

CAPÍTULO 4

DOENÇA FALCIFORME

Anamaria Guanaes Rodrigues Paixão

Ana Laura Silva

Luna Azevedo Gonçalves Magalhães

Danielly Beraldo dos Santos Silva

Professor orientador

INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) foi descrita pela primeira vez em 1910, pelo médico norte americano James Herrick, o qual utilizou o termo “em forma de foice” devido às características anormais e pontiagudas apresentadas pelas hemácias. De início, acreditaram que tal anormalidade poderia advir de uma doença pré existente, porém, com o passar dos anos diferentes cientistas chegaram à conclusão que estavam diante de uma nova patologia (FRENETTE, 2007).

Relacionada à mortalidade jovem de em média 43 anos, a doença falciforme está presente em aproximadamente 3 milhões de pessoas no mundo, sendo mais prevalente nas de ascendência africana, mediterrânea, do Oriente médio

e sul da África. Além disso, por se tratar de uma doença recessiva, pode ser que o indivíduo seja portador do traço falciforme, heterozigoto simples, não apresentando sintomas. No Brasil, estima-se que existam 2.000.000 de pessoas portadoras do traço falciforme. Na literatura é possível encontrar diferentes denominações para tal patologia como “anemia falciforme”, “síndrome falciforme”, “doença falciforme” e “drepanocitose”, porém, a anemia falciforme se refere especificamente á HbS, enquanto a doença falciforme se refere a todas as alterações associadas á HbS, como outros traços de heterozigose (GOMES *et al.*, 2020; ELENDU *et al.*, 2023).

Os principais sintomas decorrem da alteração da hemoglobina presente nas hemácias, em que ao invés de existir hemoglobina A (HbA), os pacientes apresentam hemoglobina S (HbS) que, ao ocorrer desoxigenação, a hemácia apresenta forma de foice, com dificuldade para circular livremente pelos vasos sanguíneos, ocasionando obstruções

sanguíneas e hemólise crônica, que se apresentam em forma de dor, esplenectomia, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, priapismo, anemia, dentre outras complicações (BRANDOW, 2022; GOMES *et al.*, 2020).

O tratamento se baseia principalmente no tratamento sintomático de crises de dor e na prevenção de complicações graves. Um medicamento amplamente conhecido e utilizado é a hidroxiureia, capaz de produzir hemoglobinas fetais, que, por não possuírem a parte β globina, exercem a função de carrear O₂ normalmente, sem que haja comprometimentos referentes à HbS (ELENDU *et al.*, 2023; KATO *et al.*, 2018).

BASES GENÉTICAS

A doença falciforme é um distúrbio sanguíneo que faz parte de um grupo de doenças denominadas hemoglobinopatias, de caráter genético, hereditário, autossômico recessivo e crônico (BRANDOW, 2022).

Na anemia falciforme ocorre uma alteração das hemoglobinas - células responsáveis pelo transporte de oxigênio pelas hemárias - devido uma mutação no gene HBB. Essa mutação provoca a substituição da adenina por timina no códon do gene, ocasionando a substituição do ácido glutâmico por valina na sexta posição da cadeia β globina. Sendo a β globina uma subunidade da hemoglobina A, ao fim, essa mutação resulta em formação de Hemoglobina S (HbS), de aspecto menos solúvel e de alta polimerização, quando comparado com a hemoglobina A (BRANDOW, 2022).

A formação da hemoglobina S, com suas características anormais, acarreta em deformação das hemárias para um “formato de foice”, rígida e pegajosa, que além de serem mais propensas a hemólise, elas também lesionam e obstruem os vasos sanguíneos, cursando, posteriormente, em vaso-oclusão, dor aguda e crônica, adesão celular, estado pró-inflamatório, lesão oxidativa, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade e diversos sintomas em órgãos terminais, afetando drasticamente a qualidade de vida dos pacientes portadores da doença (BRANDOW, 2022; ELENDU *et al.*, 2023).

