

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ANEMIA FALCIFORME: REVISÃO DE LITERATURA

DOI: 10.48140/digitaleditora.2022.005.1



RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar e difundir a população as informações sobre essa doença que se alastra por todo mundo com o foco no diagnóstico laboratorial dessa patologia.


MATERIAIS E MÉTODOS: O trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica, exploratório e descritivo, produzida com base em pesquisas realizadas e publicadas no espaço temporal 1993 a 2020 cujo tema abordado diz respeito ao “diagnóstico laboratorial da anemia falciforme”.

RESULTADOS: A triagem laboratorial é de suma importância, mas recomenda-se a realização de testes confirmatórios como a eletroforese de hemoglobina realizada pela metodologia de focalização isoelétrica e High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) para detecção de HbS.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: O diagnóstico precoce é primordial, pois se tem a diminuição da mortalidade que afetam pacientes com anemia falciforme o acompanhamento durante a vida adulta é fundamental para diminuir as crises.

Adão Halysson Rocha Nynes

Graduando em Farmácia da Faculdade AESPI- Ensino Superior do Piauí Teresina- PI.

 <https://orcid.org/0000-0002-4425-1536>

Antônio Fontenele de Aguiar Filho

Graduando em Farmácia da Faculdade AESPI- Ensino Superior do Piauí Teresina- PI

 <https://orcid.org/0000-0003-2645-3270>

Crisleiany Pereira da Costa

Graduanda em Farmácia da Faculdade AESPI- Ensino Superior do Piauí Teresina- PI

 <https://orcid.org/0000-0002-5878-7120>

Layse Oliveira Leal

Graduanda em Farmácia da Faculdade AESPI- Ensino Superior do Piauí Teresina- PI

 <https://orcid.org/0000-0003-2627-6948>

Weberth Barbosa Sousa Filho

Graduando em Farmácia da Faculdade AESPI- Ensino Superior do Piauí Teresina- PI

 <https://orcid.org/0000-0003-2372-1719>

Antônio Carlos de Carvalho

Farmacêutico, Mestre e Professor Assistente da Aespí – Ensino Superior do Piauí Teresina- PI

 <https://orcid.org/0000-0002-8108-1724>

PALAVRAS-CHAVES: Anemia Falciforme; Eletroforese de Hemoglobina; Diagnóstico Laboratorial.

LABORATORY DIAGNOSIS OF SICKLE ANEMIA: LITERATURE REVIEW

DOI: 10.48140/digitaeditora.2022.005.1

1

ABSTRACT

OBJECTIVES: Assess and disseminate information to the population about this disease, which is spreading throughout the world, with a focus on laboratory diagnosis of this pathology.

MATERIALS AND METHODS: The work consists of a bibliographical, exploratory and descriptive research, produced based on researches carried out and published in the period 1993 to 2020, whose theme concerns the "laboratory diagnosis of sickle cell anemia.

RESULTS: Laboratory screening is of paramount importance, but it is recommended to carry out confirmatory tests such as hemoglobin electrophoresis performed by the isoelectric focusing methodology and High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) for the detection of HbS.

FINAL CONSIDERATIONS: Early diagnosis is essential, as there is a reduction in mortality affecting patients with sickle cell anemia, monitoring during adulthood is essential to reduce crisis.

Recebido em: 14/01/2022

Aprovado em: 20/12/2022

Conflito de Interesse: não houve

Suporte Financeiro: não houve

KEYWORD: Sickle cell anemia; Hemoglobin Electrophoresis; Laboratory Diagnosis.



INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme é uma enfermidade genética a sua prevalência e morbidade tem sido objeto de inúmeros estudos. A informação e a melhoria do fluxo para a prevenção e o diagnóstico da respectiva doença melhora significativamente o diagnóstico e tratamento, segundo BRASIL (1996).

