia falciforme: uma doença molecular. **Revista Ciência Hoje**, 14 de março de 2008. Disponível em: <http://www.cienciahoje.org.br/noticia/v/ler/id/4349/n/anemiafalciforme:_uma_doenca_molecular>. Acesso em: 25 set. 2016.

PROVAN, D.; GRIBBEN, J. **Molecular Hematology**. 3.ed. Blackwell, 2000. p.89-92p.

REIS, W. **Anemia Falciforme: análises clínicas**, 2010. Disponível em: <<https://wagner7.wordpress.com/2010/07/05/anemia-falciforme-2/>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

SERJEANT, G.R. A doença da célula falciforme. **Anais Nestlé**, v.58, p.11-22, 1999.

SILVA; A.M.B. **Pesquisa de hemoglobinopatias em uma amostra de estudantes universitários da cidade de Belém (Pará)**. 2011.

VILELA, S. Hemograma completo, um resultado de exame de sangue com muitas informações. **Plugbr.net**. Disponível em: <<https://www.plugbr.net/hemograma-completo-um-resultado-de-exame-de-sangue-com-muitas-informacoes/>>. Acesso em: 25 ago. 2017.

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

Data do recebimento: 14 de Junho de 2017

Data da avaliação: 10 de Julho 2017

Data de aceite: 24 de Agosto de 2017

1 Graduanda do curso de Biomedicina, pela Faculdade Integrada de Pernambuco – FACIPE. E-mail: neila_carol0212@hotmail.com

2 Graduando do curso de Biomedicina, pela Faculdade Integrada de Pernambuco – FACIPE. E-mail: julioxs888@gmail.com

3 Graduanda do curso de Biomedicina, pela Faculdade Integrada de Pernambuco – FACIPE. E-mail: mariagabriella_melo@hotmail.com

4 Biomédico, Doutor em Ciências Biológicas, Docente do curso de Biomedicina pela Faculdade Integrada de Pernambuco –. E-mail: igor_souza_@hotmail.com

