

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**JANETE DA SILVA SOUZA RAUBER**

**ANEMIA FALCIFORME:**

**A Doença Hereditária de Maior Prevalência no Brasil**

**FOZ DO IGUAÇU**

**2014**

**JANETE DA SILVA SOUZA RAUBER**

**ANEMIA FALCIFORME:  
A Doença Hereditária de Maior Prevalência no Brasil**

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.

Orientador: Prof. Dr. Patrícia R. Dalzoto

**FOZ DO IGUAÇU**

**2014**

Dedico a Deus e aos meus filhos com carinho e gratidão.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela vida e por todas as oportunidades que ela tem me oferecido.

Aos meus familiares sou grata pelo apoio e pelo incentivo na construção de novos conhecimentos.

Agradeço aos professores do curso de Especialização em Ensino de Genética, professores da UTFPR, Campus de Foz do Iguaçu, especialmente à Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Patrícia R. Dalzoto pela orientação neste trabalho.

Aos meus amigos que dividiram comigo a esperança de viver num mundo melhor.

“Todas as flores do futuro estão na semente de hoje”.  
(Provérbio Chinês)

## RESUMO

Este estudo aborda os aspectos genéticos da anemia falciforme, tendo como justificativa para o estudo a constatação de que milhares de crianças morrem todo ano por causa dessa doença no Brasil e no mundo. Embora muitas pessoas acreditem que essa doença acomete somente afrodescendentes, já se sabe que isso não é verdade, muitas pessoas brancas com procedência da região do mediterrâneo também chegaram ao Brasil trazendo na bagagem o gene do traço falciforme. Analisando os aspectos genéticos da doença, percebe-se que se trata de uma doença autossômica recessiva, em que pais portadores do traço falciforme são predispostos a transmitir o gene mutante para seus descendentes. A anemia falciforme precisa ser diagnosticada logo após o nascimento e investigada a existência do traço falciforme nas famílias, pois sempre que existir o risco de surgir à doença é preciso estar prevenido com tratamento eficaz. O estudo foi realizado a partir da adoção de métodos de análise bibliográfica e permite que se torne o conhecimento sobre esta doença mais compreensível para as pessoas.

**Palavras-chave:** Genética. Traço falciforme. Anemia falciforme.

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 - Sintomas da Anemia Falciforme.....                           | 10 |
| Quadro 2 - Síntese da doença falciforme.....                            | 17 |
| Tabela 1- Estimativa de prevalência de doença falciforme no Brasil..... | 24 |
| Tabela 2 - Comparação do número de casos no Brasil.....                 | 26 |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1- Alteração na estrutura do glóbulo vermelho em decorrência da mutação gênica causadora da anemia falciforme ..... | 13 |
| Figura 2- Fisiopatologia da anemia falciforme .....                                                                        | 14 |
| Figura 3- Padrão de herança da AF e traço falciforme.....                                                                  | 16 |
| Figura 4- Representação da hematóse.....                                                                                   | 19 |
| Figura 5- Esquema da função das hemácias no sangue.....                                                                    | 19 |
| Figura 6- Vaso-oclusão decorrente de células falciformes .....                                                             | 20 |
| Figura 7- Indução do afoiçamento eritrocitário pela polimerização da desoxi-HbS...                                         | 21 |
| Figura 8- Frequência do gene S no Brasil .....                                                                             | 25 |



## SUMÁRIO

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....                                | 8  |
| 1.1 JUSTIFICATIVA .....                                  | 9  |
| 1.2 OBJETIVOS .....                                      | 9  |
| <b>1.2.1 Objetivo geral</b> .....                        | 9  |
| <b>1.2.2 Objetivos específicos</b> .....                 | 9  |
| 1.3 METODOLOGIA.....                                     | 10 |
| <b>2. A ANEMIA FALCIFORME</b> .....                      | 11 |
| 2.1 HISTÓRICO DAS ANEMIAS.....                           | 12 |
| 2.2 A HERANÇA FALCIFORME E SEUS ASPECTOS GENÉTICOS.....  | 14 |
| 2.3 A HEMOGLOBINA E SUAS FORMAS.....                     | 19 |
| 2.4 A RELAÇÃO ENTRE HEMOGLOBINA E ANEMIA FALCIFORME..... | 22 |
| 2.5 A ANEMIA FALCIFORME NO BRASIL E NO MUNDO.....        | 23 |
| 2.6 A ANEMIA FALCIFORME NO CONTEXTO ESCOLAR.....         | 27 |
| <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....                        | 29 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....                                 | 31 |

## 1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é a doença hereditária de maior incidência no Brasil. Entretanto, devido à pouca informação e aos serviços restritos de aconselhamento genético não recebe a devida atenção pelo sistema de saúde (SILVA, 2012) .

Anemia falciforme é caracterizada pela alteração dos glóbulos vermelhos do sangue, tornando-os parecidos com uma foice, daí o nome falciforme. Essas células têm sua membrana alterada e rompem-se mais facilmente, causando anemia. A hemoglobina, que transporta o oxigênio e dá a cor aos glóbulos vermelhos, é essencial para a saúde de todos os órgãos do corpo (ANVISA, 2001).

Apresenta herança monogênica autossômica recessiva, resultante da mutação em um único gene HbS (hemoglobina S). Para a forma comum da anemia falciforme, o indivíduo herda um gene recessivo falciforme da mãe e outro gene recessivo falciforme do pai.

Devido ao reconhecimento de sua importância no Brasil, esta revisão apresenta inicialmente o histórico da anemia falciforme, desde sua descoberta, como se desenvolve e, principalmente, os aspectos genéticos da mesma. Ainda aborda a incidência da doença no Brasil e no mundo, número de mortes, e relata os aspectos em que a anemia falciforme pode ser vantajosa. Em seguida também revisa os conceitos voltados para identificação da estrutura do DNA, a hereditariedade, a ação da hemoglobina e suas formas estabelecendo uma relação entre a hemoglobina e a anemia falciforme (BRASIL, 2007).

O indivíduo que desenvolve a anemia falciforme apresenta baixo hematócrito e células falciformes no esfregaço, “o diagnóstico é confirmado pela eletroforese da hemoglobina” (SMELTZER; BARE, 2001).

A metodologia utilizada nesta pesquisa classifica-se como qualitativa com utilização de pesquisa bibliográfica desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos. A principal vantagem da pesquisa bibliográfica reside no fato de permitir ao investigador a cobertura de uma gama de fenômenos muito mais ampla do que aquela que poderia pesquisar diretamente (GIL, 2002).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A incidência de anemia falciforme na população brasileira é motivo de preocupação pelos órgãos de saúde pública. No ano de 2001, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) realizou estudo e publicação de informações à população sobre o problema da anemia falciforme. O Ministério da Saúde (BRASIL, 2007) também lançou manual técnico para esclarecer sobre este que vem sendo um dos maiores problemas de saúde pública no país, visto não ser devidamente esclarecido à população.

Assim, a importância em obter e divulgar conhecimentos voltados para o esclarecimento e o diagnóstico da doença, se apresenta como uma necessidade de reduzir a taxa de mortalidade e outras complicações orgânicas graves. Esta anemia, se tratada de maneira preventiva, agilizando o diagnóstico e o início do tratamento pode se evitar o agravamento da doença que leve o indivíduo a óbito e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com a herança falciforme (SILVA, 2012).

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo Geral

- O presente trabalho tem como objetivo geral, a realização de uma revisão bibliográfica a respeito dos conceitos e conhecimentos já construídos abordando a anemia falciforme.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- Conceituar a anemia falciforme com base em estudos publicados na literatura;
- Conhecer a incidência da doença falciforme no Brasil e no mundo;
- Estudar as implicações da estrutura do DNA no desenvolvimento da anemia falciforme e compreender os aspectos genéticos da hereditariedade;
- Identificar a relação da hemoglobina e suas formas com o surgimento da doença.

### 1.3 METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada em março de 2014, os artigos foram pesquisados no SCIELO (Scientific Electronic Library Online) utilizando como palavras – chaves: genética e anemia falciforme.

Como critérios de inclusão foram adotados:

- Artigos na área de Saúde;
- Artigos publicados após o ano 2000;
- Artigos publicados em português;
- Artigos publicados na íntegra.

Foram excluídos os artigos que possuem características que não condizem com a temática anemia falciforme e aos estudos de genética. Foram selecionados dez (10) artigos de publicações *online* relacionados ao trato da anemia falciforme incluindo terapias, cuidados de prevenção, que tiveram os seus dados descritos por assunto.