Segundo SHAFER (1996) em nosso País é considerado a mais comum doença hereditária monogênica. A doença é caracterizada por uma mutação que ocorre na globina beta da hemoglobina, ocorrendo assim uma geração de hemoglobina anormal, sendo nomeada de hemoglobina S (HBS), oposto a hemoglobina A (HBA). A criança é afetada com a modificação do gene quando, os seus progenitores são portadores assintomáticos de um único gene afetado (heterozigotos) HBA e HBS, gerando a modificação anormal do gene (homozigoto S S).

A anemia falciforme no Brasil ocorreu por conta do tráfico de escravos da África que iniciou em 1550 para trabalhar nos canaviais do Nordeste, sendo suspenso oficialmente em 1850 a partir da abolição da escravatura. Ocorreu enorme fluxo migratório no território Brasileiro ocorrendo a miscigenação racial que hoje temos no Brasil (RUIZ, 2007).

Para ABDON HERMETO E PENNA SOBRINHO (1945), originou-se em grandes centros trabalhos de pesquisa sobre as hemácias falciformes em grupos raciais onde foram divulgados uma frequência de drepanócitos em 200 crianças onde foi detectado um percentual de 8,33% das negras, 5,37% das mulatas e nenhuma das 72 brancas.

A Portaria 822/01 com o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), essa portaria trouxe muitas benfeitorias ao englobar as hemoglobinopatias a triagem neonatal mais conhecida como “teste do pezinho”, pois deu maior acessibilidade e acesso aos testes de seleção a todos os recém-nascidos brasileiros, independente de etnia, classe socioeconômica e localização geográfica. MINISTÉRIO DA SAÚDE (2001).

Para SHAFER (1996) quando tratada e diagnosticada precocemente e com uma participação efetiva da família, a mortalidade e morbidade tem uma diminuição bem efetiva.

Segundo A.P.P. (1996), o diagnóstico não precoce está associado à uma elevada mortalidade na infância e sendo muito difícil os que chegam a vida adulta. Em alguns casos temos comprometimento crônico de múltiplos órgãos dentre eles o baço quando é afetado temos casos graves de septicemia.

Segundo BRASIL (2001) a triagem neonatal para a identificação da hemoglobina S, baseia-se pelo PNTN de acordo com a portaria nº822/01, pois identificam outras doenças além das hemoglobinopatias. De acordo com CAMPBELL et al (1993) geralmente os sintomas da doença falciforme aos recém-nascidos só representam 20%, isso ocorre por conta da hemoglobina fetal que possui um efeito protetor.

É possível verificarmos que a doença falciforme pode dificultar todos os órgãos, afetando-os de maneira bem significativa comprometendo a perspectiva de vida e a atividade laboral.

Através do que já foi relatado é perceptível que se faz necessário para a qualidade de vida dos pacientes uma boa triagem neonatal das hemoglobinopatias e o referido trabalho busca oferecer pontos de reflexão ao tema.

A relevância do estudo está na contribuição que o mesmo poderá proporcionar para ampliar a visão no âmbito do diagnóstico laboratorial da anemia falciforme nos profissionais de saúde e dos pacientes acerca do acesso ao diagnóstico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Como método, o trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica, exploratório e descritivo, produzida com base em pesquisas realizadas e publicadas no espaço temporal 1993 a 2020 cujo tema abordado diz respeito ao “diagnóstico laboratorial da anemia falciforme”.

Para sua elaboração, foram utilizados periódicos anexados em base de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico, destacando principalmente os descritores: Anemia Falciforme; Eletroforese de Hemoglobina; Diagnóstico Laboratorial.

Quanto aos critérios de inclusão, foram selecionadas publicações escritas de preferência no idioma português, dentro do recorte temporal, 1993 a 2020, e que atendesse os objetivos propostos pela pesquisa. Quanto aos critérios de exclusão, foram excluídas as publicações fora do recorte temporal estabelecido no projeto e que não correspondiam aos objetivos propostos pela pesquisa.

