

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RODRIGO LUIZ BARBOSA

ANEMIA FALCIFORME: UMA ABORDAGEM PARA O ENSINO DE GENÉTICA

CRUZEIRO DO OESTE

2015

RODRIGO LUIZ BARBOSA

ANEMIA FALCIFORME: UMA ABORDAGEM PARA O ENSINO DE GENÉTICA

Monografia apresentada como requisito parcial à conclusão do Curso de Especialização em Genética para Professores do Ensino Médio, na modalidade de Ensino a Distância, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof^a.Dr^a. Vanessa Kava-
Cordeiro

CRUZEIRO DO OESTE

2015

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar sempre presente em minha vida, por me dar forças para me manter em pé e me ensinar a ter fé na vida.

Agradeço aos meus pais Benedito Ap. de Campos Barbosa e Maria J. Dosso Barbosa, por terem me dado o dom da vida e oportunidade de crescer.

Agradeço a minha namorada Ingrid Gryczak Moreira pelos momentos de paciência, amor e compreensão durante todo o tempo de desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

A anemia falciforme é a consequência de uma mutação (GAG→GTG) no códon do gene da globina β , levando a uma permutação de ácido glutâmico por valina na sexta posição da cadeia polipeptídica. Essa alteração leva a homozigose da Hb S. Indivíduos portadores da hemoglobina S são resistentes à infecção pela malária. Pessoas com hemoglobina AS, são portadores apenas do traço falciforme. A anemia falciforme possui bases importantes para o conhecimento da genética clássica, e o seu uso através de jogo de cartas em sala de aula, pode transmitir vários conceitos de genética básica.

Palavras-chave: Anemia Falciforme; Hemoglobina S; Mutação; Jogo de Cartas;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Hemácias Normais.....	11
Figura 2 – Hemácia Falciforme (esquerda).....	12
Figura 3 – Incidência de Portadores da Hemoglobina S.....	13
Quadro 1 – Sinais de Alerta da Doença.....	14

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1 JUSTIFICATIVA.....	8
1.2 OBJETIVOS.....	9
1.2.1 Objetivo Geral.....	9
1.2.2 Objetivos Específicos.....	9
1.3 METODOLOGIA.....	10
2. ANEMIA FALCIFORME.....	10
2.1 Sinais e Sintomas da Anemia Falciforme.....	13
2.2 Diagnóstico da Anemia Falciforme.....	15
2.3 Tratamentos e Cuidados.....	16
3. JOGO DE CARTAS.....	17
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19
REFERÊNCIAS.....	19

1 INTRODUÇÃO

Durante os últimos séculos acompanham-se grandes avanços na genética. As publicações de Mendel criaram um novo marco em tal desenvolvimento, e com os esforços de diversos cientistas grandes conhecimentos sobre as características da molécula de DNA e os mecanismos de transmissão das informações genéticas contidas nesta molécula foram obtidos.

Acreditamos que a escola representa importante papel na formação e desenvolvimento científico da população brasileira e é chave na formação humana, formando cidadãos conscientes e preparados para atuarem de forma ativa em sociedade. Estes cidadãos conscientes buscarão minimizar o impacto de alguns problemas genéticos que os acompanham no seu dia a dia.

Neste contexto, buscar subsídios que possam servir para tornar a genética mais interessante e apoiar o professor em sala de aula vem justamente para tentar minimizar o impacto que esses problemas causam nos indivíduos afetados.

Propomos com isso um estudo centrado na anemia falciforme, uma doença hereditária (passa dos pais para os filhos) caracterizada pela alteração nos glóbulos vermelhos do sangue, e que atinge no Brasil significativa parcela da população negra, podendo, no entanto atingir pessoas de raça branca ou parda.

Portanto, por ser uma doença hereditária podemos perceber que a Anemia Falciforme possui bases importantes para o conhecimento da Genética Clássica e pode ser utilizada como conteúdo para abordar a Genética Básica em sala de aula.

1.1 JUSTIFICATIVA

Certamente todo o conhecimento adquirido deve ser transmitido e utilizado em benefício da sociedade. A realidade em que nos vivemos mostra que há uma série de dificuldades no processo de alfabetização científica da população brasileira.