Os artigos foram lidos para a realização da revisão integrativa bibliográfica segundo as seguintes etapas:

1. Leitura e identificação dos objetivos de cada texto;
2. Identificação dos pontos relacionados à anemia falciforme em cada artigo.
3. Leitura sistemática dos textos elaborando uma sinopse de cada um;
4. Elaboração de afirmações preservando o contexto relacionado ao assunto.
5. Síntese didática dos conteúdos apresentados.

## 2. A ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme, segundo o Ministério da Saúde (MS), é a doença monogênica mais comum no país (Brasil, 2007). Pode se manifestar de forma diferente em cada indivíduo, com predominância entre a população de afrodescendentes. Os sintomas geralmente aparecem na segunda metade do primeiro ano de vida da criança, e variam em sintomas leves, outros com presença de um ou mais sinais. O quadro 1 apresenta alguns sintomas apresentados no manual do MS:

Quadro 1 - Sintomas da anemia falciforme

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Crise de dor:</b>               | É o sintoma mais frequente da doença falciforme causado pela obstrução de pequenos vasos sanguíneos pelos glóbulos vermelhos em forma de foice. A dor é mais frequente nos ossos e nas articulações, podendo, porém atingir qualquer parte do corpo. Essas crises têm duração variável e podem ocorrer várias vezes ao ano. Geralmente são associadas ao tempo frio, infecções, período pré-menstrual, problemas emocionais, gravidez ou desidratação. |
| <b>Icterícia</b>                   | (cor amarela nos olhos e pele): é o sinal mais frequente da doença. O quadro não é contagioso e não deve ser confundido com hepatite. Quando o glóbulo vermelho se rompe, aparece um pigmento amarelo no sangue que se chama bilirrubina, fazendo com que o branco dos olhos e a pele fiquem amarelos;                                                                                                                                                 |
| <b>Síndrome mão-pé</b>             | Nas crianças pequenas as crises de dor podem ocorrer nos pequenos vasos sanguíneos das mãos e dos pés, causando inchaço, dor e vermelhidão no local;                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Infecções</b>                   | As pessoas com doença falciforme têm maior propensão a infecções e, principalmente as crianças podem ter mais pneumonias e meningites. Por isso elas devem receber vacinas especiais para prevenir estas complicações. Ao primeiro sinal de febre deve-se procurar o hospital onde é feito o acompanhamento da doença. Isto certamente fará com que a infecção seja controlada com mais facilidade;                                                    |
| <b>Úlcera (ferida) de perna</b>    | Ocorre mais frequentemente próximo aos tornozelos, a partir da adolescência. As úlceras podem levar anos para a cicatrização completa, se não forem bem cuidadas no início do seu aparecimento. Para prevenir o aparecimento das úlceras, os pacientes devem usar meias grossas e sapatos;                                                                                                                                                             |
| <b>Sequestro do sangue no baço</b> | O baço é o órgão que filtra o sangue. Em crianças com anemia falciforme, o baço pode aumentar rapidamente por sequestrar todo o sangue e isso pode levar rapidamente à morte por falta de sangue para os outros órgãos, como o cérebro e o coração. É uma complicação da doença que envolve risco de vida e exige tratamento emergencial.                                                                                                              |

Fonte: Ministério da Saúde (BRASIL, 2007). Adaptado pela autora

Em junho de 2001, o Ministério da Saúde instituiu a portaria 822/001, que inclui a anemia falciforme no programa de triagem neonatal das hemoglobinopatias e conta com o aconselhamento genético e a triagem de indivíduos heterozigotos para anemia falciforme (SANTOS, 2011).

A detecção precoce de hemoglobinopatias como a anemia falciforme, é feita através da eletroforese de hemoglobina, o “teste do pezinho”, realizado

gratuitamente antes do bebê receber alta da maternidade. O diagnóstico precoce é fundamental para as primeiras orientações. Os dados do teste indicam que, por ano, no Brasil, dentre os indivíduos nascidos vivos, 3500 crianças nascem com a doença e o traço falciforme o que caracteriza a doença falciforme como um caso de saúde pública (BRASIL, 2007).

Quando descoberta a doença, o bebê deve ter acompanhamento médico adequado baseado num programa de atenção integral. Nesse programa, os pacientes devem ser acompanhados por toda a vida por uma equipe com vários profissionais treinados no tratamento da anemia falciforme para orientar a família e o doente a descobrir rapidamente os sinais de gravidade da doença, a tratar adequadamente as crises e a praticar medidas para sua prevenção. A equipe é formada por médicos, enfermeiras, assistentes sociais, nutricionistas, psicólogos, dentistas, etc. Além disso, as crianças devem ter seu crescimento e desenvolvimento acompanhados, como normalmente é feito com todas as outras crianças que não têm a doença (BRASIL, 2007).

Diante disso, é necessário compreender como é a doença, como foi descoberta, sua importância e quais os aspectos genéticos que determinam sua ocorrência.

## 2.1 HISTÓRICO DAS ANEMIAS

As análises moleculares associadas a estudos antropológicos demonstram que a hemoglobina S decorre de uma mutação que pode ter acontecido no período Paleolítico e Mesolítico, ou seja, há cerca de 100 mil anos no centro-oeste da África, na Índia e no leste da Ásia. Não se conhece a causa da ocorrência de mutação do gene da hemoglobina normal (Hb A) para o gene da hemoglobina mutante (Hb S) que atingiu populações com diferentes características genéticas (NAOUM, 2000).

A expansão do gene modificado que resultou na Hemoglobina S aconteceu há cerca de 10 mil anos, quando teve início a miscigenação do povo que habita o Saara, uma região onde ainda não havia deserto, com uma agricultura bem desenvolvida e que supria as necessidades da população. (HOLSBACH, 2007)

Com a propagação da malária, há cerca de 5 mil anos, foi intensificado o processo migratório para a região do Rio Nilo, da Mesopotâmia, da Índia e da China.

Na África, a malária se propagou na costa oriental para a costa ocidental, local onde era maior a incidência da Hemoglobina S, o estudo sobre este fato levou pesquisadores a estabelecer uma relação de proteção da hemoglobina S frente ao desenvolvimento da malária, doença causada pelo protozoário *Plasmodium falciparum* (NAOUM, 2000). Assim, a desertificação do Saara levou muitas populações a migrarem para a região do Mediterrâneo, expandindo o gene da hemoglobina S para o sul da Itália e da Grécia chegando ao leste e sudeste da Europa.

As causas de anemias foram sendo estudadas ao longo dos anos, mas a pesquisa firmou-se no início do século XX, quando o médico americano James Herrick, em 1910, observou células em formato de foice no sangue de um rapaz negro estudante de medicina em Chicago, pois ele apresentava anemia severa.

Emmel, em suas experiências, comprovou que as hemácias tomavam a forma de foice quando o sangue dos pacientes permanecia em temperatura ambiente por vários dias, demonstrando que a transformação ocorria em resposta à queda da tensão do oxigênio, porém isso só foi descrito em 1927 pelos pesquisadores Hahn e Gillespie. No entanto, desde 1923 já se tinha conhecimento que se tratava de um fenômeno genético, pois o traço autossômico era causador do afoiçamento. Há alguns anos depois os cientistas Neel e Beer esclareceram que a anemia falciforme era decorrente da homozigose, pois os indivíduos que possuíam heterozigose, não desenvolviam a anemia (PERIN,2000).

Segundo Benfato *et al.*, (2007) ainda em meados do século, por volta de 1949, o pesquisador Pauling e seus colaboradores descobriram que a hemoglobina dos portadores de anemia falciforme migrava lentamente na eletroforese, o que não se verifica aos pais dos indivíduos que apresentavam hemoglobina normal e anormal.

Perin (2000) explica que aos poucos outras hemoglobinas foram sendo descobertas como anormais ao serem submetidas à eletroforese. Somente em 1957 Ingram comprovou e esclareceu a natureza bioquímica do defeito da hemoglobina, ao substituir o ácido glutâmico por valina no sexto aminoácido da globina beta. Isso comprovou que a substituição de um aminoácido em uma cadeia polipeptídica pode alterar a função do produto gênico, produzindo efeitos clínicos.

Segundo Friedman e Trager (1981) *apud* Perin (2000), ao estudar a bioquímica da malária, os pesquisadores perceberam que a alta frequência de alelos

normais e falciformes em determinadas populações conduziu ao conceito de polimorfismo genético – a frequência estável do gene falciforme em regiões geográficas com malária *falciparum* hiperendêmica, resulta da exclusão gênica balanceada em consequência da morte precoce dos homozigotos e da seleção gênica decorrente da proteção dos heterozigotos contra a morte por malária.