Normalmente, a hemoglobina mais prevalente nos adultos (hemoglobina A), é formada por duas subunidades diferentes a β globina e a α globina, sendo que, durante a vida fetal prevalece a hemoglobina fetal (HbF), com mais afinidade pelo O₂, e não possuidora da parte β globina - ou seja, se o paciente possuir o gene para a doença falciforme, na vida uterina ainda não apresenta sinais e sintomas de tal patologia. Já ao nascer as taxas de HbF diminuem e são substituídas pela HbA, que possui a subunidade α globina juntamente com β globina, esta última sendo o local afetado pela doença falciforme. Desse modo, é possível compreender o por que dos sintomas ocorrerem a partir de, aproximadamente, a segunda metade do primeiro ano de vida, quando toda HbF já está sendo substituída pela HbA, que na verdade, nos pacientes falciforme, essa HbA passa a dar lugar para a HbS, hemoglobina defeituosa (FRENETTE, 2007; SUNDD *et al.*, 2019).

Podem existir associações de outras mutação á HbS, como, por exemplo, HbC, HbD, HbE, e todas estas fazem parte do grupo de doenças falciformes. A HbC decorre da alteração de lisina por glutamato, na sexta posição da cadeia de beta globina, sendo um distúrbio hereditário, autossômico recessivo, que quando associado á HbS, pode ser grave. A HbE, é uma hemoglobina anormal referente à substituição de lisina por glutamina na na 26 posição da beta globina, é caracterizado como uma talassemia, porém , não causa anemia, apenas apresenta hemácia microcíticas. Já a HbD, é um pouco mais complexas, visto que pode ser causada por mutações em diferentes locais da beta globina, cursando com 4 tipos distintos, que serão abordados em outro capítulo (KARNA et al., 2023; CARLBERG, 2024; NAOUM et al., 2002) .

FISIOPATOLOGIA

Na doença falciforme, quando a pessoa herda genes com a alteração no gene da hemoglobina, o resultado é a formação de uma hemoglobina anormal, a HbS, que substitui a hemoglobina A, presente em não portadores da doença. Se o indivíduo herdar o gene alterado da mãe e do pai, ele apresentará anemia falciforme (HbSS). Porém se herdar tal gene de somente um dos pais, ele apresentará traço falciforme, caracterizado por HbAS, assim não possuindo doença falciforme mas podendo transmitir o gene anormal para os seus filhos. A hemoglobina S está ligada a outras deformidades da hemoglobina, como hemoglobina D, hemoglobina C, hemoglobina E, beta talassemia e outras. (Disponível em: <<https://bvsms.saude.gov.br/27-10-dia-nacional-de-luta-pelos-direitos-das-pessoas-com-doencas-falciformes-3/>> Acesso em: 22/01/2025.)

A formação da hemoglobina S ocorre pela substituição de um aminoácido na cadeia beta-globina, levando a polimerização da hemoglobina S que prejudica a reologia e a sobrevivência dos eritrócitos. As moléculas de Hbs que tem meia vida de 10-20 dias, se organizam em longos filamentos duplos, estes se agrupam em feixes com duplo filamento central rodeado de seis filamentos duplos de polímeros. A alteração mais conhecida é a “hemácia em foice”, causado pela organização dos feixes de polímeros paralelamente uns aos outros. Primeiramente, o fenômeno de falcização que não é imediato, ocorre após um retardo na circulação de maneira heterogênea, por isso se a hemoglobina se oxigenar novamente a falcização não acontece. Para as moléculas de HbS se unirem é necessário que sejam desoxigenadas e estejam em alta concentração.(ZAGO et al., 2007; SUNDD et al., 2019).