O ensino de biologia passa por grandes deficiências, como a má formação docente, falta de laboratórios nas escolas, má qualidade dos materiais didáticos, etc.

Essas deficiências acabam por diminuir a qualidade no ensino de biologia, causando um declínio na formação científica da população brasileira.

Segundo Siqueira et al. (2007, pág. 44) anemia falciforme (AF) é um distúrbio genético de caráter autossômico recessivo, em geral resultante da herança de um gene anormal do pai e um da mãe. Devido a seu caráter hereditário essa doença pode ser utilizada como base para o ensino da genética básica e seus mecanismos de transmissão.

Neste contexto, buscamos dar um embasamento didático no ensino de genética, abordando um tema recorrente entre nossa população, devido à grande imigração de povos africanos para nosso país e a decorrente miscigenação de culturas. A Anemia Falciforme atinge significativa parcela da população, de acordo com Cançado & Jesus (2007) cerca de 3.500 indivíduos nascem com a Anemia Falciforme e outros de 200.000 com Traço Falciforme a cada ano. Por isso, devem-se conhecer as causas biológicas da doença e a sua fisiopatologia.

1.2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivo apresentar uma ferramenta didática para o ensino dos mecanismos associados à anemia falciforme a alunos do ensino médio, bem como fornecer aos professores bases teóricas acerca da fisiopatologia da doença.

1.2.1 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos do trabalho são:

- a) Conhecer a história e a Anemia Falciforme;
- b) Apresentar a estrutura das hemácias de portadores de anemia falciforme;
- c) Relacionar as principais características: sintomas, diagnóstico e exame, tratamento e cuidados;
- d) Propor um jogo de cartas para a explicação de conhecimentos básicos de genética;

1.3 METODOLOGIA

No trabalho foi realizado uma análise de conteúdo e pesquisa bibliográfica de artigos científicos pesquisados na base de dados do Google Acadêmico, Scielo e Lilacs e sites eletrônicos que abordam o tema em questão. Utilizaram-se, palavras chaves como: anemia falciforme; incidência da anemia falciforme; malária; triagem neonatal; hemoglobinopatias e hemoglobina S.

2. ANEMIA FALCIFORME

Há muitos anos o continente Africano vinha sendo assolado pela Malária uma doença infecciosa, transmitida pelo mosquito fêmea *Anopheles*. Essa doença surgiu através da infecção do mosquito pelos protozoários do gênero *Plasmodium*. O protozoário é transmitido aos seres humanos através do sangue pela picada do mosquito.

Quando infectado o corpo humano, a infecção vai até o fígado, se multiplicando e entrando nas hemoglobinas. Dentro das hemoglobinas os parasitas se multiplicam rapidamente até se romper, liberando ainda mais parasitas para a corrente sanguínea. Encontramos quatro espécies do parasita da malária: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*. Sendo, no entanto, que a maior incidência de mortes e quadros clínicos graves se da pelo *Plasmodium falciparum* (Médicos Sem Fronteiras, 2015).

A incidência dessa doença no continente africano durante séculos, e o alto grau de mortalidade na população dos países localizados principalmente na África Subsaariana, fez com que os indivíduos que já possuíam a mutação na hemoglobina fossem favorecidos neste ambiente por conta da presença da malária. Essa mutação ocasionou alterações na hemoglobina A desses grupos populacionais, surgindo então a hemoglobina S. A Hemoglobina S (Hb S) é uma variante de hemoglobina associada a uma mutação no gene β -globínico, que codifica as cadeias β da Hemoglobina (Gulbis& Martinez, 2008).

Os glóbulos vermelhos (fig.1) são células arredondas e elásticas com fácil passagem por todos os vasos do sistema circulatório. A hemoglobina encontra-se dentro dessas células dando a cor vermelha ao sangue e transportando oxigênio aos

tecidos e órgãos, facilidade essa devido a sua forma arredondada e elástica. Também chamados eritrócitos, ou hemácias, esses glóbulos são células privadas de núcleo. O seres humanos possuem um volume médio de glóbulos vermelhos, na faixa de 4,5 a 5 milhões nos homens, e de 4 a 4,5 milhões nas mulheres, por mm³ (Oportalsaúde.com, 2008, pág. 7).