O mecanismo da vantagem heterozigótica não foi totalmente esclarecido, porém sabe-se que uma célula infectada por *Plasmodium falciparum*, mas não por outra espécie, desenvolve saliências em sua superfície que provocam sua aderência ao endotélio de pequenos vasos sanguíneos. Nesta situação há menor quantidade de oxigênio, o que favorece o fenômeno do afoijamento. Como resultado disto haverá perfuração das membranas do parasita e depleção de potássio celular impedindo a multiplicação dos parasitas. Além disso, a mutação variante da cadeia globulínica C associada a S atuam impedindo a nutrição eficiente e a sobrevivência do parasita. (NASCIMENTO *et al.*, 2008)

## 2.2 A HERANÇA FALCIFORME E SEUS ASPECTOS GENÉTICOS

As pesquisas realizadas por de análise endonucleases de restrição levaram à constatação de que a mutação do gene falciforme surgiu espontaneamente em diferentes lugares da África, especialmente na região de Camarões, Senegal, Benin, Banto e Arábia Asiática.

Em alguns locais ocorre maior concentração de Hemoglobina falciforme, isso leva países como Senegal e Arábia-Asiática a apresentarem variantes que levam a sofrer menos com a doença. Segundo Manfredini (2007) isto se justifica porque em pacientes homozigotos que fazem uso da hidroxiuréia eleva-se a concentração de hemoglobina falciforme em relação os indivíduos que não fazem terapia medicamentosa. A hidrêia, como ela é mais conhecida, é uma droga citotóxica, que aumenta a síntese de hemoglobina fetal em pacientes falciformes. Esse medicamento atua inibindo a ribonucleotídeo-reductase, que reduz os ribonucleosídeos-difosfatados em desoxiribonucleotídeos necessários para a síntese de DNA. Supostamente, forma um complexo com o ferro não-heme, necessário para a atividade enzimática. É, portanto, um agente específico da fase S na divisão celular.



Para Holsback *et al.* (2010), indivíduos heterozigóticos para hemoglobina S apresentam menores problemas de polimerização, porque o alelo normal é capaz de produzir mais de 50% da hemoglobina. Em portadores homocigotos para hemoglobina S, ocorre a presença de polímeros de cadeia longa que distorcem a forma das células vermelhas do sangue de forma irregular e cheio de espinhos, tornando-se frágeis e suscetíveis à quebra dentro de vasos capilares.

A figura 1 demonstra a mutação que resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina e a forma tomada pelo glóbulo vermelho do sangue.

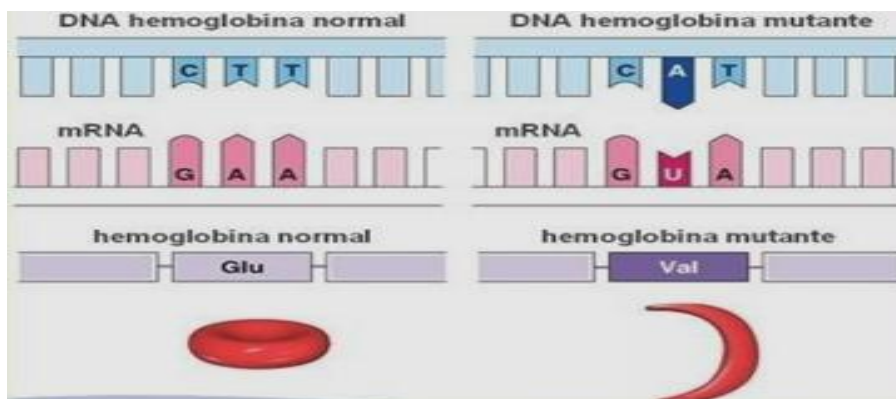


Figura 1 – Mutação com alteração da hemácia  
Fonte: <http://www.es-odivelas.pt/>

A figura 2 apresenta os aspectos fisiopatológicos da doença falciforme, situando, especialmente a ocorrência mais invasiva da doença representada pelo vaso oclusão consequência da mutação na cadeia beta globina, demonstrando a polimerização diferenciada no momento da oxigenação, desoxigenação da célula e a hemólise da célula sanguínea.

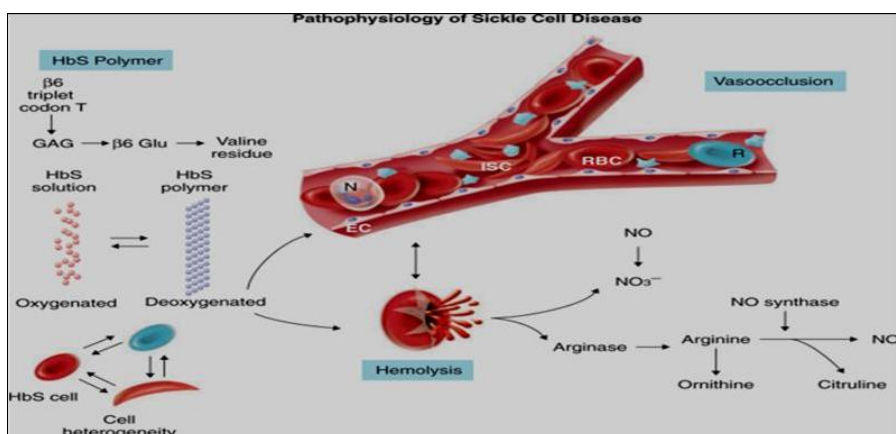


Figura 2: Fisiopatologia da anemia falciforme  
Fonte: [saúde.ig.com.br](http://saúde.ig.com.br)

A mutação responsável pela anemia falciforme é caracterizada pela substituição de um único nucleotídeo do 6º aminoácido da cadeia- $\beta$  da proteína Hemoglobina (HbA). Assim a forma alterada é denominada hemoglobina S. Indivíduos que herdam o traço do gene da hemoglobina alterada (HbS) são heterozigotos para a forma assintomática da doença, indivíduos acometidos da anemia falciforme (HbSS) são homozigotos.

Para Galiza Neto *et al.* (2003) a desordem genética é devida à mutação pontual em um único nucleotídeo que altera a conformação terciária e quaternária da cadeia  $\beta$  da hemoglobina que reduz a função da proteína e a sobrevivência da célula.

Os genes das cadeias betas globinas localizam-se no braço curto do cromossomo 11. Um indivíduo que recebe o alelo mutante de ambos os pais, desenvolve a doença. Indivíduo que recebe apenas um alelo mutante e um selvagem permanece saudável, embora seja portador do gene.

Uma vez que a herança deste gene é recessiva, os portadores podem produzir alguns glóbulos vermelhos falciformes, não o suficiente para causar sintomas, mas para conferir resistência à malária. Para Manfredini *et al.* (2007), o parasita da malária tem um complexo ciclo de vida e passa parte deste em células vermelhas do sangue.

Num portador de doença falciforme em que haja a presença destes parasitas, as hemácias com hemoglobina defeituosa se rompem prematuramente, o que torna o plasmódio incapaz de se reproduzir. Nas zonas onde a malária é um problema, as chances de sobrevivência realmente aumentam se os portadores carregam o traço falciforme.

Manfredini (2007) descreve de maneira clara o fenômeno falciforme, procurando esclarecer sua ocorrência e as principais implicações da doença, busca também apresentar as consequências e as patologias que são recorrentes aos portadores de anemia falciforme. A relação entre o surgimento da doença e a mutação no cromossomo 11 esclarece essa frequência e propagação do traço falciforme na população miscigenada do Brasil.

Para Galiza Neto *et al.* (2003) a desordem genética é devida à mutação de um único nucleotídeo do gene da beta-globina, que altera conformação terciária e quaternária, apresentando características físico-químicas diferente da hemoglobina

normal.

A “doença” anemia falciforme manifesta-se fenotipicamente somente em indivíduos homocigotos com uma mutação específica, chamada de HbS, que leva, após a tradução do RNAm, à produção de cadeias beta de hemoglobina alteradas. Os heterocigotos são assintomáticos, portanto, seu fenótipo é aparentemente indistinguível dos homocigotos normais. No entanto, pode-se dizer que a “doença” anemia falciforme é determinada por um alelo recessivo.

A figura 3 representa o padrão da herança falciforme, demonstrando o processo de transmissão da herança genética para a forma homocigose da doença, para que isso aconteça é necessário que o pai e a mãe tenham e transmitam o gene do traço falciforme. Havendo 25% de chance dos filhos desenvolverem a doença e 50% de serem apenas portadores da hemoglobina HbS.

