



Anemia falciforme: uma abordagem clínica e laboratorial

Sickle cell anemia: a clinical and laboratory approach

Anemia de células falciformes: un enfoque clínico y de laboratorio

Roberto Lima¹, Olivia Magna Rodrigues Ferreira Ernesto dos Santos¹, Andressa Lopes de Oliveira¹, Emili Martins dos Santos¹, Djanira André Ferreira¹, Idalberto Victor Costa Brasileiro¹, Juliana Santos da Silva¹, Maria Vitória Teixeira Cavalcante Gama¹, Thainá de Paula Soares Mendonça¹, Ubiarene Jussara Feitosa de Lima¹.

RESUMO

Objetivo: Apresentar e analisar os aspectos clínicos e laboratoriais da anemia falciforme homocigótica. **Revisão bibliográfica:** A anemia falciforme homocigótica se manifesta de forma diferente em cada indivíduo. As manifestações se iniciam a partir do momento que o nível de Hemoglobina Fetal se reduz a níveis inferiores a 30%, com predomínio de HbS na hemoglobina anômala, geralmente isso ocorre por volta do sexto mês de vida. Na morfologia o principal achado são os drepanócitos. Desta forma com o hemograma se tem uma suspeitada doença que se confirma com exame laboratorial que é realizado por meio da eletroforese de hemoglobina e da triagem neonatal com o teste do pezinho. **Considerações finais:** A anemia falciforme homocigótica apresenta um índice pequeno de cura através do transplante de medula óssea, sendo o tratamento na maioria das vezes com medidas paliativas para melhorar a qualidade de vida do portador da patologia. Este estudo sugere que os exames de triagem são seguidos de testes confirmatórios, como a eletroforese de hemoglobina, que é o exame padrão-ouro para o diagnóstico da Anemia Falciforme.

Palavras-chave: Anemia falciforme, Anemia hemolítica, Doença da hemoglobina SC, Eletroforese de hemoglobina.

ABSTRACT

Objective: To present and analyze the clinical and laboratory aspects of homozygous sickle cell anemia. **Bibliographic review:** Homozygous sickle cell anemia manifests differently in each individual. Manifestations start from the moment the Fetal Hemoglobin level drops to levels below 30%, with a predominance of HbS in the anomalous hemoglobin, usually around the sixth month of life. In morphology, the main finding is drepanocytes. In this way, with the blood count, there is a suspected disease that is confirmed with a laboratory test that is carried out through hemoglobin electrophoresis and neonatal screening with the heel prick test. **Final considerations:** Homozygous sickle cell anemia has a low rate of cure through bone marrow transplantation, and treatment is most often with palliative measures to improve the quality of life of the patient with the pathology. This study suggests that screening tests are followed by confirmatory tests, such as hemoglobin electrophoresis, which is the gold standard test for the diagnosis of Sickle Cell Anemia.

Keywords: Sickle cell anemia, Hemolytic anemia, Hemoglobin SC disease, Hemoglobin electrophoresis.

¹ Centro Universitário Tiradentes (UNIT). Maceió - AL.

RESUMEN

Objetivo: Presentar y analizar los aspectos clínicos y de laboratorio de la anemia falciforme homocigota.

Revisión bibliográfica: La anemia drepanocítica homocigota se manifiesta de manera diferente en cada individuo. Las manifestaciones comienzan desde el momento en que el nivel de Hemoglobina Fetal desciende por debajo del 30%, con predominio de la HbS en la hemoglobina anómala, generalmente alrededor del sexto mes de vida. En morfología, el principal hallazgo son los drepanocitos. De esta forma con el hemograma se tiene sospecha de enfermedad que se confirma con un examen de laboratorio que se realiza a través de electroforesis de hemoglobina y tamizaje neonatal con la prueba del pinchazo en el talón.

Consideraciones finales: La anemia drepanocítica homocigótica tiene una baja tasa de curación mediante trasplante de médula ósea, y el tratamiento suele ser paliativo para mejorar la calidad de vida del paciente con la patología. Este estudio sugiere que las pruebas de detección van seguidas de pruebas de confirmación, como la electroforesis de hemoglobina, que es la prueba estándar de oro para el diagnóstico de la anemia de células falciformes.

Palabras clave: Anemia de células falciformes, Anemia hemolítica, Enfermedad de la hemoglobina SC, Electroforesis de hemoglobina.

