ANEMIA FALCIFORME E OS AGRAVOS NA GESTAÇÃO

SICKLE CELL ANEMIA AND THE AGGRAVATIONS IN PREGNANCY

BEATRIZ ALMEIDA DE LIMA¹, GABRIEL DA SILVA PASSOS¹, VANESSA TEIXEIRA¹, MARCIA GUERINO DE LIMA^{2*}

1. Graduando do curso de Graduação em Enfermagem do Centro Universitário Maurício de Nassau de Cacoal – UNIFACIMED (2023); 2. Docente do curso de graduação em Enfermagem. Especialista em Obstetrícia e Didática do Ensino Superior.

* Av. Antônio João, número 264, bairro Novo Cacoal, Cacoal, Rondônia, Brasil. CEP: 76962-180. marcia_guerino211@hotmail.com

Recebido em 18/05/2023. Aceito para publicação em 19/07/2023

RESUMO

A doença falciforme afeta quase que exclusivamente pessoas com ascendência africana. Os portadores da doença falciforme podem apresentar sintomatologia importante e graves complicações. A mutação da hemoglobina (HbS) afeta a morfologia do eritrócito que adquire a forma de foice, afetando a circulação sanguínea com ocorrência de vaso-oclusão, hemólise crônica, inflamação e ativação endotelial. Realizou-se uma revisão narrativa da literatura considerando a anemia Falciforme, gestação na anemia falciforme e complicações na Gravidez em pacientes com DF, entre o período de 2010 a 2023. Os resultados encontrados apontam que a gestação na doença falciforme apresenta risco materno-fetal, independentemente do genótipo (SS, SC ou S-β-Talassemia), entretanto, não existe uma restrição em relação à ocorrência da gestação, mas, sim, uma recomendação para acompanhamento precoce e aconselhamento gênico. Conclui-se que a DF é fator de riscos para morbidade/mortalidade e resultados perinatais adversos, afetando a saúde das gestantes, feto e recém-nascido.

PALAVRAS-CHAVE: Gestação; mutação; hemoglobina; hemólise crônica.

ABSTRACT

Sickle cell disease affects almost exclusively individuals of African descent. People with sickle cell disease can present significant symptoms and serious complications. The mutation in hemoglobin (HbS) affects the morphology of red blood cells, causing them to acquire a sickle shape, which impacts blood circulation, leading to vaso-occlusion, chronic hemolysis, inflammation, and endothelial activation. A narrative literature review was conducted considering Sickle Cell Anemia, pregnancy in sickle cell anemia, and pregnancy complications in patients with sickle cell disease, between the period of 2010 and 2023. The findings indicate that pregnancy in sickle cell disease presents maternal-fetal risks, regardless of genotype (SS, SC, or S-β-Thalassemia). However, there is no restriction on the occurrence of pregnancy, but rather a recommendation for early monitoring and genetic counseling. It is concluded that sickle cell disease is a risk factor for morbidity/mortality and adverse perinatal outcomes, affecting the health of pregnant women, fetus, and newborn.

KEYWORDS: Gestation; mutation; hemoglobin; chronic hemolysis.

1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é caracterizada como uma enfermidade que atinge grande proporção de pessoas de origem africana. Esta ocorre quando o indivíduo recebe a herança homocigótica dos genes da hemoglobina (Hb) S. A identificação dos eritrócitos em forma de foice é a chave para o diagnóstico da doença. Sua forma anormal causa oclusão dos vasos e hemólise, originando crises de dor, isquemia nos órgãos e complicações sistêmicas variadas. As crises de dor aguda são frequentes, assim como a incidência de infecção, aplasia da medula óssea ou envolvimento do pulmão, causando a síndrome torácica aguda e o óbito. O quadro clínico do paciente acometido pela doença converge para a ocorrência de anemia aguda. Seu diagnóstico é possível com a observação das células falciformes no exame direto do sangue periférico e através do exame de eletroforese de hemoglobina¹.

Dados recentes apontam que cerca de 40% da população africana sofrem com a DF. O que fortalece o conceito de doença problemática e preocupa a gestão de saúde pública, em razão de sua cronicidade e alta taxa de morbimortalidade. Após surgir no continente africano, a doença falciforme chegou ao Brasil e demais países graças a exploração do povo africano e sua utilização como mão de obra escrava. O Brasil possui parte de sua população composta por afrodescendente, resultando em 0,1 a 0,3% da população vivendo com a doença, com prevalência nas regiões sudeste e nordeste do país².