Nesta revisão de literatura foram selecionados 5 artigos, nas bases de dados foram combinados conforme descritores. Em um primeiro momento após a combinação foram encontrados 3100 artigos que contemplavam os descritores. Logo em seguida uma nova triagem foi feita utilizando a faixa temporal dos últimos 27 anos, onde o resultado reduziu para 310 artigos.

Será construído um banco de dados alimentado por meio das análises obtidas do instrumento de coleta da pesquisa, no qual serão organizados em programa Microsoft Word 2007.

Quadro 1. Apresentação das produções organizadas em autores/ano de publicação, títulos e objetivos.

AUTORES/ ANO	TÍTULO	OBJETIVO
American Academy of Pediatric. 1996	Health Supervision for Children With Sickle Cell Diseases and their Families. Pediatrics.	Descrever o monitoramento da supervisão de saúde para crianças com doença falciforme e suas famílias.
BERTHOLO LC, 2006.	Focalização isoyelétrica na identificação das hemoglobinas.	Analisar as diferenças observadas pelas metodologias eletroforéticas em acetato de celulose e em ágar amido em comparação com a focalização isoelétrica (IEF) e o estabelecimento de um padrão amostral apresentando as principais posições das hemoglobinas anormais, com enfoque nas observadas na população brasileira.
BRASIL, 2001.	A Portaria no 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil.	Desenvolvimento de ações de triagem neonatal em fase pré-sintomática, acompanhamento e tratamento das doenças congênitas detectadas inseridas no Programa em todos os nascidos-vivos, promovendo o acesso, o incremento da qualidade e da capacidade instalada dos laboratórios especializados e serviços de atendimento, bem como organizar e regular o conjunto destas ações de saúde.