INTRODUÇÃO

Anemia Falciforme (AF) é uma condição hereditária caracterizada pela presença de células vermelhas do sangue com formato de foice, resultando em uma anemia hemolítica. Essa doença crônica não possui cura, mas pode ser tratada para aliviar os sintomas e complicações associadas. Os portadores de AF enfrentam desafios significativos em termos de cuidados médicos, aspectos genéticos e impacto psicossocial, exigindo uma abordagem abrangente e atenção especializada (RIBEIRO NAA, 2018).

A substituição de um aminoácido por outro provoca mutação no DNA, resultando em alterações na estrutura primária da molécula de hemoglobina S (HbS). Isso leva a mudanças nas propriedades físico-químicas da HbS, tornando-a insolúvel, cristalizada e desoxigenada dentro das hemácias (BRASIL, 2002). Essa modificação afeta a forma celular e o metabolismo eritrocitário, provocando mudanças no equilíbrio hidroeletrólítico e nas bombas de potássio (K) e cálcio (Ca). Como resultado, ocorrem processos oxidativos, aumento de radicais livres e lesões na membrana celular, o que aumenta a fagocitose pelos macrófagos. Isso leva a uma redução na sobrevivência das hemácias, que passam a durar apenas cerca de 25-30 dias em vez dos 120 dias normais (ALMEIDA RA e BERETTA ALRZ, 2017).

As hemácias falciformes têm a capacidade de obstruir vasos sanguíneos de menor calibre, desencadeando uma reação inflamatória com migração de neutrófilos para o local de obstrução. Isso pode causar infartos isquêmicos recorrentes. A presença de HbS aumenta a densidade das hemácias e sua interação com o endotélio vascular, ativando plaquetas e promovendo sua agregação e adesão ao local de obstrução, formando trombos e ativando o processo de coagulação. Esse processo resulta em uma reação de vasoconstrição reflexa, contribuindo ainda mais para a obstrução do vaso (DIAS RCM, 2016).

A anemia drepanocítica se engloba no quesito de doença falciforme, que é toda e qualquer alteração que tenha Hbs, possuindo cinco genótipos. A anemia falciforme que é a forma homocigota para o gene S e a mais grave, onde o indivíduo é SS, sendo uma anemia hemolítica hereditária que se apresenta de forma normocítica e normocrômica, onde, no esfregaço, cursa com alguma macrocitose devido a resposta medular; reticulocitose e intensa poiquilocitose, com hemácias em alvo, foice, esferócitos e esquistócitos (SILVA NCH, et al., 2017).

A anemia falciforme ocorre predominantemente na população negra, em que o indivíduo herda um gene beta S defeituoso do pai e outro gene defeituoso da mãe. O gene da hemoglobina S tem maior prevalência nas Américas, especialmente no Brasil, nas regiões sudeste e nordeste (DIAS, 2016). No Brasil, durante o período de 2014 a 2020, foi registrada uma média anual de 1.087 novos casos de crianças diagnosticadas com Doença Falciforme no âmbito do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Isso representa uma incidência de aproximadamente 3,78 casos a cada 10 mil nascidos vivos. Atualmente, estima-se que o número de pacientes com Doença Falciforme no país esteja entre 60 mil e 100 mil. Vale ressaltar que a

distribuição dessa doença pelo território brasileiro é bastante heterogênea, sendo que os estados da Bahia, Distrito Federal e Piauí apresentam as maiores taxas de incidência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Além da AF, existem outras formas de doença falciforme, como o traço falciforme e a hemoglobinopatia C, que possuem características e manifestações clínicas distintas. A hemoglobinopatia SD é uma condição talassêmica e pode estar associada à beta talassemia. As talassemias, por sua vez, são caracterizadas pela diminuição ou ausência de determinadas cadeias de globina, resultando em hemólise e eritropoese ineficaz (MARTINHO SS e POLAINAS G, 2017).

O diagnóstico das doenças falciformes é feito por meio de técnicas laboratoriais, como eletroforese de hemoglobina e HPLC. A triagem neonatal é recomendada para a anemia falciforme, devido à alta mortalidade infantil por septicemia. O diagnóstico precoce é essencial para o tratamento adequado e o acompanhamento dos pacientes (MACHADO D e STROPARO E, 2018; VIEIRA APR e ALMEIDA LNR, 2013).