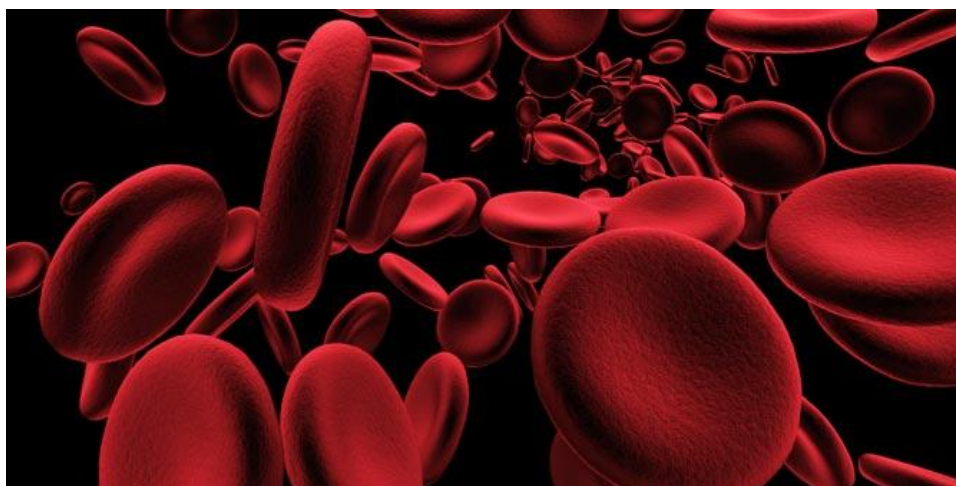


Figura 1 – Hemácias Normais

Fonte: Sandes &Rizzatti, 2011.

Os seres humanos recebem os genes dos pais geralmente contendo a hemoglobina A. Dessa forma esses indivíduos recebem genes maternos e paternos denominados homozigotos AA.

Com a mutação genética ocorrida, começou-se a produzir hemoglobinas S (fig. 2), em heterozigose com a hemoglobina A, possuindo uma probabilidade maior de vida os indivíduos afetados pela malária que possuíssem tal alelo. Aqueles com o alelo da anemia falciforme são resistentes à malária, porque o parasita que causa essa doença é morto dentro das células sanguíneas em formato de foice. Portanto, indivíduos homozigotos normais (AA) são mais afetados que os indivíduos heterozigotos para traços falcêmicos (AS) ou os homozigotos para anemia falciforme (SS) pelos efeitos da malária (Torres & Domingos, 2005, pág.56).

Nos portadores dessa hemoglobina quando diminuída a oxigenação no corpo, faz com que esses glóbulos vermelhos fiquem na forma de meia lua ou foice, perdendo a flexibilidade e mobilidade e ficando mais rígidos, dificultando dessa forma a passagem dos glóbulos pelos vasos sanguíneos, impedindo a circulação do

sangue e a oxigenação de órgãos e tecidos, resultando em sua própria destruição (Nuzzo & Fonseca, 2004, pág. 347).

Indivíduos heterozigos Hb AS, portadores do traço falciforme não apresentam nenhuma anormalidade e sua expectativa de vida se assemelha ao da população em geral, sendo que a concentração de Hb A é maior do que a de Hb S. Portanto, a presença dessa hemoglobina tem condição comum e clinicamente normal (Murrao & Ferraz, 2007).



Figura 2 – Hemácia Falciforme (esquerda)

Fonte: Silvia Regina Graziani, 2013.

O portador de traço falcêmico não é doente, sendo, portanto, assintomático e só é descoberto quando é realizado um estudo familiar.

Com isso, se um indivíduo receber do pai um alelo com a hemoglobina S e, da mãe outro alelo com a mesma característica, terá uma probabilidade de 100 % que nascerá um filho com um par de genes com a mutação (SS), desenvolvendo então a anemia falciforme (fig. 3).