Após a falcização dos eritrócitos, há deformação da mesma, o que altera a funcionalidade da bomba de sódio e potássio, assim a célula ganha Na⁺, Ca 2+ e perde K⁺ e água. Tornando os eritrócitos mais densos e aumentando o polímero de HbS. Ao mesmo tempo ocorre disfunção da bomba de cálcio ATPase, gerando acúmulo de Ca 2+ e, consequentemente, aumenta a concentração de corporcular média(CHCM). Os feixes

dos polímeros da hemoglobina promove a hemólise e lise de eritrócitos, estes por sua vez liberam hemoglobina livre e arginase, uma enzima que utiliza o substrato usado para sintetizar óxido nítrico para a circulação sanguínea, a reologia do sangue é prejudicada, e juntamente com a agregação de eritrócitos falciformes com neutrófilos, plaquetas e células endoteliais resulta em uma vaso-oclusão, ou seja, uma estase do fluxo sanguíneo, podendo resultar em uma isquemia de reperfusão. O sequestro de NO acaba sintetizando o nitrato (NO_3^-) e a metemoglobina(Fe^{3+}). A Hb pode reagir com H_2O_2 gerando radical hidroxila e novamente metahemoglobina. Além disso, a NADPH oxidase gera radicais livres que promovem disfunção endotelial. (SUNDD *et al.*, 2019; INUSA *et al.*, 2019).

A metahemoglobina sintetizada, é degradada e libera grupamento heme livre. Desta forma juntamente com as espécie reativa de oxigênio, a ativação do TLR4, a armadilha extracelular de neutrófilos e outros fatores ainda não estudados, podem contribuir para a inflamação estéril, pois ativa a via do inflamassoma nas células vasculares e inflamatória, liberando IL-1beta. A inflamação causa mais vaso-oclusão, em um mecanismo de feedback, promovendo novamente a adesividade de plaquetas, neutrófilos e células endoteliais. (SUNDD., 2019).

A doença falciforme é caracterizado por propriedades adesivas anormais de células falciformes, que expressam um maior número de moléculas de adesão comparado a eritrócitos normais, como PS, IAP, BCAM/LU e a ICAM-4 localizados na superfície externa da membrana celular. Essas moléculas facilitam a adesão dos eritrócitos ao endotélio, por meio da IAP que interage com CD47, por exemplo. Como consequência de uma anemia crônica que pode ocorrer nesta doença, a medula óssea sofre reticulocitose de estresse e libera reticulócitos e eritrócitos imaturos, que possuem moléculas de adesão como integrina $\gamma\beta 1$ (se liga ao VCAM-1 e á fibronectina, presentes no endotélio),,e o CD36(que facilita a aderência ao interagir com os fosfolipídeos oxidados do endotélio). Já o endotélio, em processo de inflamação, hipoxia, libera a P-selectina para a superfície das células endoteliais vasculares, levando o rolamento dos leucócitos e aderência das células ao endotélio. A ativação das vias extrínsecas e intrínsecas demonstra contribuir para a vaso-oclusão em pacientes acometidos por uma doença falciforme. (ZAGO *et al.*,2007; SUNDD *et al.*, 2019; BERNARDO *et al.*,2020).

Como mencionado, existem variedades de hemoglobinas que podem ser formadas, podendo ser HbAS, HbAD, HbAC, HbAE. A formação da hemoglobina C ocorre por meio da substituição de lisina por ácido glutâmico na sexta posição da cadeia beta-globina, induzindo uma interação eletrostática dos grupos beta-6-lisil com carga positiva, e de moléculas adjacentes com carga negativa. com isso a solubilidade da Hb C diminui, e se forma cristais, que aumentam viscosidade do sangue e diminui a vida útil das hemácias. A Hb D possui quatros tipos que são determinados pelo local da globina beta em que ocorreu a mutação. A mutação que ocorre na cadeia beta da hemoglobina, substituindo o glutamato por lisina na posição 26, resulta na Hb E. (NAOUM *et al.*, 2002; KIMURA *et al.*, 2008; Karna B *et al.*, 2023.)