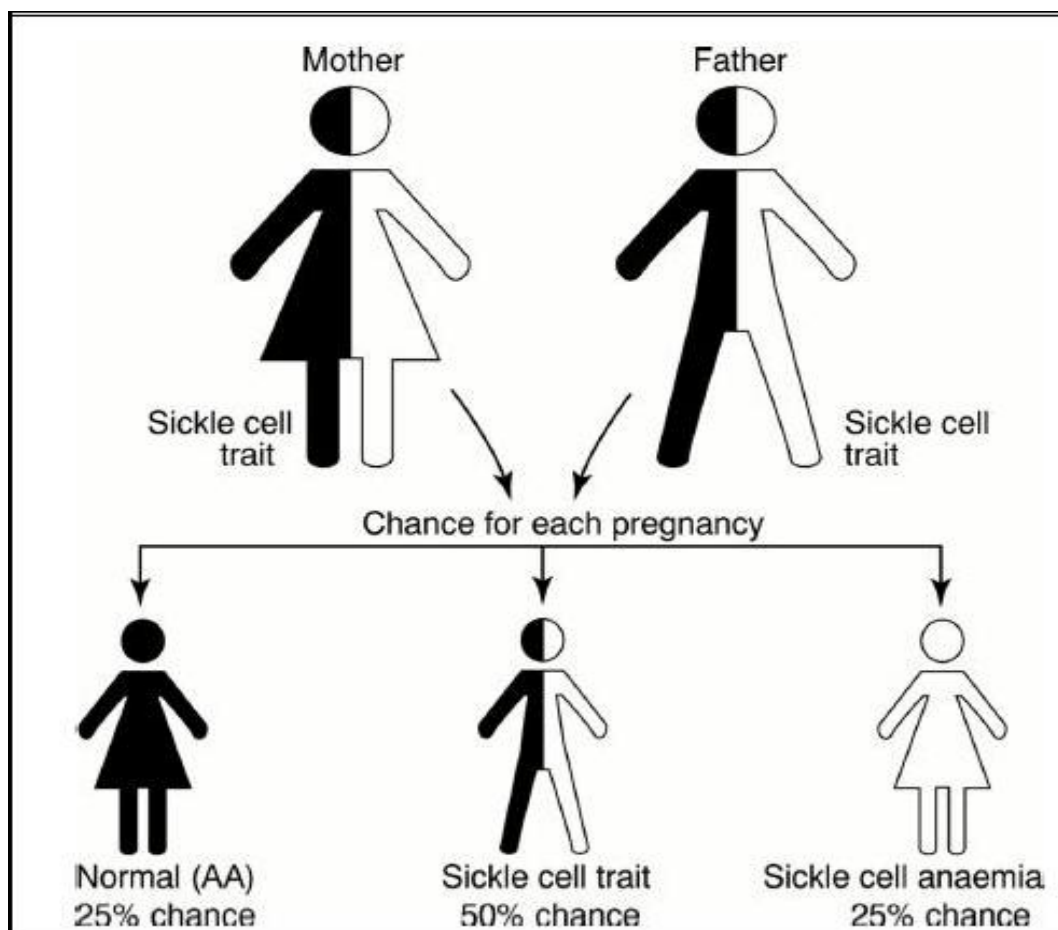
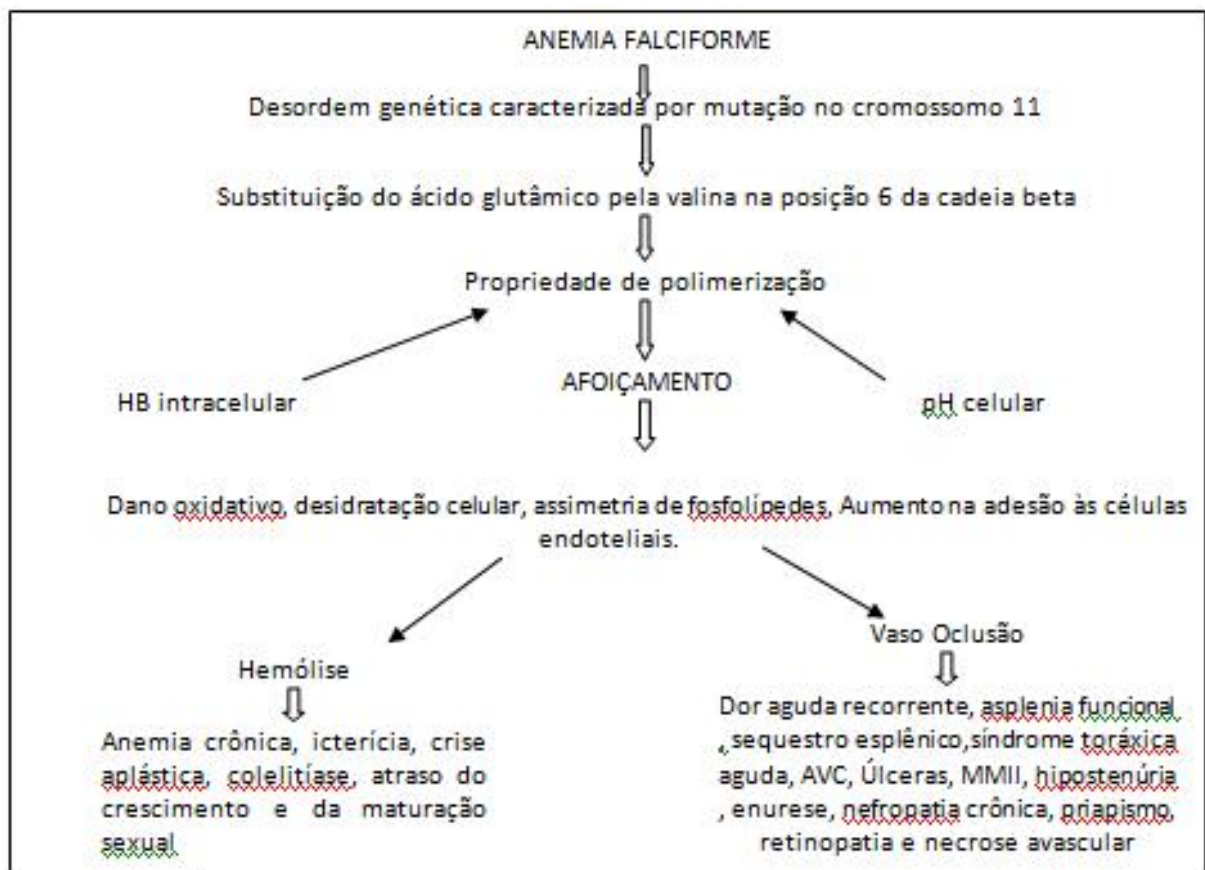


Figura 3 - Padrão de herança da AF e traço falciforme.  
Fonte: Perin, 2000, p.16

O quadro 2 apresenta uma descrição da doença falciforme, demonstrando como a mutação do gene no cromossomo 11 interfere na substituição do glutamato pela valina e como isso afeta na polimerização, resultando no afoiçamento, e fragilização das células vermelhas.

A mutação exerce uma influência tanto no desenvolvimento do sujeito quanto no desenvolvimento de doenças que colocam em risco a sua vida, pois causa hemólise e também a forma de foice poderá causar vaso oclusão que vai acarretar outras patologias. Assim, conhecer e tratar preventivamente a doença falciforme é a única maneira de melhorar a qualidade de vida e a longevidade dos seus portadores.



Quadro 2 - Síntese da doença falciforme  
Fonte: Perin, 2000. Adaptado pela autora.

Galiza Neto *et al.*, (2003) explicam que a hemoglobina é a proteína respiratória presente no interior dos eritrócitos dos mamíferos que tem como principal função o transporte de oxigênio (O<sub>2</sub>) por todo o organismo. A sua estrutura é de forma esférica, globular, formada por quatro subunidades, compostas de dois pares de cadeias globínicas, polipeptídicas, sendo um par denominado de cadeias do tipo alfa (alfa- $\alpha$  e zeta- $\xi$ ) e o outro de cadeias do tipo não-alfa (beta- $\beta$ , delta- $\delta$ ,

gama- $\gamma$  e eepsílon- $\epsilon$ ). Sua estrutura é quimicamente unida a um núcleo prostético de ferro, a ferroprotoporfirina (heme), que detém a propriedade de receber, ligar e/ou liberar o oxigênio nos tecidos. Cada cadeia polipeptídica da globina é composta por uma sequência de aminoácidos, a cadeia alfa 141 e cadeia beta 146. As combinações entre as diversas cadeias de proteínas dão origem às diferentes hemoglobinas presentes nos eritrócitos desde o período embrionário (intra-uterino) até a fase adulta, produzidas no decorrer das distintas etapas do desenvolvimento humano. Assim, rever os aspectos moleculares da hemoglobinopatia SS possibilita, portanto, uma melhor compreensão do surgimento da mutação do gene S, as alterações estruturais e funcionais nas hemácias dela decorrentes, bem como um entendimento mais profundo dos aspectos clínicos envolvidos no curso da evolução heterogênea da doença, tornando mais claro o entendimento da existência de diferentes intensidades de sinais e sintomas que se apresentam nos pacientes acometidos pela, aparentemente, mesma mutação gênica da anemia falciforme.