Este estudo visa apresentar e analisar os aspectos clínicos e laboratoriais da anemia falciforme homocigótica. O artigo busca descrever a fisiopatologia da doença, destacando a formação das hemácias em forma de foices devido à mutação genética, bem como os mecanismos que levam à vaso-oclusão e às complicações associadas. Além disso, o estudo aborda os principais métodos utilizados para o diagnóstico laboratorial da anemia falciforme, incluindo a eletroforese de hemoglobina e a triagem neonatal, ressaltando a importância do diagnóstico precoce para um atendimento adequado. Ao final, o artigo também discute opções de tratamento para a anemia falciforme.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fisiopatologia da Anemia Falciforme (AF)

A molécula de hemoglobina humana normal consiste em quatro cadeias de globina: duas cadeias α e duas cadeias β . Quando as cadeias α e β são normais, isso é abreviado como Hb A, quando anormais elas são denominadas pelo tipo de anormalidade na cadeia de globina, um exemplo disso é a presença de uma cadeia β de célula falciforme (S) e uma cadeia C β é denominada como Hb SC (SOUZA JM, et al., 2016; MANFREDINI V, et al., 2013).

A doença falciforme homocigótica é nomeada Hb SS. A hemoglobina anormal, como a Hb SS, comumente é o resultado de uma anormalidade nas cadeias β . A cadeia β globina é codificada no braço curto do cromossomo 11. A hemoglobina falciforme (Hb S) é formada através da substituição do aminoácido valina pelo ácido glutâmico na sexta posição da cadeia β ; este é o resultado de uma mutação pontual no gene que codifica para a síntese de β globina. Essa substituição de um único aminoácido tem efeitos de longo alcance nas interações da hemoglobina, na morfologia das hemácias e na hemodinâmica (LYRA IM e NETO MMS, 2020).

Com valina na sexta posição na cadeia Hb S β , existe uma propensão anormal para se ligar a outras cadeias Hb S quando desoxigenadas. A unidade estrutural básica é uma estrutura torcida, ropelike composto especialmente de duas cadeias completas da molécula de hemoglobina, com a ligação entre as cadeias. Este processo é conhecido como polimerização. O resultado é uma fita de moléculas de hemoglobina polimerizadas relativamente rígidas. Os cordões rígidos distorcem o RBC em uma variedade de formas alongadas e diminuem sua deformabilidade, preparando-o para o cenário de obstrução vascular e hemólise (SOUZA JM, et al., 2016).

A polimerização é um processo contínuo na AF. Sua extensão depende de vários fatores, sendo o mais significativo a taxa e extensão da desoxigenação, a concentração de hemoglobina na célula que quanto maior a concentração de hemoglobina, mais rapidamente ocorrerá a polimerização, a composição da hemoglobina intracelular (a presença e porcentagem de outras variantes de hemoglobina, como hemoglobina fetal [Hb F], que pode inibir a polimerização), pH e temperatura. Um eritrócito individual pode sofrer episódios de polimerização parcial quando desoxigenado, podendo se reverter após a reoxigenação (MANFREDINI V, et al., 2013).

A polimerização é responsável pela forma de foice ou banana das hemácias na Anemia Falciforme. A polimerização também causa um aumento não seletivo na permeabilidade dos cátions da membrana ao sódio, potássio, magnésio e cálcio. Quando esses cátions entram nas hemácias (abaixo de seu gradiente de concentração), são ativados vários sistemas de transporte da membrana celular, com o efeito cumulativo sendo a saída de água, levando à desidratação de RBC (formando um RBC “denso”). A desidratação de eritrócitos aumenta a concentração de hemoglobina na célula, acelerando a polimerização durante o próximo episódio de desoxigenação e desidratação. O resultado final de vários episódios de polimerização e desidratação é uma célula densa e irreversivelmente falciforme, quando oxigenado (MONTEIRO ACB, et al., 2015). A desidratação celular gera o aumento da viscosidade das hemácias, com conseqüente diminuição da deformabilidade das células Hb S, mesmo quando oxigenadas. A membrana das hemácias de Hb SS também é anormal e contribui para a deformabilidade anormal. A desoxigenação altera bastante a deformabilidade através de sua indução de polimerização. Essas características tornam a negociação da microvasculatura difícil, se não impossível para muitas hemácias de Hb SS (BUENO DV, et al., 2020).