BRASIL, 2002.	Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes	O objetivo básico do aconselhamento genético é o de permitir a indivíduos ou famílias a tomada de decisões conscientes e equilibradas a respeito da procriação. Trata-se, portanto, de um objetivo primordialmente assistencial, que pode ter ou não consequências preventivas ou eugênicas. Os indivíduos são conscientizados do problema, sem serem privados do seu direito de decisão reprodutiva.
BRASIL, 2007.	Manual da Anemia Falciforme para a População.	Promover uma mudança na história natural da anemia falciforme no Brasil, reduzindo a taxa de mortalidade e de adoecimento dessas pessoas.
BRASIL, 2015.	Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática.	O objetivo da Linha de Cuidado é contribuir para a promoção de uma mudança na história natural da DF no Brasil, de modo a reduzir a taxa de morbi letalidade, além de promover longevidade com qualidade às pessoas com essa doença.
BRUNETTA, M.D.; et al, 2010.	Manejo das complicações agudas da doença falciforme	O conhecimento das intercorrências na Doença Falciforme é de extrema importância para todos os níveis de atendimento destes pacientes. A detecção precoce das complicações possibilita tratamento adequado e diminuição da morbimortalidade relacionada a elas.
CAMPBELL, 1999.	Evaluation of cation- exchange HPLC compared with isoelectric focusing for neonatal hemoglobinopathy screening.	Este estudo comparou a detecção de anormalidades de hemoglobina entre o método IEF manual existente e o da HPLC de troca catiônica automatizada para determinar a confiabilidade da HPLC e se um sistema automatizado economizaria tempo no laboratório.
FERRAZ M.H.C et al, 2007	Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida.	Descrever O diagnóstico laboratorial da doença no neonato baseia-se na detecção da hemoglobina S utilizando-se preferencialmente as técnicas de IEF e/ou HPLC que apresentam elevada sensibilidade e especificidade. Estes métodos permitem também a detecção dos portadores de traço e de outras hemoglobinas variantes. Na doença falciforme as principais possibilidades fenotípicas ao nascimento são: Hb FS, Hb FSC, Hb FSA e Hb FSD-Punjab.
MESIANO, CARLOS A.M, 2001.	Anemia Falciforme Fundamentos Teóricos e Práticos.	Orientar e auxiliar os portadores desta patologia, representando seus interesses junto às diversas instâncias. Nesses programas e associações caminham para duas perspectivas, a identificação e o aconselhamento genético dos casais heterozigotos (portadores de hemoglobina S) a fim de diminuir a frequência de portadores de anemia falciforme.
NOGUEIRA KDA et.al. , 2013.	Diagnóstico Laboratorial da Anemia Falciforme.	O objetivo deste trabalho é informar a população sobre essa patologia que se dissemina pelo mundo, focando nos exames laboratoriais utilizados no diagnóstico da anemia falciforme.
PRUDENCIO B.C.A.B et al, 2000.	Comparação de metodologia utilizada para a detecção de Hemoglobina S (Hb S) em doadores de sangue.	A padronização de técnica de triagem de hemoglobina S em doadores de sangue, através da comparação dos testes de triagem de hemoglobina S (ID Diamed) em doadores, em uso em bancos de sangue, com teste de solubilidade ajustado para esta finalidade.
RUIZ, MILTON A, et al, 2007.	Anemia falciforme: objetivos e resultados no tratamento de uma doença de saúde pública no Brasil.	Verificar a partir de observações iniciais do amigo, já falecido, Carlos Zindell, obstetra da Casa de Saúde de Santos, que alertava sobre a incidência de processos infecciosos em gestantes negróides e da necessidade de se pesquisar hemoglobinopatia S.
SHAFER, F. F., 1996.	Newborn Screening for Sick Cell Disease: 4 years of Experience from California's.	Neste artigo, descrevemos o sucesso de um programa exclusivo de triagem neonatal para doença falciforme e outras hemoglobinopatias. Apresentaremos e discutiremos 4 anos de experiência do Programa de Triagem de Hemoglobinopatia Neonatal da Califórnia.
ZANATTA, T., et al, 2009.	Comparação entre métodos laboratoriais de diagnóstico de doença falciforme.	É realizar uma revisão bibliográfica sobre os diferentes métodos laboratoriais utilizados no diagnóstico de doenças falciformes, abordando as principais metodologias disponíveis em laboratório clínico, comparando suas metodologias, enfatizando vantagens e desvantagens, considerando a focalização isoeétrica, como padrão-ouro estabelecido pelo Ministério da Saúde/Brasil.

Fonte: dados da pesquisa/2021

RESULTADO E DISCUSSÃO

Para Ferraz MHC et. al (2007) o diagnóstico laboratorial é considerado complexo e que para sanar dúvidas é necessário um especialista na área, para auxiliar no esclarecimento de dúvidas em casos mais complexos, pois se dever ter a análise da herança genética, idade e a condição de armazenamento do material biológico.

Segundo K. D. A. NOGUEIRA, et. al. (2013) diz que os testes são divididos em pré-diagnósticos e diagnóstico confirmatório da hemoglobinopatia. O mesmo autor classifica em exames pré-diagnósticos, hemograma, teste de solubilidade, teste de falcização, focalização isoelétrica e triagem neonatal e já o exame diagnóstico é a eletroforese de hemoglobina em agarose ou celulose.

Segundo BRUNETTA, et. al.(2010) o diagnóstico precoce é de suma importância, pois se tem a diminuição por morte prematura que podem afetar os pacientes com anemia falciforme e o acompanhamento durante a vida adulta é fundamental para diminuir as crises falcêmicas.

Para NOGUEIRA (2013), por meio do hemograma completo, através da microscopia óptica tem-se a possibilidade de visualizar o drepanócitos, ou seja, um teste de triagem, já se têm um pré diagnóstico. Segundo PRUDÊNCIO et al (2000) o hemograma realizado em aparelho automatizado dá informações complementares de suma importância na evolução da doença, um dos indicadores que se elevam muito é o RDW (índice do tamanho das hemácias) que está acima de 19% e a presença de uma leucocitose.