### 2.3 A HEMOGLOBINA E SUAS FORMAS

Este capítulo aborda a hemoglobina e suas formas procurando descrever a importância e as mutações que são possíveis de acontecer na sua formação.

A hemoglobina constitui 95% das proteínas das hemácias e é responsável pelo transporte de oxigênio dos pulmões aos tecidos e de dióxido de carbono dos tecidos para os pulmões, mantendo a perfusão tissular adequada. A hemoglobina é uma macromolécula formada por quatro cadeias polipeptídicas denominadas globinas, as quais se combinam com a porção heme. O heme é uma molécula formada por quatro anéis aromáticos (protoporfirinas) com um átomo de ferro no centro. Na estrutura da hemoglobina há vários tipos de globina, cada uma recebendo a denominação de uma letra do alfabeto grego, ou seja, alfa, beta, gama, entre outras. No indivíduo adulto, a hemoglobina encontrada na hemácia é predominantemente a hemoglobina A<sub>1</sub> (Hb A<sub>1</sub>), a qual é constituída por duas cadeias alfa ( $\alpha$ ) e duas cadeias beta ( $\beta$ ). São também detectadas no adulto quantidades mínimas de hemoglobina fetal (Hb F), a qual é composta por duas cadeias  $\alpha$  e duas cadeias gama ( $\gamma$ ); além da hemoglobina A<sub>2</sub> (Hb A<sub>2</sub>), constituída por 2 cadeias  $\alpha$  e duas cadeias delta ( $\delta$ ). A hemoglobina representa importante fator do controle da integridade da hemácia. Alterações mínimas da molécula de hemoglobina determinam consequências extremas sobre a solubilidade citoplasmática, como o que ocorre na doença falciforme (ORO, 2007, p.1

O pulmão possui uma alta pressão de gás oxigênio e pH alto, ali cada heme da hemoglobina liga-se a uma molécula de oxigênio transportando-o para dentro das

hemácias, levando dos pulmões aos capilares sanguíneos e depois atingem os tecidos. São 250 milhões de moléculas trabalhando em cada hemácia e transportam 1 bilhão de moléculas de gás oxigênio. Quando o oxigênio e o pH são mais baixos, o gás dissocia-se da hemoglobina penetra nas células e é utilizado na respiração celular (AMABIS, 2010).

A hemoglobina também se liga a molécula de gás óxido nitroso (NO), e transporta-os até os tecidos, onde são liberadas junto com o gás oxigênio. O óxido nitroso contribui para o relaxamento da parede dos capilares sanguíneos, promovendo a sua expansão, o efeito contribui na liberação do gás oxigênio para as células (PRICE, 2011)

A figura 4 apresenta o ciclo denominado hematose que ocorre nos alvéolos pulmonares. Representado inicialmente o movimento do ar nos pulmões, que inspira oxigênio difundindo-o pelas membranas respiratórias em seguida é levado aos tecidos com retorna aos pulmões, onde é expelido em forma de gás carbônico.

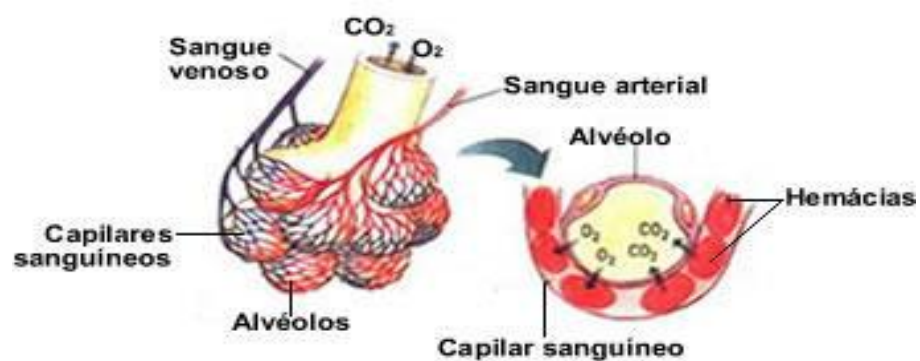


Figura 4 – Representação da hematose

Fonte: <http://www.alunosonline.com.br/upload/conteudo/images/alveolo.jpg>

O ciclo seguinte é representado pela estrutura tridimensional da molécula da hemoglobina, que é responsável por capturar e transportar o oxigênio, indispensável à manutenção da vida. Composta por quatro cadeias polipeptídicas (duas  $\alpha$  somadas a duas  $\beta$ ) que se une a quatro grupos heme, cujo centro possui um íon de ferro que se liga a molécula de oxigênio. A diferença entre elas está no contato entre as moléculas dos aminoácidos que ligam as subunidades  $\alpha_1$  e  $\beta_2$ , por meio de ligações não covalentes.

A figura 5 representa o esquema tridimensional da molécula da hemoglobina, que ajuda a compreender sua estrutura e função.



Figura 05 - Esquema da função das hemoglobinas no sangue  
 Fonte: www.fotolia.com.

É possível perceber que se a hemoglobina apresenta deformação, ela não consegue executar a sua ação de transporte com eficiência, reduzindo o suprimento de oxigênio principalmente na circulação dos microvasos promovendo um quadro de anemia (FLEURY, 2013).

Em sua maioria as células presentes na circulação sanguínea não são falciformes. O processo acontece pelo efeito da polimerização quando da desoxigenação das hemácias na microcirculação. A presença de células falciformes cada vez mais rígidas na circulação forma aglomerados ou vaso oclusão de células falciformes promovendo crises dolorosas em função da obstrução de vasos sanguíneos (PRICE, 2011).

A figura 6 mostra o evento vaso-oclusão e a adesão anormal das células sanguíneas ao endotélio.

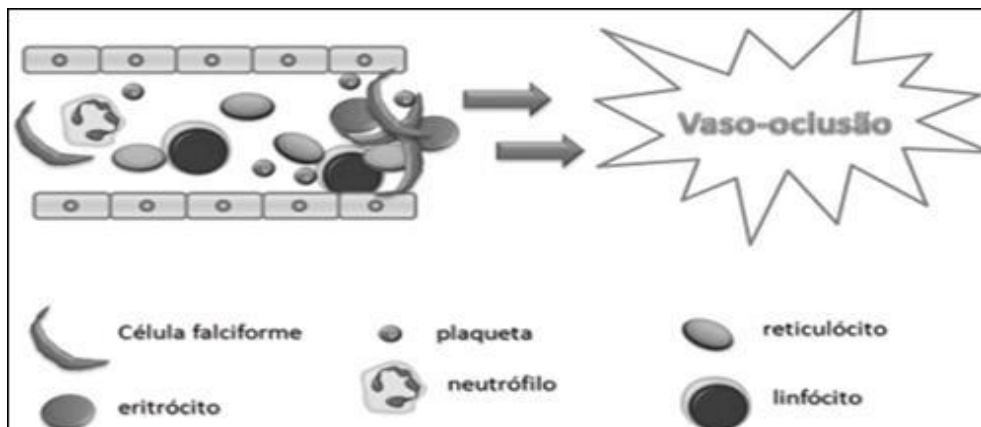


Figura 6 - Vaso-oclusão decorrente de células falciformes  
 Fonte: Santos e Chin, (2000).

## 2.4 A RELAÇÃO ENTRE HEMOGLOBINA E ANEMIA FALCIFORME

A anemia é a condição em que o transporte de gás oxigênio encontra-se prejudicado por diminuição de hemoglobina no sangue. Embora possua diferentes causas, como a hemorragia, doenças que afetam a produção de hemácias normais, deficiência de ferro no organismo e outras patologias que prejudicam a síntese da hemoglobina. A pessoa que sofre com anemia possui baixa taxa de oxigenação das células, o que implica em diminuir a capacidade de energia e baixa geral no metabolismo, o que faz com que os principais sintomas sejam o cansaço físico e mental (MANFREDINI, 2007).