Na Anemia Falciforme os eritrócitos também aparentam ter uma afinidade de ligação aumentada para o endotélio vascular, seu grau de afinidade tem relação com a gravidade da doença clínica. Várias interações moleculares possivelmente contribuem para essa afinidade endotelial, por exemplo, o complexo de superfície nos reticulócitos que se liga ao endotélio, e o complexo presente tanto nos reticulócitos quanto no endotélio que se liga à trombospondina que é secretada pelas plaquetas ativadas, como também outras proteínas plasmáticas que supostamente aumentadas em momentos de estresse, promovem a adesão de hemácias Hb SS ao endotélio vascular, o que piora a vaso-oclusão e as hemácias falciformes aderentes inibindo o relaxamento do vaso. A macrovasculatura de pacientes com AF tem a possibilidade de desenvolver hiperplasia intimal, criando áreas irregulares de estreitamento endoluminal, que certamente pioram a vaso-oclusão, promovendo trombose (SOUZA JM, et al., 2016; LYRA IM e NETO MMS, 2020).

Apresentação clínica da Anemia Falciforme (AF)

Crises vaso-oclusivas agudas e dolorosas são as manifestações clínicas mais frequentes e precoces da AF. A maioria dos pacientes vivenciam uma crise dolorosa aos 4,9 anos de idade. Normalmente a dor é descrita como dor óssea, embora as crises possam envolver praticamente qualquer órgão. Acredita-se que as dores sejam causadas por oclusão microvascular com isquemia tecidual subsequente. Em crianças pequenas, as crises vaso-oclusivas se manifestam mais comumente como dactilite (inchaço doloroso das mãos, dedos, pés e dedos dos pés). Outros problemas na AF incluem osteomielite, osteonecrose, infarto esplênico, sequestro esplênico, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, necrose papilar e insuficiência renal (GERVÁSIO SACS, 2019).

A vaso-oclusão é um fenômeno caracterizado pela adesão das hemácias falciformes e leucócitos ao endotélio vascular, resultando na obstrução dos microcapilares e comprometendo a circulação sanguínea. Essa obstrução pode levar à hipóxia tecidual e à formação de áreas de infarto. Na forma crônica da anemia falciforme, ocorre uma inflamação recorrente associada ao processo de vaso-oclusão, que contribui para o aumento da viscosidade sanguínea, reduzindo o fluxo e comprometendo a oxigenação do sangue. Além disso, essa condição crônica está associada ao aumento de lesões nos tecidos, ao incremento do número de hemácias falcizadas em baixas concentrações de oxigênio e ao aumento da fagocitose dessas hemácias (RIBEIRO NAA, 2019).

Quando há diminuição no número de hemácias circulantes no sangue é caracterizado como um quadro de anemia. As hemácias falciformes são hemolisadas continuamente, ocasionando a diminuição da concentração sanguínea de hemoglobina, essas reduções rápidas dão origem às crises aplásticas. A hemólise contínua das hemácias falciformes resulta na redução da concentração de hemoglobina no sangue, o que pode levar ao surgimento de crises aplásticas. Em casos de hemólise intensa, ocorre o sequestro esplênico, em que o baço aumenta de volume, agravando a anemia e a hipovolemia. Em situações em que o sequestro esplênico é recorrente, pode ocorrer a autoesplenectomia, na qual o baço se torna fibrótico e calcificado (RIBEIRO NAA, 2019).

As doenças falciformes apresentam uma ampla variedade de manifestações clínicas, tanto decorrentes da hemólise das células falciformes como em consequência dos episódios de vasocclusão. Essas condições podem afetar praticamente todos os órgãos e sistemas do corpo, resultando em morbidade significativa, redução da expectativa de vida e limitação da capacidade de trabalho dos indivíduos afetados. Nos recém-nascidos, os sintomas clínicos são pouco evidentes devido aos níveis elevados de HbF. No entanto, quando os níveis de HbF começam a diminuir significativamente, os primeiros sinais e sintomas da doença geralmente surgem após os seis meses de idade (VIEIRA APR e ALMEIDA LNR, 2013).

Os pacientes com anemia falciforme apresentam maior suscetibilidade a infecções causadas por micro-organismos no trato respiratório, como pneumonia, meningite, otite média, entre outras. Além disso, eles podem manifestar síndrome torácica aguda, episódios de crises de dor, priapismo, úlceras de perna e insuficiência de múltiplos órgãos (BRUNETTA DM, et al., 2010).