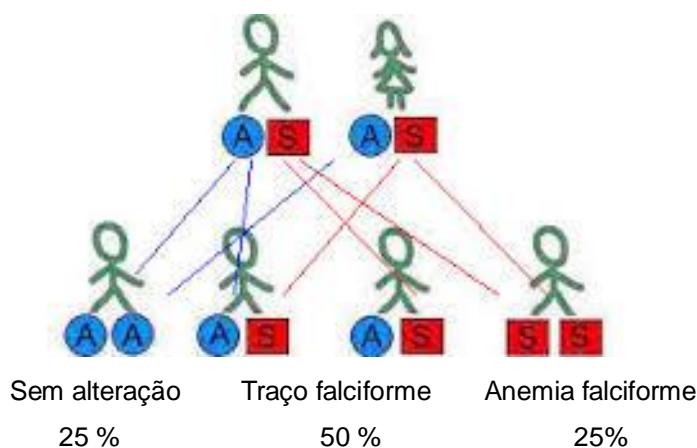


Figura 3 – Incidência de Portadores da Hemoglobina S

Fonte: http://www.felipex.com.br/nossa_solidar12.htm

A anemia falciforme é a consequência de uma mutação (GAG→GTG) no códon do gene da globina β , levando a uma permutação de ácido glutâmico por valina na sexta posição da cadeia polipeptídica. Essa alteração leva a homozigose da Hb S (Silva & Gonçalves, 2009).

Essa simples substituição de um único aminoácido na formação da cadeia beta globinica proporciona o surgimento de uma estrutura hemoglobínica nova, conhecida como hemoglobina S. Essa hemoglobina mutante tem propriedades físico-químicas diferentes da normal. Partindo daí uma série de alterações na estrutura da hemácia, resultando na deformação e enrijecimento da sua membrana, ocasionando a vasclusão, sendo essa alteração a responsável pela sequência de alterações estruturais e funcionais nos órgãos e sistemas do indivíduo portador da doença (Neto & Pitombeira, 2002, pág. 54).

2.1 SINAIS E SINTOMAS DA ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme manifesta-se de formas variadas nos indivíduos portadores, indo desde sintomas leves a sinais clínicos graves. Geralmente manifesta-se na segunda metade do ano de vida da criança.

Segundo Bandeira et al. (2007, p. 182):

A triagem neonatal universal de hemoglobinopatias com foco principal na detecção da síndrome falciforme é essencial ao diagnóstico precoce e à

instituição de medidas preventivas e promotoras de saúde. A presença de HbS em uma criança constitui-se em um marcador para um grupo de risco genético.

A detecção precoce de portadores de anemia falciforme poderá resultar em um aconselhamento e orientação aos pais ou portadores, facilitando assim seu diagnóstico. O aconselhamento tem como objetivo proporcionar aos indivíduos ou famílias a consciente e equilibrada tomada de decisões quanto à procriação. Esse objetivo assistencial que poderá ter ou não consequências preventivas ou eugênicas. Por isso, os indivíduos que apresentam risco de gerar filhos com doença falciforme têm o direito de saber a respeito dos aspectos hereditários e demais conotações clínicas dessas doenças (Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes, 2002, pág. 36).

O quadro abaixo resume os sinais de alerta da doença, ou seja, aqueles que indicam que você deve levar o seu bebê à emergência.