De acordo com ZANATTA (2009), para a realização do teste de falcização é necessário adicionar um reagente de metabissulfito de sódio e adicionar em sangue total colocando-o sob uma lamina e uma lamínula e depois passar um esmalte para que se tiver Hb S elas iram se deformarem, por estarem sob baixa tensão de oxigênio.

Para MESIANO (2001), mesmo o teste de falcização sendo positivo não é possível fazer a distinção entre um traço falcêmico e anemia falciforme, por isso prescinde de outros exames para a confirmação o mesmo autor relata que o referido teste pode levar a resultados falsos-negativos em recém-nascidos, por ocasião dos baixos níveis de hemoglobina S e aos altos níveis de hemoglobina fetal.

Segundo BRASIL (2015) o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) preconiza métodos de maior sensibilidade e especificidade, sendo a eletroforese de hemoglobina realizada pela metodologia de focalização isoelétrica e High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), servindo como diagnóstico da anemia falciforme quando apresenta HbS. A detecção da HbS são realizadas por laboratórios especializados em biologia molecular onde realizam a eletroforese em agarose (ácida) e celulose (alcalina).

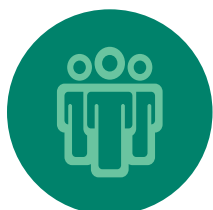
De acordo com BRASIL (2016) o método de focalização isoelétrica tem sido disponibilizado para o diagnóstico das hemoglobinopatias, pois possui uma maior capacidade de resolução. A sua técnica consiste em utilizar ph pré formulados e ponto isoelétrico que permite o isolamento e assim consegue-se diferenciar as hemoglobinopatias. BERTHOLO e MOREIRA (2006), descrevem essa técnica confirmando que permite o diagnóstico preciso, pois através do sistema automatizado de alta voltagem permite a separação das bandas das hemoglobinas.

De acordo com BRASIL (2002) a doença se torna mais grave, quando temos uma maior concentração de HbS. Quando se tem a influência de outras hemoglobinas dentro da célula, tem-se a diluição, por conseguinte diminui o contato entre os eritrócitos que possam acarretar um futuro polímero.

Segundo BRASIL (2001) a triagem neonatal para a identificação da hemoglobina S, baseia-se pelo

PNTN de acordo com a portaria nº822/01, pois identificam outras doenças além das hemoglobinopatias. De acordo com CAMPBELL et al (1993) geralmente os sintomas da doença falciforme aos recém-nascidos só representam 20%, isso ocorre por conta da hemoglobina fetal que possui um efeito protetor.

Percebe-se que os exames são divididos em pré-diagnósticos e diagnósticos e cada um desses exames tem sua respectiva relevância, sendo o teste do pezinho realizado após o nascimento a melhor estratégia para assegurar uma boa qualidade de vida aos portadores da doença.



CONCLUSÃO

O estudo comprovou que o diagnóstico no estágio inicial desta hemoglobinopatia é de suma importância, pois aumenta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, abatendo as suas implicações, diminuindo os seus conflitos clínicos e alargando o tempo de vida dos pacientes.

Verificou-se que o diagnóstico da anemia falciforme são utilizados os respectivos testes laboratoriais como: hemograma, teste de solubilidade, focalização isoelétrica, imunoensaio, teste de falcização, dosagem de hemoglobina fetal e hemoglobina A2, triagem neonatal, sendo a técnica de eletroforese de hemoglobina considerada padrão ouro para a confirmação.

A anemia falciforme é uma mutação genética da hemoglobina e essa alteração morfológica das hemácias gera múltiplos sintomas: icterícia (cor amarela nos olhos), palidez, cansaço, crises de dor, infecções, úlceras nos tornozelos, dor no baço e síndrome mão-pé (crises de dor, inchaço e vermelhidão que acomete mãos e pés de crianças pequenas). Contudo temos indivíduos que são traços falcêmicos, sendo assintomático e ao realizar os exames laboratoriais a maioria dos parâmetros se exibirá na normalidade.