SINTOMAS

Em pacientes com traço falciforme(HbAS), heterozigotos para hemoglobina C (HbAC) em sua maioria não apresentam sintomas, porém quando estão em certas condições como desidratação, estresse, altas altitudes, diminuição de oxigênio, hipotermia e hipertermia, os glóbulos vermelhos normais podem sofrer o processo de falcização, causando sintomas presentes na doença falciforme. Já pacientes com HbAE têm microcitose sem anemia, podem ter doença hemolítica semelhante à talassemia intermediária e é comum a esplenomegalia. Na hemoglobinopatia HbAD, o portador é totalmente assintomático. Quando o paciente é homozigoso para hemoglobina C, D e E, de forma geral apresentam sintomas.(**Karna B et al.**, 2023; **MURAO et al.**, 2007; **NAOUM et al.**, 2002; Disponível em: <<https://bvsms.saude.gov.br/27-10-dia-nacional-de-luta-pelos-direitos-das-pessoas-com-doencas-falciformes-3/>> Acesso em: 22/01/2025).

Conforme mencionado anteriormente, eritrócitos que contém HbS sofrem hemólise extravascular e intravascular, causando anemia crônica. A hemólise intravascular é mais prejudicial pois lesa os vasos sanguíneos diretamente, e a anemia resultante provoca estresse adicional no sistema cardiovascular, levando a uma elevação do débito cardíaco, dilatação da câmara ventricular, que resulta em um estresse da parede ventricular. (SUNDD et al., 2019).

Em um paciente positivo para DF possui taxa intrínseca de anemia hemolítica relativamente estável, quando estão em um estado estacionário, e a depender do genótipo da hemoglobina e níveis de hemoglobina fetal (HbF). Já os pacientes que possuem taxas altas de hemólise, tem menos Hb em estado estacionário com isso estão propensos a apresentar lesão vascular, doença cardíaca esquerda diastólica, que pode ocorrer provavelmente secundária ao processo isquêmico, pioram proporcionalmente à intensidade do esforço, hipertensão pulmonar, disfunção renal e outras consequências alavancadas pela doença que podem servir de alerta para sua presença no paciente (SUNDD et al., 2019; BERNARDO et al., 2020).

O principais sintomas da doença falciforme é gerado pela anemia hemolítica, como visto anteriormente é provocado pela maior facilidade de hemólise das hemácias alteradas. Dito isso, portadores de DF apresentam icterícia, devido ao aumento da bilirrubina indireta; poliúria, proteinúria, noctúria, fraqueza, cansaço extremo e baixa disposição, ocorrem pela menor quantidade de hemácias para transportar oxigênio e ferro para os tecidos. Pacientes com a doença falciforme em especial dos homozigotos apresentam as seguintes manifestações: retardo da maturação sexual, sobrecarga cardíaca, insuficiência cardíaca, pode contribuir também para a gênese das úlceras de perna. Nos primeiros anos de vida pode haver crises aplásticas devido a infecção por parvovírus, que provoca uma parada momentânea da eritropoiese. Em um indivíduo sem a doença a infecção viral passaria despercebida, pois a queda dos níveis de hemoglobina é pouco acentuada. Já

em indivíduos com Hbs, essa supressão da eritropoese agrava mais a anemia. É comum que os pacientes com anemia falciforme tenham repetidos infartos esplênicos, devido a doença muitas hemácias sofrem lise, no baço elas são retiradas da corrente sanguínea e destruídas, provocando a sobrecarga do órgão. (ZAGO *et al.*, 2007).

A dor é uma realidade em pacientes com doença falciforme, podendo ser aguda ou crônica. A vaso-oclusão causa isquemia tecidual provocando dor ao indivíduo, principalmente nos membros superiores e inferiores. Com o agravamento da doença a dor pode irradiar para a região torácica, acompanhada de dispneia, hipoxemia e febre. A síndrome da mão-pé é um processo inflamatório causado pela necrose da medula óssea das regiões distantes dos membros. A dor crônica geralmente está associada a necrose da cabeça do fêmur e úmero, causada por uma isquemia óssea crônica. Há manifestações tardias, como a presença de cálculos biliares que surgem após anos de hemólise crônica e aumento da excreção de bilirrubina.(ZAGO *et al.*, 2007).