Quadro 1 – Sinais de Alerta da Doença

Sinais e Sintomas	O que corresponde
Irritação Choro Contínuo Falta de Apetite	Dor: É um dos sintomas mais frequentes da doença falciforme causado pela obstrução de pequenos vasos pelos glóbulos vermelhos em foice. A dor pode se localizar nos ossos ou nas articulações, no tórax, no abdome, podendo atingir qualquer local do corpo. Essas crises têm duração variável e podem ocorrer várias vezes ao ano. Geralmente são associadas ao tempo frio, infecções ou a desidratação.
Cansaço Desânimo Sono excessivo	Anemia: A hemácia do paciente falcêmico é produzida normalmente, no entanto, como é alterada ela é destruída rapidamente o que leva ao aparecimento de anemia. Esta anemia não é corrigida com vitaminas e faz parte da doença, que vai acompanhar o bebê por toda a vida.
Olhos amarelados Urina escura	Icterícia: quando o glóbulo vermelho que grudou na parede dos vasos se rompe, aparece um pigmento amarelo no sangue que se chama Bilirrubina. A urina se torna cor de coca-cola e o branco dos olhos torna-se amarelo. É um sinal muito frequente da doença. O quadro não é contagioso e não deve ser confundido com Hepatite.
Barriga Inchada	Baço aumentado: algumas vezes pode ocorrer o que chamamos de “Sequestro Esplênico”, que corresponde a uma complicação da doença, causada por obstrução dos vasos do baço (um órgão que se localiza na parte superior da barriga a esquerda). Leva à dor nessa região e barriga

	inchada. Essas complicações constituem uma emergência, podendo levar à anemia grave com necessidade de transfusão de sangue. A criança deve ser levada para o hospital
Febre acima de 38 ° Tosse Diarreia	Infecção: em crianças de até 5 anos, a infecção, que geralmente se apresenta como gripe, resfriado ou febre, corresponde a um fator que pode provocar dores, além de agravar a anemia. É a principal causa de morte do bebê, por isso, o bebê com anemia falciforme deve fazer uso de antibiótico com o objetivo de prevenir os episódios infecciosos. A partir dos primeiros meses de idade, até 5 anos. Além de também receber vacinas especiais para prevenir algumas infecções.
Inchaço e vermelhidão de pés e mãos	Síndrome “Mão-Pé”: nas crianças pequenas as crises de dor podem ocorrer nas mãos e nos pés causando inchaço, dor e vermelhidão no local. Essa é uma situação que necessita de atenção médica imediata. Desse modo é importante que seja logo reconhecida e encaminhada a emergência do hospital.

Fonte: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/bebe.pdf>

2.2 DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FALCIFORME

Quanto mais cedo o diagnóstico da doença, medidas mais eficazes poderão ser tomadas. Por isso, os bebês são submetidos a uma bateria de exames logo ao nascer, com o intuito de identificar quaisquer anormalidades e prevenir uma série de doenças. No diagnóstico dessa doença encontramos o teste do pezinho.

Segundo o Manual de Normas Técnicas e Rotinas do Teste de Triagem Neonatal – HCRP (2011, pág. 8).

O “Teste do Pezinho” deve ser colhido em todo recém-nascido (RN) com 3 a 5 dias de vida, de preferência no 3º dia. Apesar de ele poder ser realizado mais tardiamente, é de extrema importância a divulgação para o público o período ideal de coleta do exame, evitando assim que muitas crianças percam o período de diagnóstico e tratamento precoces e não se beneficiem da prevenção de sequelas, principalmente neurológicas, que é o objetivo do teste. Este tempo é ainda mais importante no caso de crianças que tiveram sua primeira coleta devolvida como mal colhida.

Essa detecção realizada através de exame de eletroforese de hemoglobina proporciona a detecção precoce de hemoglobinopatias, como a anemia falciforme.

A inclusão deste teste como política de saúde pública no Brasil, proporcionou um grande salto no diagnóstico e qualidade de vida dos portadores da doença.

De acordo com Cançado e Jesus (2007, pág. 204), o primeiro passo rumo à construção de tal programa foi dado com institucionalização da Triagem Neonatal no Sistema Único de Saúde do Brasil, por meio da Portaria do Ministério da Saúde de 15 de janeiro de 1992, com testes para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito (Fase 1). Em 2001, mediante a Portaria no 822/01 do Ministério da Saúde, foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), incluindo a triagem para as hemoglobinopatias (Fase 2).

2.3. TRATAMENTOS E CUIDADOS

A visão geral da anemia falciforme assumiu no mundo todo caráter de doença de saúde pública e para tanto dever ser encarada como tal.

O diagnóstico e tratamento precoces certamente aumentam a sobrevivência e melhoram a qualidade de vida das pessoas com doença falciforme que, no entanto, precisam de acompanhamentos em centros de referência especializados capazes de oferecer atendimento global, multidisciplinar e multiprofissional.