A figura 7 demonstra que a polimerização da hemoglobina S é um evento dinâmico, pois as características cinéticas da formação de polímeros são determinantes críticos na morfologia das hemácias. Quando a desoxigenação é rápida, acontecem múltiplos eventos de polimerização independentes que resultam em padrão granular sem alterar o formato das células. No entanto, quando o processo é lento, um núcleo simples de moléculas agregadas de hemoglobina S é formado. A nucleação precede com o crescimento e alinhamento das fibras no interior dos eritrócitos que deformam a estrutura e comprometem a função da membrana das células, tendo como causa o estresse oxidativo (PERIN, 2000).

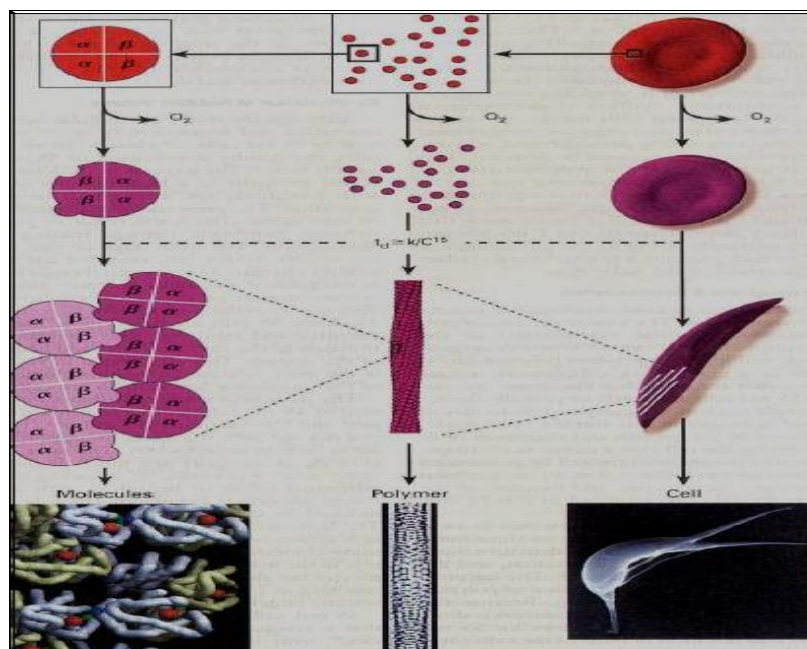


Figura 7- Indução do afoiçamento pela Polimerização da Desoxi-Hb S.  
Fonte: PERIN, 2000, P.14



## 2.5 A ANEMIA FALCIFORME NO BRASIL E NO MUNDO

A anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil. Sua propagação entre a população brasileira aconteceu devido à miscigenação, pois esta doença já era conhecida há séculos pelos africanos de diferentes regiões.

Entretanto, mesmo sendo uma doença característica do continente africano, é encontrada também nas populações do Mediterrâneo, do Caribe, da América Latina, na Arábia e na Índia, isto decorre dos cruzamentos étnicos. O Brasil apresenta uma população com origens étnicas bem variadas, onde a miscigenação desenvolveu-se em um grau muito elevado. Desta forma, a hemoglobina S foi transmitida geneticamente. Há muitos casos de anemia falciforme e pessoas com traço falciforme, que embora não desenvolvam a anemia, porém podem transmitir o gene para seus filhos (BENFATO *et al.*, 2007).

Segundo Thomas *et al.* (1992) *apud* Naoum (2000) a população do Brasil entrou nessa evolução histórica do gene por volta dos séculos XVI até o século XIX, quando o tráfico de escravos africanos foi intenso chegando a cerca de 3,6 milhões de escravos que entraram pelos portos de Salvador e do Rio de Janeiro. Da mesma forma, também ocorreu intensa migração de europeus e asiáticos para o Brasil, sendo que os contingentes populacionais também portavam mutações genéticas que ajudaram a introduzir outros tipos de hemoglobinas variantes, talassemias, enzimopatias e doenças das membranas eritrocitárias, entre outras. Ao longo dos séculos seguintes houve intenso processo de miscigenação, o que contribuiu para a dispersão da hemoglobina S entre a população brasileira (ASSIS, 2010).

A anemia falciforme resultante da presença da hemoglobina S é responsável por muitas mortes entre crianças e adultos, variando entre as regiões geográficas no Brasil. Isto depende muito da qualidade do tratamento dispensado às crianças, a doença falciforme mata mais crianças entre 1 a 5 anos, diminuindo entre os 5 anos até a adolescência e aumenta após os vinte anos de idade (SILVA, 2012)

Para Ferreira (2012), as crianças negras e pardas morrem por doenças falciformes em maior quantidade do que crianças brancas. O Ministério da saúde estima que para cada 100 pessoas que morrem 14 não apresentam *causa mortis* definida. Os dados do MS revelam que há dificuldade de acesso aos serviços de

saúde e insuficiência no diagnóstico preventivo das doenças genéticas, contribuindo para que a incidência ainda seja alta no país.

Um estudo realizado na década de 1980 constatou que muitas crianças negras e pardas com idade menos de 5 anos tem maior risco de morte por doenças infecciosas e parasitárias do que as crianças de cor branca, pois ocorre que muitas delas não são devidamente diagnosticadas com doença falciforme e permanecem sem assistência específica para esta condição clínica, o que pode causar a morte antes da criança completar cinco anos de idade (VICHINSKY, 1988 apud NAOUM, 2000).

Os estudos de Lisot e Silla (2004) explicam que, embora as síndromes falciformes sejam originadas no continente africano, pois é o local onde ocorrem as maiores prevalências da hemoglobina S, também nas Américas há índices alarmantes desse gene em decorrência da imigração dos indivíduos daquele continente. Isso indica que a hemoglobina S não permaneceu restrita à população negra, mas também é encontrada em outros grupos étnicos.

Segundo Oro (2007) a dispersão do gene determinante da hemoglobina S entre os brasileiros é de grande prevalência nas regiões onde ocorreu a migração forçada dos escravos africanos em maior número.

Em estudo realizado por Freitas *et al.* (2010) sobre a presença hemoglobinopatias e outras alterações hematológicas incidentes na população da região de três Lagoas – MS, verificam-se as seguintes afirmações:

A frequência de portadores de hemoglobinopatias no Brasil, segundo inúmeros estudos, é muito variável de uma região para outra, seja dentro do mesmo estado, como em estados diferentes, de regiões diferentes e distantes. A relação das diferentes origens étnicas, provenientes de países europeus, asiáticos e africanos, reflete dessa forma, a intensa miscigenação da população brasileira. E os resultados obtidos, auxiliam no entendimento da distribuição dessas afecções na região Sudeste, e também na orientação dos profissionais que trabalham com hemoglobinopatias e aos portadores (FREITAS *et al.*, 2010, s/p).

Para Oro (2007), que desenvolveu pesquisa na região sul do Brasil, a frequência da hemoglobina S e o traço falciforme é menor quando comparados aos índices apresentados em pesquisas realizadas nas regiões sudeste e nordeste do país. Isto decorre do fato de que a colonização da região sul apresenta predomínio de italianos, alemães e portugueses, onde a imigração de indivíduos negros não ocorreu

de forma intensa como nas demais regiões do país.

A composição de negróides e caucasóides na população brasileira foram determinantes na distribuição heterogênea do gene HbS e prevalência de heterozigotos como mostrado no quadro. Nas regiões, norte e nordeste de 6% a 10%, para a região sul 2% a 3% (RAMALHO, 2007).

Tabela1- Estimativa de prevalência de doença falciforme no Brasil

| <b>Traço Falciforme(Hb AS)</b>   |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| População Geral I                | 4% - 2% a 8%    |
| Entre Afro-descendente           | 6% a 10%        |
| Nascimento anual                 | 200.000         |
| Expectativa de indivíduos HbAS   | 7.200.000       |
| <b>Anemia Falciforme (Hb SS)</b> |                 |
| Casos estimados                  | 25.000 a 30.000 |
| Novos casos por ano              | 3.500           |

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil (CANÇADO, 2007).

No entanto, pesquisas realizadas por ORO (2007) na região sul brasileira determinaram a constatação de 22 casos de doença falciforme, com prevalência da doença entre indivíduos da cor branca. Verificou-se também maior incidência de indivíduos caucasóides dentre os portadores do traço falciforme, o que permite reconhecer também nessa população a ascendência africana. No entanto, a constatação desta ascendência baseia-se na declaração realizada pelos pais dos pacientes no registro civil da criança e a avaliação da cor da pele. A explicação para esse fato é que 82% são brancos e 3,40% negros, constatando um índice de miscigenação menor que 15%. O estudo também constatou que a doença falciforme decorrente da mutação da cadeia  $\beta$  que codifica o gene da hemoglobina S não decorre da classificação de gênero, sendo igualmente proporcional em meninos e meninas.