Acidentes vasculares cerebrais em crianças com doença falciforme afetou até 10% de crianças antes que programas de triagem fossem inseridos no sistema de saúde. A ocorrência do acidente está ligada ao fenômeno reserva cerebral vascular diminuído. Áreas cinzentas corticais, possuem metabolismo aumentado em cérebros em desenvolvimento, e são muito dependentes de oxigênio. Esse oxigênio vem das artérias cerebrais e do fluxo sanguíneo cerebral, que é aumentado nos núcleos de base em crianças com SCD para compensar a anemia e a estenose, para isso a quantidade de oxigênio que o cérebro capta dos capilares sanguíneos aumenta. Entretanto, a capacidade auto regulatória do cérebro, que permite o ajuste do volume do vaso de acordo com a alteração de pressão arterial, é prejudicada na doença. Como os mecanismos compensatórios em estado estacionário, quando ocorre anemia aguda ou crônica ou infecção por parvovírus B19, o cérebro da criança com DF pode não ter reserva de oxigênio para a alta demanda. Nesses casos, as áreas cerebrais corticais e zonas de transição da substância branca e cortical, são mais propensas a isquemia e a sofrer infarto agudo. (SUNDD *et al.*, 2019).

Pacientes com doença falciforme têm mais chance de desenvolver síndrome torácica aguda, que pode ter origem devido a vaso-oclusão e infecções, na maioria simultaneamente. Em um evento hiper inflamatório,a interação do patógeno com as células epiteliais alveolares, promove liberação de citocinas, por conta da DF há heme e hemoglobina livres que foram liberadas por células falciformes, eles agem como padrões associados ao dano à eritrócitos (eDAMPs), com isso desencadeia o receptor Toll-like 4 e a sinalização do inflamassoma em células vasculares e inflamatórias. A interação plaqueta-neutrófilas dependentes de P-selectina promovem vaso-oclusão e trombose em arteríolas pulmonares e impede o fluxo sanguíneo pulmonar, levando a uma lesão de isquemia de reperfusão, impedindo relação do sangue com o ar, causando um vazamento do capilar alveolar, impedindo a troca gasosa, gerando uma insuficiência respiratória (SUNDD *et al.*,2019).

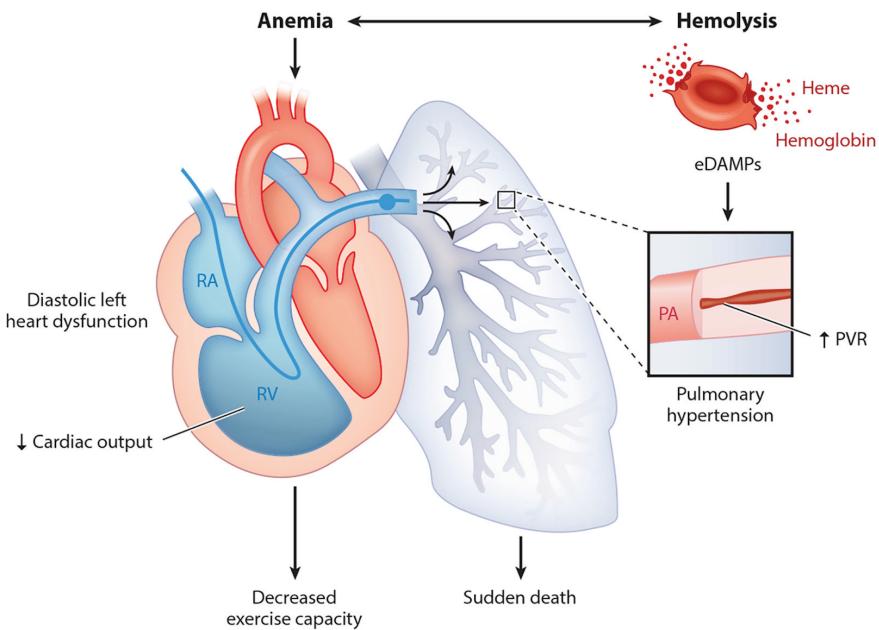


Figura ():Liberação de heme e hemoglobina, vaso-oclusão da artéria pulmonar. (SUNDD *et al.*, 2020)