Para Braga (2007, pág. 233):

A rotina de manutenção da saúde do paciente com doença falciforme deve ser iniciada já nos dois primeiros meses de vida. A educação dos pais ou responsáveis sobre a doença é de extrema importância; desde a primeira consulta devem ser orientados quanto à importância de manter hidratação e nutrição adequadas e de conhecer os níveis de hemoglobina e sinais de palidez. Os familiares devem ser alertados sobre a importância da prevenção das infecções, através das vacinações e do uso da penicilina profilática e encorajados a reconhecer as intercorrências da doença. O aconselhamento genético poderá ser oferecido caso os pais assim o desejarem.

Atualmente é ministrado hidroxiuréia, este tratamento medicamentoso tem como função aumentar a quantidade de hemoglobina fetal, aumentando a qualidade de vida, esta droga tem se mostrado eficaz nos eventos de falcização e vasclusão, indicando ser eficaz nas complicações clínicas destes processos. A ainda a

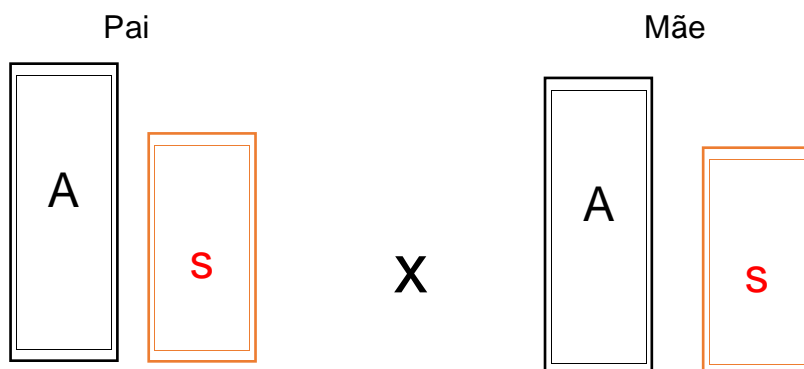
possibilidade de transplante de medula óssea como tratamento curativo, no entanto só é indicado a pessoas com mais de 16 anos, sendo necessário doador compatível, mas devido ao grau elevado de complicações e mortalidade é considerado um procedimento de alto risco para o paciente (Silva & Shimauti, 2006. Pág. 144-145).

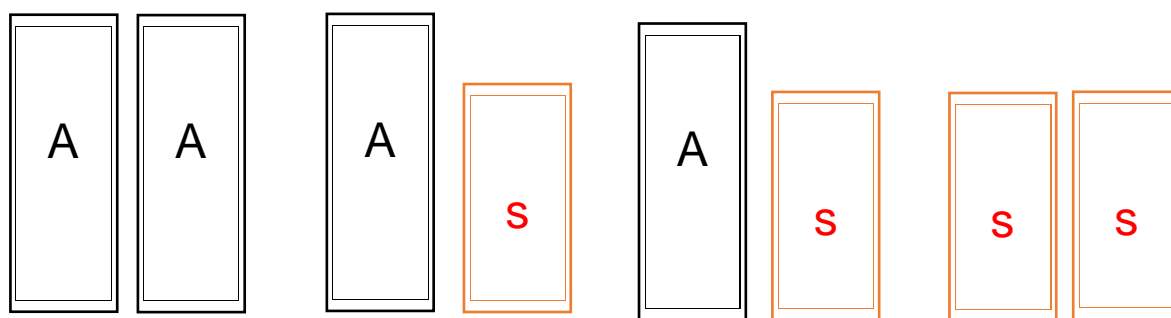
3 JOGO DE CARTAS

O jogo de cartas pode ser trabalhado em sala de aula para apresentar os conceitos básicos de genética, como a 1ª Lei de Mendel, conceitos básicos de homozigose, dominância, recessividade, genótipo, fenótipo, herança, cruzamentos e herodogramas. Assim, o conhecimento por parte dos alunos acerca da doença falciforme torna-se mais fácil e didática.