Nesse sentido, os testes apresentados na atual revisão corroboram com conhecimentos e destaca a seriedade do diagnóstico laboratorial da Anemia falciforme.

REFERÊNCIAS

A. A. P. (1996). American Academy of Pediatric. Health Supervision for Children With Sickle Cell Diseases and their Families. *Pediatrics*, V. 98, N. 3 September. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/98/3/467.full.pdf> . Acessado dia 08 de Abril de 2021.

BERTHOLO LC, MOREIRA HW. Focalização isoyelétrica na identificação das hemoglobinas. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2006 June;42(3): 163-8. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/244928643_Focalizacao_iseletrica_na_identificacao_das_hemoglobinas. Acessado dia 07 de Abril de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde (2001). A Portaria no 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html. Acessado dia 27 de Março de 2021.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes, 1º ed. ANVISA, Brasília, 2002, disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf> Acesso em 08 de Abril de 2021.

BRASIL. Secretária de Atenção à Saúde. Manual da Anemia Falciforme para a População. Texto de Joice A. J, Paulo Ivo C. A Silma Maria A. M. Brasília/DF: Editora do Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Manual-da-Anemia-Falciforme-para-a-populacao.pdf>. Acesso em 07 de Abril de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 80p. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf. Acessado dia: 01 de Abril de 2021.

BRUNETTA, M.D.; et al. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Rev. Medicina (Ribeirão Preto)* 2010. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/incid/article/view/180>. Acessado dia 08 de Maio de 2021.

CAMPBELL M, HENTHON JS, DAVIES SC. Evaluation of cation-exchange HPLC compared with isoelectric focusing for neonatal hemoglobinopathy screening. *Clinical Chemistry*. 1999;45(7); 969-75. Disponível em: <https://academic.oup.com/clinchem/article/45/7/969/5643249>. Acessado dia 02 de Maio de 2021.

FERRAZ MHC, MURAO M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007 set; 29(3):218-22. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/6xykMK3SWJNQMy8MfG6ZkRk/?lang=pt&format=pdf>. Acessado dia 09 de Maio de 2021.

MESIANO, CARLOS A.M, Anemia Falciforme Fundamentos Teóricos e Práticos, Brasília. 2001, disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/8651/1/9660708.pdf> >Acesso em 06 de Abril de 2021.

NOGUEIRA KDA et.al. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.6, n.4, Pub.2, Outubro 2013. Diagnóstico Laboratorial da Anemia Falciforme. ISSN 1983-6708. Disponível em: <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/64/2.pdf> >. Acessado dia 07 de Abril de 2021.

PRUDENCIO B.C.A.B, COVAS DT, BONINI-DOMINGOS CR. Comparação de metodologia utilizada para a detecção de Hemoglobina S (Hb S) em doadores de sangue. Rev. bras. hematol. hemoter. 2000; Aug; 22(2): 99-109. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/c6Vyb4Zx7nh6FMkZyJZkK8Q/?lang=pt>. Acessado dia: 03 de Abril de 2021.

RUIZ, MILTONA.. Anemia falciforme: objetivos e resultados no tratamento de uma doença de saúde pública no Brasil. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, Sept. 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300001&lng=en&nrm=iso>.

SHAFFER, F. F. (1996). Newborn Screening for Sickle Cell Disease: 4 years of Experience from California's. Newborn Screening Program. Journal of Pediatric Hematology/Oncology- 18 (01) 36-41.

ZANATTA, T., MANFREDIN, V., Comparação entre métodos laboratoriais de diagnóstico de doença falciforme. 2009. Disponível em: <<http://www.anemiasfalciforme-angola.org/homepage/images/DOCUMENTOS/400.pdf>> . Acesso em 06 de Abril de 2021.