Para Silva (2012) a anemia falciforme, expressão clínica da homozigose do gene da hemoglobina S, é uma anomalia genética importante no Brasil, sobretudo nas regiões que receberam maciços contingentes de escravos africanos. De fato, ela é a doença hereditária que mais acontece no país, afetando de 0,1% a 0,3% da população, sendo observada, também, em decorrência da alta taxa de miscigenação, em parcela cada vez mais significativa da população brasileira.

A figura 8 apresenta a distribuição dos casos de anemia falciforme no Brasil.

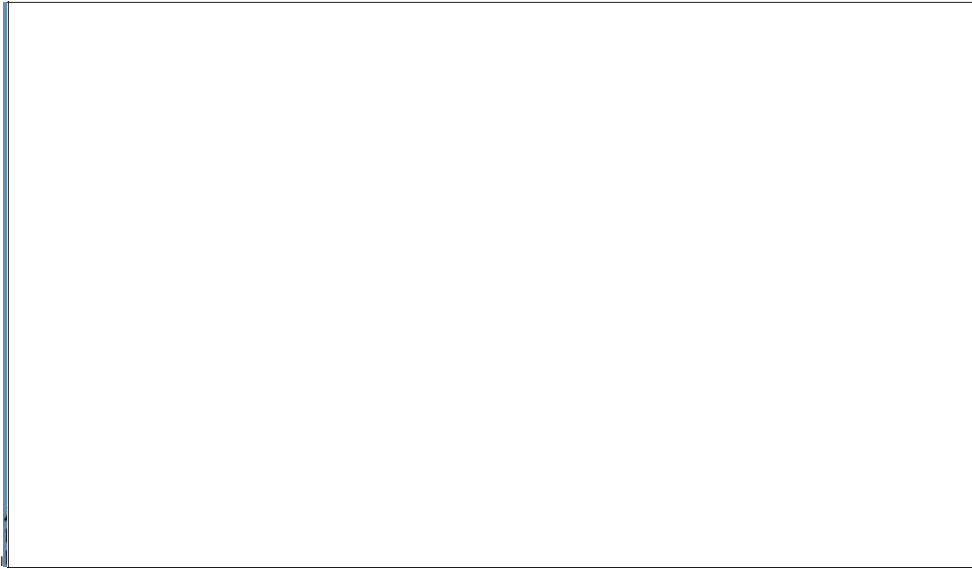


Figura 8 – Frequência do gene da hemoglobina S no Brasil

Fonte: BRASIL, 2007.

Tendo como fonte de informações o site da APAE de Salvador capital do Estado da Bahia, considera-se que a maior incidência de casos de anemia falciforme acontece naquele local. Estima-se que sejam identificados em média 40 casos por mês e 600 casos por ano. Assim segundo informações da Associação Baiana das pessoas com anemia falciforme existem hoje, cerca de 270 mil pessoas com a mutação causadora da doença (APAE/SALVADOR, 2013).

A tabela abaixo apresenta uma comparação dos números de casos em diferentes estados da federação brasileira, comparando o estado da Bahia com os demais, se pode perceber que há uma grande diferença, sendo que o estado da Bahia apresenta uma proporção muito maior da doença falciforme.

Tabela 2 – Comparação do número de casos no Brasil

| <b>Estado</b>      | <b>Casos/ nascidos vivos</b> |
|--------------------|------------------------------|
| Bahia              | 1: 650                       |
| Rio de Janeiro     | 1: 1.200                     |
| Pernambuco         | 1: 1.400                     |
| Maranhão           | 1: 1.400                     |
| Minas Gerais       | 1: 1.400                     |
| Goiás              | 1: 1.400                     |
| Espírito Santo     | 1: 1.800                     |
| Rondônia           | 1: 2.550                     |
| Acre               | 1: 3.500                     |
| São Paulo          | 1: 4.000                     |
| Mato Grosso do Sul | 1: 8.360                     |
| Rio Grande do Sul  | 1: 11.000                    |
| Santa Catarina     | 1: 13.500                    |
| Paraná             | 1: 13.500                    |

Fonte: Ministério da Saúde (2013)

Embora a anemia falciforme tenha sido bastante estudada no Brasil em termos de frequência populacional e de manifestações clínicas, os seus aspectos de saúde pública têm sido pouco enfatizados. A atenção às pessoas com doença falciforme esteve, por muito tempo, restrita aos hemocentros e aos hospitais de referência. Na rede assistencial do SUS, havia uma falha na atenção a essa doença, realizada quase exclusivamente por especialistas e pesquisadores. Recentemente, por meio da Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados, do Ministério da Saúde, passou-se a trabalhar para a implantação da Política Nacional de Atenção Integral às pessoas com Doença Falciforme (SILVA, 2012).

## 2.6 A ANEMIA FALCIFORME NO CONTEXTO ESCOLAR

O conteúdo estruturante disposto nas Diretrizes Curriculares para o Estado do Paraná que determina este tipo de estudo, insere no 9º ano do Ensino Fundamental como conteúdo estruturante os sistemas biológicos, tendo como conteúdo básico os mecanismos de herança genética, no Ensino Médio as mesmas diretrizes determinam como conteúdos estruturantes a organização dos seres vivos, mecanismos biológicos, biodiversidade e manipulação genética que promovem o conhecimento sendo desenvolvidos de maneira integrada contribuem para uma melhor compreensão dos estudantes. Desta forma, pode-se partir do conteúdo estruturante biodiversidade envolvendo o reconhecimento da existência dos diferentes grupos e mecanismos biológicos que determinam a diversidade, envolvendo variabilidade genética, as relações ecológicas estabelecidas entre eles e o meio ambiente, os processos evolutivos pelos quais os seres vivos têm sofrido modificações naturais e as produzidas pelo homem (PARANÁ, 2008).

A rotina da escola envolve situações que superam o processo pedagógico, pois o aluno possui um contexto de vida fora da escola, às propostas pedagógicas das escolas podem formar parcerias para desenvolver projetos que abordem diferentes problemas relacionados à vida dos alunos, um desses problemas pode ser a anemia falciforme, que pode ser estudada na disciplina de ciências e de Biologia, mas envolver mecanismos multidisciplinares e interdisciplinares na promoção de meios para enfrentar problemas cotidianos dos alunos.

Neste contexto, a anemia falciforme vem sendo objetivo de projetos em

diferentes lugares do país, na tentativa de reconhecer o grave problema de saúde pública, que pode ser contornado com conhecimento e boa educação. Um meio eficaz de tornar o problema reconhecido é promover a criação de folder explicativo a respeito da doença, como ela transmitida e porque é importante reconhecer e tratar na primeira infância.

O debate escolar e o conhecimento sobre a evolução genética contribuem para fomentar a criação de material explicativo a respeito da anemia falciforme para além do ambiente escolar, com alcance a comunidade.

No entanto, para criar um folder explicativo em conjunto com os alunos, é preciso desenvolver o conhecimento a partir da observação e comparação tendo como objetivo reconhecer e analisar as diferentes teorias sobre a origem da vida e da evolução das espécies, reconhecer também a importância da estrutura genética para manutenção da diversidade dos seres vivos e compreender os processos de transmissão de características hereditárias entre os seres vivos.

O planejamento de um projeto envolvendo os alunos e estendendo o conhecimento para a comunidade necessita um planejamento adequado à proposta pedagógica da escola, envolvendo diferentes estudos e conhecimento nas mais diversas áreas.

A criação de cartilhas que esclareçam sobre o assunto também pode ser uma atividade produtiva, pois trata-se de um material que poderá ser disponibilizado aos alunos, para que reconheçam as maneiras como a anemia falciforme se desenvolve na vida das pessoas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo foi desenvolvido em forma de revisão bibliográfica de teorias descritas a respeito da anemia falciforme ou do comportamento das hemoglobinas no organismo humano. A causa desta pesquisa foi voltar-se para a construção de conhecimento a respeito de um grave problema epidemiológico que acomete uma boa parte da população brasileira.

O estudo tornou possível reconhecer as implicações da anemia falciforme na vida das pessoas, como ela se manifesta e como pode ser transmitida, reconhecendo que a maioria dos indivíduos não se reconhece como portador de um traço tão grave, por não terem realizado testes simples que poderiam ter detectado o traço desde o nascimento. Acredita-se que a maioria das pessoas que possuem o gene da hemoglobina S ignora esse fato.

O estudo realizado a respeito das características da anemia falciforme levou ao reconhecimento de que a doença decorre de uma mudança na forma normal das hemácias para a forma de foice ou meia lua.