O jogo consiste em cartas marcadas com as letras A e S. As cartas com a letra A, maiúscula indicam dominância e normalidade (cor preta). As cartas com as letras S são menores indicando recessividade e possuem a cor vermelha para indicar anormalidade.

Explica-se aos alunos que cada genitor possui dois fatores (pai AS e mãe AS), sendo transmitidos ao acaso um dos seus fatores a criança. Dessa forma pode-se chegar a combinações possíveis (AA, As, As, ss), assim conceitos de difícil explicação poderão ser trabalhados em sala de aula. Outras situações hipotéticas podem ser trabalhadas, mostrando que poderão ter filhos os casais AS x AA; AS x SS; AA x SS; SS x SS, etc.





O termo fenótipo e genótipo foram criados pelo pesquisador dinamarquês Wilhelm L. Johannsen. Para ele o fenótipo é todas as características apresentadas por um indivíduo, distinguíveis por inspeção direta da aparência ou por descrição dos métodos de medição. Sendo, portanto, genótipo todos os genes somados em um gameta ou em um zigoto (Justina et al., 2010, pág. 64).

Os genótipos e fenótipos dos humanos portadores da anemia falciforme possuem as seguintes formas das hemácias:

- AA – indivíduo normal;
- AS – indivíduo normal com traço para anemia falciforme;
- SS – indivíduo com anemia falciforme;

No cruzamento acima, utilizou-se um par de genes em heterozigose para ambos os pais, possuindo cada par um alelo dominante e um recessivo. Após o cruzamento, podemos analisar os três genótipos encontrados (AA, As, ss) sob diversos pontos de vista, resultando diferentes relações de dominância de acordo com a análise que é feita.

Podemos encontrar do ponto de vista fenotípico, a gravidade da anemia (Hb ss), com relação de dominância intermediária. A resistência a malária nos indivíduos heterozigotos (Hb As), com relação de sobredominância. E os tipos de globinas β (Hb A e Hb S), com codominância.

Encontramos ainda uma proporção genotípica de 1:2:1 (1 homozigoto dominante normal; 2 heterozigotos para o traço falciforme; 1 homozigoto recessivo para a anemia falciforme), e proporção fenotípica de 3:1 (3 indivíduos com alelo para a anemia falciforme; e 1 indivíduo com alelos normais).

Portanto, quando um descendente possuir o fenótipo condicionado pelo alelo recessivo, conclui-se que ele é um homozigoto, apresentando a anemia falciforme.

Já um descendente com o fenótipo condicionado pelo alelo dominante poderá ser homocigoto ou heterocigoto, apresentando o indivíduo normal e o portador do traço falciforme, respectivamente.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante conhecermos a anemia falciforme, que dentre as doenças genéticas assume uma grande importância epidemiológica no Brasil. Podemos perceber que umas das características dessa doença é sua variabilidade clínica, onde podemos encontrar portadores com um quadro de grande gravidade e suscetíveis a complicações e frequentes internações, e outros que apresentam uma evolução mais benigna. O fator sócio econômico pode contribuir com essas variações clínicas, devido à qualidade na alimentação e prevenção de doenças, quanto ao acesso aos meios mais especializados no tratamento da doença. Portanto, o conhecimento precoce por parte da população educacional acerca da doença, trará uma disseminação de conhecimentos, já que o objetivo de propor uma nova abordagem para o ensino de genética, através de um importante conteúdo para a sociedade e que fará os alunos compreenderem não apenas como a doença funciona, mas, as bases da Genética.

REFERÊNCIAS

ANEMIA FALCIFORME. **Incidência de Portadores da Hemoglobina S**. Disponível em: http://www.felipex.com.br/nossa_solidar12.htm. Acesso em: 13/06/2015.

BANDEIRA, F. M. G. C.; BEZERRA, M. A. C.; SANTOS, M. N. N.; GOMES, Y. M. ARAUJO, A. S.; ABATH, F. G. C. **Importância dos programas de triagem para o gene da hemoglobina S**. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(2):179-184.