Diagnóstico laboratorial das doenças falciformes em neonatos e após sexto mês de vida.

Os principais aspectos do diagnóstico diferencial das síndromes falciformes encontram-se descritos no (Quadro 1).

Quadro 1 - Diagnóstico diferencial das Síndromes Falciformes.

Síndromes falciformes	Hemoglobinas presentes	%HbA2	VCM	Hemólise e crises de falcização
Hb SS	S, F, A2	Normal	Normal	Presente
HbS α tal	S, F, A2	Aumentada	Diminuído	Presente
HbS α +tal	S, F, A2, A (10-30%)	Aumentada	Diminuído	Presente
Hb S/ $\delta\alpha$	S, F, A2	Normal ou Diminuído	Diminuído	Presente
Hb SS/ α tal	S, F, A2	Normal	Normal ou Diminuído	Presente
Hb SC	S, F, C, A2	Normal	Normal	Presente
Hb SD	S, F, D, A2	Normal	Normal	Presente
Hb S/PHHF	S, F, A2	Normal	Normal	Ausente
Hb AS	A (maior que 60%), S, F, A2	Normal	Normal	Ausente

Fonte: Lima R, et al., 2023. Criado a partir de Figueiredo AKB, et al. (2014), ANVISA (2002) e BRASIL (2013).

Para a detecção efetiva das diversas formas de Doenças Falciformes requer diagnóstico preciso, baseado essencialmente em técnicas eletroforéticas (Eletroforese alcalina em acetato de celulose - Eletroforese ácida em agar ou agarose), Teste de solubilidade, Hemograma, dosagens da Hemoglobina Fetal, Dosagem de Hemoglobina A2 e a Focalização isoelétrica que pode ser utilizada para testes de triagem (ALMEIDA RA e BERETTA ALRZ, 2017; MACHADO D e STROPARO E, 2018).

Na Hb C, a combinação de técnicas eletroforéticas alcalinas e ácidas é crucial. No entanto, em alguns casos, o padrão eletroforético da anemia falciforme pode ser semelhante ao de combinações como Hb S/tal., Hb S/tal. e Hb S/PHHF (Persistência Hereditária de Hemoglobina Fetal). Nessas situações, análises laboratoriais adicionais são indispensáveis, e a quantificação da hemoglobina A2 e fetal pode auxiliar na distinção dessas alterações. Em geral, observa-se aumento da Hb A2 acima de 3,5% nos casos de associações com tal. e diminuição em pacientes com Hb S/ (FIGUEIREDO AKB, et al., 2014).

Os valores dos índices hematimétricos são essenciais para a conclusão dos resultados. Nos casos de suspeita de associação com PHHF, é necessário realizar a pesquisa da distribuição intraeritrocitária da Hb Fetal nos pais. A associação das doenças falciformes com alfa-talassemia é bastante comum, afetando cerca de 20% da população. O diagnóstico é realizado por meio de técnicas de genética molecular, como a reação em cadeia pela polimerase (PCR) e o southern blotting. O VCM e o HCM podem estar reduzidos nesses casos (ALMEIDA RA e BERETTA ALRZ, 2017). Para o diagnóstico neonatal normalmente utiliza-se o sangue de cordão umbilical. Ao nascimento encontramos as seguintes hemoglobinas em uma criança com

hemoglobinas normais: Hb Fetal (22) 90 a 100%; Hb A (22) 0 a 10% e Hb A2 (22) 0 a 1%. Após o nascimento e até aproximadamente 6 meses de vida haverá a modificação na produção das cadeias e, podendo ser observados, após este período, os valores definitivos do indivíduo adulto: Hb A (22) 96-98%; Hb A2 (22) 2,5 a 3,4%; Hb F (2 2) 0-2%. De acordo com pesquisas realizadas em neonatos, somente após o sexto mês de vida foi possível detectar vestígios das hemoglobinas anormais e os padrões eletroforéticos característicos (GERVÁSIO SACS, 2019).