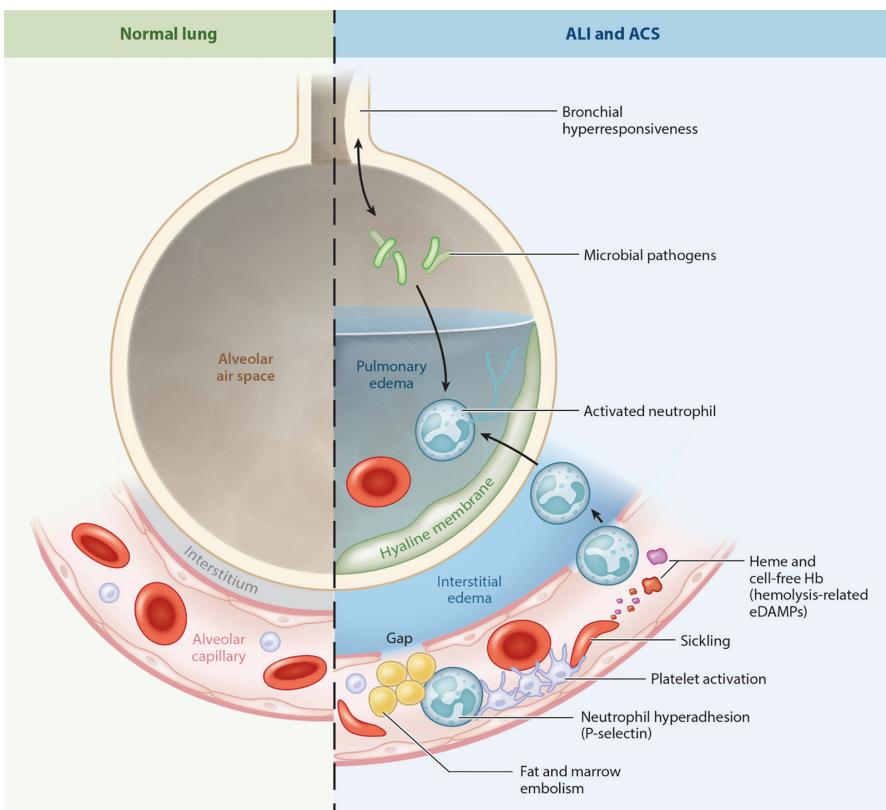


Figura ():Lesão de isquemia de reperfusão, impede a conexão do ar com o sangue, resultando em vazamento capilar alveolar. (SUNDD *et al.*, 2020)

A proteinúria, noctúria, poliúria, hipostenúria ocorrem devido a uma série de modificações e eventos que ocorrem no sistema urinário. A inabilidade de concentrar urina e consequentemente causando os outros sintomas, se deve a perda de néfrons justamedulares profundos, provocados pela DF. A acidificação da urina e excreção de potássio, causadas por acidificação no tubo distal devido a isquemia medular. Anormalidades funcionais do túbulo proximal, promovem níveis de creatinina sérica baixos, a produção de ácido úrico aumenta pela expansão da hematopoiese, porém os níveis séricos se mantêm normais. Em paciente com doença falciforme o nível de eritropoietina ser alto, não supre o necessário para superar a anemia, devido ao desvio a direita da curva de dissociação da hemoglobina em pacientes falciformes. com o agravamento da doença e progressão da insuficiência renal, os indivíduos necessitam de doses altas de reposição.(MAGALHÃES, 2007).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DF envolve análise clínica, exames laboratoriais e testes genéticos, com o objetivo de detectar a presença de HbS alterada e determinar a gravidade da condição. Testes complementares, como exames de imagem (ultrassonografia e ressonância magnética) e avaliações específicas (ultrassonografia Doppler), podem ser conduzidos para verificar o comprometimento de órgãos e monitorar as complicações ao longo do tempo (ELENDU *et al.*, 2023).