No Brasil, a doença falciforme foi propagada pela imensa quantidade de indivíduos oriundos da África na época da escravidão. Entre os africanos muitas pessoas portavam o traço e ao virem para o Brasil miscigenaram-se com os povos que já estavam no lugar, transmitindo o traço falciforme para uma boa parte da população. No entanto, essa não é característica somente de negros, também as migrações europeias chegaram portando o traço, pois a migração dos povos da região do Saara para a região do Mediterrâneo fez a mesma miscigenação.

Os estudos voltados para as mutações das hemoglobinas estão relacionados especificamente para a hemoglobina S, que é responsável pelo desenvolvimento do traço falciforme, assim ao descrevê-la enuncia-se a sua importância no desenvolvimento de indivíduos saudáveis.

Há que se reconhecer que ao longo dos anos a ciência desenvolveu conhecimentos muito pertinentes a respeito da doença falciforme e do seu tratamento eficaz, de forma a prevenir o agravamento da anemia, o que pode levar à morte muitas crianças antes dos cinco anos de idade. Assim, percebe-se que a qualidade de vida das pessoas portadoras desse traço depende da realização do diagnóstico desde os primeiros dias de vida, o que pode ser feito com o teste do

pezinho em qualquer posto da rede pública de saúde, para em seguida iniciar um tratamento de atenção integral.

Portanto, o principal remédio que uma criança portadora de traço falciforme precisa é a atenção da família e o conhecimento sobre a doença para praticar o tratamento proposto. Além disso, é preciso considerar que o teste do pezinho não é feito somente para diagnosticar anemia falciforme, pois também realiza o diagnóstico precoce da fenilcetonúria e do hipotireoidismo congênito (BRASIL, 2007).

Desde o final do século XX o Ministério da Saúde vem desenvolvendo pesquisas e procurando esclarecer a população a respeito da anemia ou doenças falciforme, isto decorre da constatação de que esse é um problema epidemiológico de grande incidência no país e que precisa ser tratado com segurança. Não há como prevenir o surgimento da doença, mas ela pode ser tratada e seus portadores ao receberem tratamento adequado têm condições de viver mais e com mais qualidade.

Assim, é preciso considerar que se o indivíduo recebe ao ser gerado somente um gene com a mutação nascerá com o traço falciforme, mas não desenvolverá a anemia, porém é preciso que saiba que pode transmitir a mesma se tiver filhos com outro portador do traço falciforme. Assim, conclui-se que somente a informação pode ajudar as pessoas a evitar a transmissão dessa doença hereditária.

As crianças que são diagnosticadas previamente com o teste do pezinho ou com aconselhamento genético e exames específicos poderão viver bem se tratados devidamente desde a primeira infância.

O tratamento é longo e se desenvolve a partir dos cuidados alimentares, reposição de vitaminas e minerais necessários para manter a boa qualidade do sangue. A medicina realiza o acompanhamento do portador desta mutação desde a primeira infância até a idade adulta, os cuidados de saúde são fundamentais, por isso é importante o diagnóstico precoce. A rede pública de saúde não possui um setor específico para tratar da anemia falciforme apesar de ser uma doença de aspecto epidemiológico, pois no Brasil a cada 100 mil crianças, 3.500 morrem vitimadas pela anemia antes de completar cinco anos de idade (BRASIL, 2007).



## REFERÊNCIAS

ANVISA - Agência Nacional de vigilância Sanitária. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes**. - Brasília : ANVISA, 2001.

AMABIS, José Mariano. **Biologia**. 3 ed. São Paulo: Moderna, 2010.

APAE/SALVADOR. **Incidência de anemia falciforme no Estado da Bahia**. (2013) Disponível em: [www.apaesalvador.org.br](http://www.apaesalvador.org.br). Acesso em 20.06.2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Atenção Especializada. Manual da anemia falciforme para a população /** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2007.

CANÇADO, Rodolfo D; JESUS, Joice, A. **A doença falciforme no Brasil**. Revista Brasileira de Hematologia. 2007.

DI NUZZO, D.;FONSECA, S. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, vol. 80, n. 5, 2004. Disponível em: [www.scielo.org.br](http://www.scielo.org.br). Acesso em: 15.03. 2014.

FERREIRA, M.K.B. **Um olhar sobre a assistência prestada na rede pública estadual. Hemocentro Regional de Juiz de Fora**, 2012. (Dissertação de mestrado) Universidade Federal de Juiz de Fora – MG. Disponível em: <http://www.ufjf.br/pgsaudecoletiva/files/2013>. Acesso em: 14.04.2014

FLEURY. **Assessoria médica**. [www.fleury.com.br/revista/dicionarios/doencas/Pages/anemia-falciforme.aspx](http://www.fleury.com.br/revista/dicionarios/doencas/Pages/anemia-falciforme.aspx)Acesso. 14.05.2014.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**.São Paulo. Atlas, 2002

HOLSBACH,R.D; SALAZAR,M,V,A,E; IVO,L,M; ARAUJO,R,M,O;SAKAMOTO,M,T. **Investigação bibliográfica sobre a hemoglobina S de 1976 a 2007**.Acta Paul Enferm2010;23(1):119-24.

LISOT CA, SILLA LR. Triagem de hemoglobinopatias em doadores de sangue de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil: prevalência em área de colonização italiana. **Cad Saúde Pública** 2004; 29(6); 1595-1601. Disponível em: [www.scielo.org](http://www.scielo.org). Acesso em 30.04.2014.

MANFREDINI, V.;CASTRO,S.;WAGNER, S.; BENFATO, MS.; A fisiopatologia da anemia falciforme. **Rev. Infarma**, v.19, n.1-2; 2007. Disponível em: [www.scielo.org.br](http://www.scielo.org.br). Acesso em: 15.03. 2014.

NASCIMENTO,J.C.;COSTA, M.B.; BAIOTTO, C.R.; **As questões genéticas da anemia falciforme**. Cruz Alta-RS: UNICRUZ, 2008. Disponível em: [www.scielo.org.br](http://www.scielo.org.br). Acesso em: 15.03. 2014.

NAOUM, P.C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. In: **Revista Bras. De Hematologia e Hemoterapia**, 2000 (22/1: 05 – 22). Disponível em: [www.scielo.org.br](http://www.scielo.org.br). Acesso em: 15.03. 2014.

ORO, D.C. **Avaliação do programa de triagem neonatal para síndromes falciformes da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina**. (Trabalho final de graduação em Medicina) Florianópolis: UFSC, 2007. Disponível em: [www.scielo.org](http://www.scielo.org). Acesso em 30.04.2014.

PARANÁ. **Diretrizes Curriculares para a Educação Básica – Biologia**. Curitiba: SEED, 2008.

PARANÁ. **Diretrizes Curriculares para a Educação Básica –Ciências**. Curitiba: SEED, 2008.

PAULINO, Wilson Roberto. **Biologia**. 7 ed. São Paulo: Ática, 2001.

PERIN, C.; CERVO FILHO, E.;BECKER,F.L.;BALDISSEROTTO, F.M.;RAMOS, G.Z. **Anemia falciforme**. UFRGS, 2000. Disponível em: [www.scielo.org.br](http://www.scielo.org.br). Acesso em: 15.03. 2014.

PRICE, EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. **Anemia em pessoas idosas: etiologia e avaliação**. (Trad. Clarice Lima Álvares da Silva) BloodCells Mol Dis, 2011. Disponível em: [www.scielo.org.br](http://www.scielo.org.br). Acesso em 18.05.2014.

RAMALHO, A.S. ; MAGNA L. A; SILVA, R. B. **A Portaria MS n.º 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.24 no. 04 São José do Rio Preto Oct./Dec. 2002. Disponível em: [www.scielo.org.br](http://www.scielo.org.br). Acesso em: 10.05. 2014.

SANTOS, J.L.; CHIN, C.M. **Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de compostos híbridos potencialmente ativos para o tratamento dos sintomas da anemia falciforme** / – Araraquara: FCF/USP, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br>/Acesso em 20.05.2014.

SANTOS, Maria Ângela dos. **Biologia Educacional**. São Paulo: Ática, 2005.

SILVA, Waldecir Moraes da. **A importância do aconselhamento genético como prevenção da anemia falciforme**.(Monografia de Especialização) Universidade Vale do Rio Doce. Governador Valadares: Fevereiro de 2012. Disponível em: [www.scielo.org.br](http://www.scielo.org.br). Acesso em: 15.03. 2014.

SMELTZER, S. C.; BARE, B.G. **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica** (BRUNER & SUDDARTH), 9ª ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.