No período de 2014 e 2020, o registro médio de casos da doença observados em crianças chegou a 1.087 novos casos, resultando em 3,78 a cada 10 mil nascidos vivos. Ante estes registros, os pesquisadores estimam que atualmente existam cerca de 60 a 100 mil indivíduos com a doença Falciforme no País. Apresentando distribuição heterogênea, e os maiores índices de casos nos estados: Bahia, Distrito Federal e o Piauí. Entretanto, segundo os registros do SUS, entre 2014 e 2019 os óbitos em decorrência da doença ocorreram na segunda década de vida dos afetados, com idade variante de 20 aos 29 anos. Ainda conforme os registros, o Brasil registra mais de um óbito por dia em decorrência da doença, com uma média de 1 (um)

óbito por semana em crianças de 0 a 5 anos³.

A gestação na doença falciforme é de maior risco para a gestante, feto e recém-nascido, no entanto, não é raro ou contraindicado. As mudanças hormonais e fisiológicas durante a gestação exigem um maior fluxo sanguíneo, o que é essencial para a nutrição do embrião. Sendo assim, para as pessoas com a doença, é um período crítico que provoca anemia aguda e vários episódios de crise de dor, além de favorecer as complicações fetais, como partos pré-termos, sofrimento fetal durante o trabalho de parto e no parto, com maior probabilidade de mortalidade⁴.

A ocorrência de anemia na gestação é uma preocupação da área obstétrica, entretanto, pode ser corrigida com o uso de medicação adequada, como a suplementação de sulfato de ferro, e mediante Medição do folato sérico. Entretanto, a ocorrência de gestação na anemia falciforme deve ser vista como um momento crítico, uma vez que independentemente do genótipo (SS, SC ou S-β-Talassemia) os riscos são os mesmos, assim como o agravamento da doença na gestante e a interferência direta na evolução gestacional. Outro ponto de preocupação é a complexidade do tratamento, uma vez que com a progressão da gestação a anemia se agrava. O que exige um tratamento rápido das crises álgicas para não comprometer a gestação⁵.

A saúde básica e atenção primária são as portas de entrada e de atendimento da gestante durante o acompanhamento gestacional. O pré-natal é fundamental para assegurar a saúde de mãe e filho. Neste período é possível detalhar a ocorrência e prevalência de patologias que afetem o período gestacional. Entre elas, destaca-se a grande incidência de hemoglobinopatias, como a anemia falciforme, que afeta, principalmente, mulheres negras, pretas ou pardas (afrodescendentes). Por questões relacionadas à organização social do país, tais mulheres estão em sua maioria em situação de vulnerabilidade social. Sendo assim, necessitam de um acompanhamento prioritário e monitoramento específico nas unidades básicas de saúde. Ante o exposto, visando ampliar o conhecimento a respeito da problemática, e, ainda, divulgar novas fontes de pesquisas e fornecer esclarecimento para os profissionais empenhados na atenção básica, este estudo buscou na literatura atual mais informações a respeito da DF, contribuindo para a visibilidade da população atingida, e favorecendo o ganho de conhecimento relacionado aos mecanismos da DF e aos tratamentos disponíveis.

Com base nessas considerações, este estudo objetiva descrever as complicações da anemia falciforme nas gestantes e fetos no período gestacional, abordar sua fisiopatologia, com foco na identificação dos efeitos da doença para o feto no período gestacional e, ainda, analisar as complicações causadas pela anemia falciforme nas gestantes e os seus agravos no trabalho de parto.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão narrativa da

literatura, utilizando os descritores “Anemia Falciforme”, “Gestação na anemia falciforme” e “Complicações na Gravidez em pacientes com DF”. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos publicados nas línguas inglesa e portuguesa, no período de 2010 a 2023, excluindo-se as produções que avaliassem as principais complicações da Anemia Falciforme em mulheres não gestantes. Como critérios de inclusão foram selecionados artigos publicados nas línguas inglesa e portuguesa, no período de 2010 a 2023, e excluídas as produções que avaliassem as principais complicações da Anemia Falciforme em mulheres não gestantes. A coleta de dados foi realizada de setembro de 2022 a abril de 2023. Sendo encontrados inicialmente 30 artigos que abordavam a temática, após a realização da primeira avaliação apenas 18 artigos contribuíam para a proposta do trabalho por apresentarem, ao menos, um dos descritores selecionados. Neste estudo, analisaram-se artigos de acesso público e gratuito disponíveis nas referidas bases de dados da literatura científica e, portanto, não houve necessidade de tramitação no Comitê de Ética em Pesquisa no Sistema CEP/CONEP, conforme Resolução CNS n.º 510/2016(18). Afirmamos não haver conflito de interesse na execução desta revisão.