Os resultados falsos positivos ou falso negativos obtidos em análises de sangue de neonatos são causados geralmente por conta dos problemas de coleta, baixa resolução do processo eletroforético e erro técnico na interpretação. A técnica de Focalização Isoelétrica fornece contribuição para o diagnóstico mais seguro podendo ser facilmente adaptada a triagens populacionais. O método consiste na separação das hemoglobinas conforme com o seu ponto isoelético (P.I.) em um gradiente de pH estável definido por meio de uma mistura de anfólitos com valores de pH distribuídos sobre uma faixa de variação específica (ALMEIDA RA e BERETTA ALRZ, 2017; ANVISA, 2002).

No decorrer do processo de Focalização acontece a migração das hemoglobinas até a posição onde ocorra a identificação do P.I. com o gel, dessa maneira a hemoglobina poderá ser visualizada como uma banda muito nítida. Pelo fato de que cada hemoglobina possui seu P.I. específico, as identificações de variantes menos comuns como D, E, G e outras ficam bastante facilitadas. As frações de Hb S ou outras variantes em neonatos são facilmente visualizadas por este método (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; ANVISA, 2002).

Tratamento

Atualmente, o tratamento para anemia falciforme (AF) consiste frequentemente em transfusão, com a adição de terapia específica para a complicação (como administração de antibióticos para pneumonia). As transfusões são usualmente administradas conforme a necessidade para as complicações da AF. Transfusões de manutenção, geralmente mensais são indicadas para pacientes com risco de acidente vascular cerebral. A terapia transfusional de manutenção tem o objetivo de manter a concentração de hemoglobina total em 12 g/dL e a concentração de Hb SS em 30% ou menos. Essa terapia de transfusão preventiva demonstrou reduzir muito o risco de primeiro e recorrente acidente vascular cerebral. Além de tudo, a terapia de quelação com deferoxamina é árdua (exigindo injeções regulares), e a adesão é subótima. Os métodos de transfusão são indicados com os objetivos de redução da quantidade relativa de Hb SS e manutenção dos níveis terapêuticos de hemoglobina normal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; ANVISA, 2002).

Outra forma de reduzir a quantidade de Hb SS é alterando a natureza da hemoglobina produzida pela medula do paciente. Isso pode ser feito através de um transplante, que vai alterar a população de células da medula do paciente. O transplante de medula óssea e células-tronco (do sangue do cordão umbilical) é basicamente curativo da anemia falciforme. Em cada método de transplante, a medula nativa é repovoada com células-tronco ou células da medula, sendo o resultado final a produção de não- hemácias contendo Hb S, porém, nem sempre os doadores de medula óssea e doadores de sangue de cordão umbilical estão disponíveis (GERVÁSIO SACS, 2019).