Há quatro etapas sobrepostas de testes: pré-concepção, pré-natal, neonatal e pós-neonatal. O teste pré-concepcional visa identificar pais assintomáticos que possam ter filhos em risco de DF e envolvem técnicas laboratoriais como métodos de química de proteínas, que permitem a separação das espécies de hemoglobina, como eletroforese de hemoglobina, cromatografia líquida de alta eficiência e focagem isoelétrica. O diagnóstico pré-natal é geralmente seguro, mas invasivo, oferecido a casais com resultados positivos na triagem pré-concepcional, sendo realizado no início da gestação. Este procedimento exige amostras de DNA fetal obtidas por análise de vilosidades coriônicas, geralmente a partir da 9^a semana de gestação. No momento do nascimento é utilizado método de análise da hemoglobina pela triagem neonatal, como o teste do pezinho, seguidos dos teste pós natais para confirmação e avaliação da doença. (KATO *et al.*,2018).

O Teste do Pezinho, parte da triagem neonatal, é fundamental para um diagnóstico precoce, pois pode diminuir a mortalidade e prevenir complicações. Embora esse teste identifique a presença de hemoglobinopatias através dos traços da hemoglobina variante, o perfil hemoglobínico característico da anemia falciforme só pode ser determinado após o sexto mês de vida, pois é nesse período que o nível de Hb S se torna superior ao de Hb fetal. Como teste confirmatório mais utilizado, a eletroforese ácida em ágar citrato ou agarose, capaz de identificar hemoglobinas HbA, HbF, HbC e HbS, se torna diagnóstico para a doença falciforme quando detectada a hemoglobina HbS. (PEREIRA *et al.*, 2022; ALMEIDA *et al.*, 2017).

TRATAMENTO

Como suporte ao tratamento, analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais, opioides e terapias de relaxamento são recomendados em casos de crises de dor aguda, característica da DF. Pacientes também são frequentemente orientados à hidratação intensa para prevenir crises vasos-occlusivas, principalmente em situações de risco aumentados, incluindo infecções ou exposição à temperaturas extremas. Já as transfusões de glóbulos vermelhos podem ser realizadas em casos específicos, como anemia severa, síndrome torácica aguda (STA) ou acidente vascular cerebral. Essas transfusões auxiliam no aumento da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue e na diminuição da quantidade de células falciformes. (ELENDU *et al.*, 2023).

A terapia modificadora da doença com hidroxiureia é atualmente o tratamento mais eficaz. O principal efeito da hidroxiureia é o aumento da produção de hemoglobina fetal, o que reduz os níveis de HbS e, consequentemente, a falcização das hemácias e a vaso-occlusão, além da diminuição da frequência dos episódios de dor, melhora nos níveis de hemoglobina fetal e na contagem de neutrófilos, redução da ocorrência de síndrome torácica aguda e da necessidade de transfusões sanguíneas. Além disso, também é recomendado o tratamento profilático com fenoximetilpenicilina potássica, benzilpenicilina benzatina ou eritromicina para prevenção de infecções bacterianas e da administração de vacinas com ênfase contra Pneumococo e Haemophilus influenzae. (KATO *et al.*, 2018).

Outro exemplo de tratamento modificador é o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, que envolve a substituição da medula óssea doente por células-tronco saudáveis de um doador geneticamente compatível, preferencialmente um irmão que seja idêntico ao antígeno leucocitário humano e não afetado. Esse procedimento acarreta riscos significativos e exige uma avaliação cuidadosa da elegibilidade do paciente. (BELL *et al.*, 2024)

CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce da doença contribui para uma maior sobrevida e melhor prognóstico do portador, destacando a importância de iniciar o tratamento o quanto antes. Esse tratamento será contínuo ao longo de toda a vida, de caráter paliativo e sintomático. As intervenções adotadas visam melhorar a qualidade de vida das crianças, prevenindo crises e reduzindo as complicações da doença (ELENDU *et al.*, 2023).

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, R. et al. Anemia falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. *Revista RBAC*, v. 40, n. 2, 2017.
2. BELL, V. et al. Sickle Cell Disease Update: New Treatments and Challenging Nutritional Interventions. *Nutrients*. v.16, no. 2, p. 258, 2024.