BRAGA, J.A.P. **Medidas Gerais no Tratamento das Doenças Falciformes**. Rev. bras. hematol. hemoter. Vol. 29, nº 3: 233-238. São José do Rio Preto. July/Sept. 2007.

CANÇADO, R.D. JESUS, J. A. **A Doença Falciforme no Brasil**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.29, nº.3: 203-206. São José do Rio Preto. July/Sept. 2007.

DOENÇA FALCIFORME. **Guia Sobre Doenças Falciformes Manual do Paciente**. Ministério da Saúde. ANVISA. p. 7. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/bebe.pdf>. Acesso em: 13/06/2015.

GRAZIANI, S. R. **A anemia pode ser um alerta por trás de doenças graves**. Artigo 10. Hoje São Paulo, 2013. Disponível em: <http://hojesaopaulo.com.br/noticia/artigo-10-a-anemia-pode-ser-um-alerta-por-tras-de-doencas-graves/3307>. Acesso em: 13/06/2015

GULBIS, B.; MARTINEZ, P.A. **Hemoglobina S**. Enerca, 2008. Disponível em: http://www.enerca.org/media/upload/pdf/hemoglobina_s_DOCUMENTS1_141.pdf. Acesso em: 24/06/2015.

JUSTINA, L. A. D.; CALUZI, J. J.; MEGLHIORATTI, F. A.; CALDEIRA, A. M. A. **A herança genotípica proposta por Wilhelm Ludwig Johannsen**. Filosofia e História da Biologia, v. 5, n. 1, p. 55-71, 2010.

Laboratorio de Quimica do Estado Sólido. **Fabricação de Sangue sob Medida**. Futura Sciences, 03 de abril, 2009 (Tradução - MIA). Disponível em: http://lqes.iqm.unicamp.br/canal_cientifico/pontos_vista/pontos_vista_divulgacao94-1.html. Acesso em: 17/05/2015.

LIMA, M. A.C.S.; **Anemia Facilforme**. Equipe Mundo Educação. Disponível em: <http://www.mundoeducacao.com/doencas/>. Acesso em: 17/05/2015.

MANUAL DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DOENÇAS FALCIFORMES. ANVISA. Brasília. 2001. 142 p.

MANUAL DE NORMAS TÉCNICAS E ROTINAS DO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL. Laboratório de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Pág. 8, 2011. Disponível em: <http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/upload%5CMANUAL%20DE%20INSTRU%C3%87%C3%95ES%20DO%20TESTE%20DO%20PEZINHO%202011.pdf>. Acesso em: 18/05/2015.

Médicos Sem Fronteiras. **Málaria.** 2015. Disponível em: <http://www.msf.org.br/o-que-fazemos/atividades-medicas/malaria>. Acesso em: 17/05/2015.

MURRAO, M.; FERRAZ, M.H.C. **Traço Falciforme – heterozigose para hemoglobina S.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.29 nº.3. São José do Rio Preto July/Sept. 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.

OPORTALSAÚDE. **O Nosso Corpo –Volume III - O sangue.** Novembro de 2008. Disponível em: http://www.oportalsaude.com/xfiles/onossocorpo/o_nosso_corpo_1108.pdf. Acesso em: 24/6/2015.

SANDES, A. F.; RIZZATTI, E. G. **Novo método para o diagnóstico da HPN: Mais sensível, mais específico e clinicamente muito mais relevante.** Educação Médica, 2011. Disponível em: <http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/artigos/Pages/novo-metodo-para-o-diagnostico-da-hpn-mais-sensivel,-mais-especifico-e-clinicamente-muito-mais-relevante.aspx>. Acesso em: 13/06/2015.

SILVA, L. B.; GONÇALVES, R.P. **Características fenotípicas dos pacientes com anemia falciforme de acordo com os haplótipos do gene da β S-globina em Fortaleza, Ceará.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2009.

SILVA, M.C.; SHIMAUTI, E.L.T. **Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme.** Rev. bras. hematol. hemoter. 2006. v.28:144-148.

TORRES, F.R.; DOMINGOS, C.R. **Hemoglobinas humanas – hipótese malária ou efeito materno?** Rev. bras. hematol. hemoter. 2005.27(1):53-60.