Existe um método alternativo para reduzir a produção de hemácias contendo Hb SS, é a indução de hemoglobina fetal (Hb F) pela medula nativa, que é realizado pela administração de hidroxiureia. A hidroxiureia, um agente citotóxico que aumenta a produção de Hb F, substituindo algumas das cadeias de globina β anormais diminuindo a quantidade relativa de Hb SS. A Hb F demonstrou inibir a polimerização da hemoglobina, como também inibe a adesão endotelial de hemácias, aumenta levemente a concentração geral de hemoglobina (aliviando um pouco a anemia) e suprime levemente a produção de neutrófilos, podendo melhorar os efeitos da anemia falciforme. A hidroxiureia demonstrou diminuir a incidência de AF, crises dolorosas, crises hemolíticas, dias no hospital e necessidade de transfusão. A hidroxiureia tem sido usada no tratamento da AF, os efeitos a longo prazo são desconhecidos, embora nenhum caso de leucemia tenha sido relatado até o momento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do hemograma é possível observar a drepanocitose eritrocitária que se dar pelo aumento de hemácias falcizadas presente no sangue total, que é característica da Anemia Falciforme. Os índices hematimétricos e a contagem leucocitária fornecem informações complementares relevantes para a evolução da doença. Uma anemia falciforme é considerada grave quando o RDW está acima de 19%, apesar da CHCM estar normal. A presença de leucocitose indica aumento de hemólise, enquanto o aumento de reticulócitos indica atividade proliferativa da medula óssea frente à hemólise. Esse estudo sugere que os exames de triagem são seguidos de testes confirmatórios, como a eletroforese de hemoglobina, que é o exame padrão-ouro para o diagnóstico da Anemia Falciforme.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA RA e BERETTA ALRZ. Anemia falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 2017; 49(2): 131-134.
2. AQUINO ES e PASSOS NR. Anemia Falciforme: fatores ao diagnóstico e tratamento. *Revista acadêmica da Famam Textura*, 2021; 16(2).
3. BRASIL. Doença Falciforme. Condutas básicas para tratamento. Ministério da saúde. Ed.1.2013. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_condutas_basicas_tratamento.pdf. Acessado em: 20 de junho de 2023.
4. BRASIL. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). 2002. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>. Acessado em: 26 de dezembro de 2021.
5. BRASIL. Governo Federal reforça necessidade do diagnóstico precoce da Doença Falciforme. Ministério da Saúde. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/junho/governo-federal-reforca-necessidade-do-diagnostico-precoce-da-doenca-falciforme>. Acessado em: 20 de dezembro de 2021.
6. BRAGA JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2007; 43: 3.
7. BRUNETTA DM, et al. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Revista Medicina USP*, 2010; 43: 3.
8. BUENO DV, et al. Anemia Falciforme: fatores genéticos, epidemiológicos e fisiopatológicos dos portadores. *Revista Multidisciplinar de Educação e Meio Ambiente*, 2020; 7(1): 29-29.
9. DIAS RCM. Anemia Falciforme: uma revisão bibliográfica. Monografia de Pós-Graduação Latu-Sensu (Especialização em Hematologia). Instituto de pós-graduação em análises laboratoriais, São Sebastião do Paraíso – MG. 2016; 29p.
10. FIGUEIREDO AKB, et al. Anemia falciforme: abordagem diagnóstica laboratorial. *Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança*, 2014; 12(1): 96-103.
11. GERVÁSIO SACS. Anemia falciforme e outras síndromes falciformes: etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia, Portugal. 2019; 66p.
12. GUIMARÃES CTLG e COELHO GO. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2010; 15(1): 1733-1740.
13. LYRA IM e NETO MMS. Fisiopatologia da anemia falciforme e comorbidades associadas na infância e na adolescência. *Escola de Medicina e Saúde Pública Bahiana*, 2020; 5: 8.
14. MACHADO D e STROPARO E. Anemia falciforme e a importância do teste do pezinho revisão de literatura. *Revista Eletrônica Biotecnologia, Biotecnologia e Saúde*, 2018; 20.
15. MANFREDINI V, et al. A fisiopatologia da anemia falciforme. *Revista Eletrônica Infarma-Ciências Farmacêuticas*, 2007; 19: 1/2.

16. MARTINHO, SS e POLAINAS G. Talassemias Etiologia, Fisiopatologia, Diagnóstico e Abordagens terapêuticas. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Lisboa, 2017; 69p.
17. MARQUES V, et al. Revendo a anemia falciforme: sintomas, tratamentos e perspectivas. Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, 2012; 3(1): 39-61.
18. MONTEIRO ACB, et al. Anemia falciforme, uma doença caracterizada pela alteração no formato das hemácias. Revista Eletrônica Saúde em Foco, 2015; 7.
19. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença falciforme. 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>. Acessado em: 18 de dezembro de 2021.
20. RIBEIRO NAA. Anemia Falciforme (AF): uma gravidade clínica e hematológica. Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, 2018; 8(2).
21. SOARES LF, et. Al. Prevalência de hemoglobinas variantes em comunidades quilombolas no estado do Piauí, Brasil. Revista Ciênc. Saúde colet., 2017; 22: 111.
22. SILVA NCH, et al. Principais técnicas para o diagnóstico da anemia falciforme: uma revisão de literatura. Ciências Biológicas e de Saúde Unit, 2017; 3(2): 33-46.
23. SOUZA JM, et al. Fisiopatologia da anemia falciforme. Revista transformar, 2016; 8(8): 162-178.
24. USMANI A e MACHADO RF. Vascular complications of sickle cell disease. Clinical Hemorheology Microcirculation, 2018; 68(2/3): 205-221.
25. VERRASTRO T, et al. Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Atheneu, 2006; 41p.
26. VIEIRA APR e ALMEIDA LNR. Doenças falciformes: do diagnóstico ao tratamento. Revista Saúde, 2013; 04 (1/2): 05-12.
27. VICHINSKY E, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. The New England Journal of medicine, 2019; 381: 509–519.
28. ZANATTA T e MANFREDINI V. Comparação entre métodos laboratoriais de diagnóstico de Doenças Falciformes. Revista Newslab, 2009; 94: 180-194.