3. BERNARDO, R. N. et al. Influência da P-selectina nas crises vaso-occlusivas em pacientes com anemia falciforme: Revisão de literatura. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 9, 2020.
4. Biblioteca virtual em saúde (bvs). 27/10 – Dia Nacional de Luta pelos Direitos das Pessoas com Doenças Falciformes. Disponível em: <<https://bvsms.saude.gov.br/27-10-dia-nacional-de-luta-pelos-direitos-das-pessoas-com-doencas-falciformes-3/>> Acesso em: 22/01/2025.
5. BRANDOW, Sou et al. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. **Journal Of Hematology & Oncology**. Chicago, 2022.
6. CARLBERG, Katie. **Neonatal Erythrocyte Disorders**. 11 ed. [s.l.]: Elsevier Bv, 2024.
7. ELENDU, Chukwuka et al. Understanding Sickle cell disease: Causes, symptoms, and treatment options. **Medicine**. Nigeria, v.102, n.38, 2023.
8. FORTINI, R. G. et al. O cuidado familiar da criança com anemia falciforme. **Nursing**, v. 22, n. 250, p. 2734-2739, 2019.
9. FRENETTE, Paul S et al. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. **J Clin Invest.** New York, 2007.
10. GOMES, Romeu et al. The participation of cohabitants with sickle cell disease in health care: a bibliographic study. **Ciênc. Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v.25, n.8, 2020.
11. INUSA, Baba PD et al. Sickle cell disease—genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. **International journal of neonatal screening**, v. 5, n. 2, p. 20, 2019.
12. KARNA B, Jha SK, Al Zaabi E. Doença da hemoglobina C. [Atualizado em 29 de maio de 2023]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559043/>
13. KATO, Gregory J et al. Sickle cell disease. **Nature reviews disease primers**, 2018.
14. KIMURA, Elza M. et al. Identificação e caracterização de variantes novas e raras da hemoglobina humana. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, p. 316-319, 2008.
15. MAGALHÃES, Isis Q. Alterações renais nas doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, p. 279-284, 2007.
16. MURAO, Mitiko; FERRAZ, Maria Helena C. Traço falciforme: heterozigose para hemoglobina S. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, p. 223-225, 2007.
17. NAOUM, Paulo C. et al. Hb D/Talassemia beta associada à anemia crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 24, p. 51-52, 2002.
18. PEREIRA, B. et al. Anemia falciforme: letalidade, agravos e fatores epidemiológicos Sickle cell anemia: lethality, injuries and epidemiological factors. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 5001-5007, 2022.
19. SUNDD, Prithu; GLADWIN, Mark T.; NOVELLI, Enrico M. Pathophysiology of sickle cell disease. **Annual review of pathology: mechanisms of disease**, v. 14, n. 1, p. 263-292, 2019.

20. ZAGO, Marco Antonio; PINTO, Ana Cristina Silva. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, p. 207-214, 2007.

PERGUNTAS

1. Qual é a característica da hemoglobina S (HbS) que causa as crises vasocclusivas?
 - a) Aumento da afinidade pelo oxigênio
 - b) Formação de polímeros em baixa oxigenação
 - c) Redução da produção de glóbulos vermelhos
 - d) Incapacidade de transportar dióxido de carbono
2. Qual exame confirma o diagnóstico de Doença Falciforme?
 - a) Hemograma completo
 - b) Eletroforese de hemoglobina
 - c) Teste de Coombs direto
 - d) Gasometria arterial
3. Quais vacinas são prioritárias em pacientes com DF devido ao risco aumentado de infecções?
 - a) Hepatite A e B
 - b) Sarampo, caxumba e rubéola.
 - c) Pneumocócica e meningocócica.
 - d) Influenza e febre amarela.
4. Qual é o papel da hidroxiureia no tratamento da doença falciforme?
5. Por que pacientes com doença falciforme têm maior risco de infecções?