3. DESENVOLVIMENTO

A doença falciforme

A doença falciforme (DF) é vista como um problema crítico de saúde global, despontando como uma doença genética comum e de ocorrência ao nível mundial, sua particularidade se deve à inconstância nos sinais clínicos e à variabilidade em sua manifestação, entretanto, existe um consenso relacionado às potenciais complicações e agravamento do quadro clínico, com ocorrência de morbidade ao longo da vida, além de alto risco de mortalidade prematura⁶.

Descrita pela primeira vez pelo médico norte-americano James Herrick no ano de 1910, foi apresentada como uma anemia hemolítica crônica, com prevalência em povos de origem mediterrânea. No Brasil, no ano de 1946 o médico Jessé Santiago Acioly Lins apresentou um estudo completo e bem-estruturado que apresentava o mecanismo de transmissão genética da doença, classificando-a como uma doença autossômica recessiva, e traçando tratamentos e métodos possíveis para combatê-la. Acioly também abordou a incidência da doença em território brasileiro e sua relação com a ancestralidade de povos do continente africano⁷.

A doença da anemia falciforme é um exemplo real da atuação da seleção natural. Esta resolução se evidenciou durante a realização de um estudo no África, região castigada pela malária. Segundo os pesquisadores, a presença do protozoário causador da malária *Plasmodium falciparum* em algumas regiões endêmicas da África, contribuiu para a preservação e transmissão dos genes para as próximas gerações, uma vez que os indivíduos possuidores da mutação da

hemoglobina (Hb S) apresentavam uma maior resistência à malária em comparação aos demais indivíduos. Pesquisas realizadas com doentes de anemia falciforme na década de 1990 apontaram que o gene HB S teria surgido em mais de uma região da África, e em localidades da Arábia Saudita e Índia. Atualmente, 40% da população africana é portadora da DF que atinge uma prevalência de 2 a 3% da população⁸.

Em território brasileiro, a DF apresenta representatividade em torno de 0,1 a 0,3% da população negra, possuindo um grande potencial de expansão. Este fato está relacionado à variedade genética e alto grau de miscigenação em nosso país⁹. O que justifica a alta taxa de incidência do traço falciforme (TCE), que se refere a pessoas assintomáticas (portadoras do genótipo), com prevalência de 4% na população geral e de 6-10% entre os afrodescendentes¹⁰.

Fisiopatologia da doença falciforme

A DF é uma doença hemolítica de caráter autossômico recessivo, que se manifesta em indivíduos homocigotos para Hemoglobina S (HbS). Essa alteração ocorre em decorrência de uma mutação que causa a substituição do ácido glutâmico por valina no 6º aminoácido da cadeia beta. A Hb S oxigenada é menos solúvel que a Hb A oxigenada, causando a polimerização dos eritrócitos em condições de hipóxia (com baixo PO₂), levando à formação de um gel semissólido que deforma a estrutura dos eritrócitos para modo falciforme. Assim os eritrócitos distorcidos, se tornam inflexíveis, o que causa a adesão ao endotélio vascular e o entupimento das arteríolas e pequenos capilares^{2,1}.

Sendo a DF uma alteração genética que afeta a produção de hemoglobinas responsáveis por realizarem o transporte de oxigênio na corrente sanguínea, seus distúrbios ocorrem em razão de uma mutação específica no gene (beta globina). A fisiopatologia é caracterizada por episódios vaso-oclusivos e anemia hemolítica, levando a infarto e/ou lesão endotelial, provocando inflamações, e até mesmo trombose. Com a alteração de suas estruturas os eritrócitos falciformes são frágeis, o trauma mecânico da circulação causa seu rompimento (hemólise), resultando em complicações agudas e danos progressivos aos órgãos^{11, 12}.

Com a apresentação do formato de foice as hemácias tendem a se ligar aos vasos sanguíneos e, também, a outras hemácias dificultando a circulação sanguínea, e ocasionando o entupimento dos vasos sanguíneos, ocasionando as crises de dor e alterações em praticamente todos os órgãos do corpo. Além do gene para a Hb S, uma pessoa pode herdar ainda um gene para outras hemoglobinas alteradas, como as hemoglobinas C, D, E além da beta Talassemia. Todas essas combinações possíveis com a Hb S são exemplos de doença falciforme e apresentam os mesmos sinais e sintomas da anemia falciforme, tratadas de forma similar¹³.

A gestação na Doença falciforme

A gestação na doença falciforme consiste em uma problemática, causando risco materno-fetal, independentemente do genótipo (SS, SC ou S-β-Talassemia). A gestação exige um maior fluxo sanguíneo e a nutrição do embrião, fato esse que pode agravar a doença, aumentando o quadro de anemia assim como sua frequência, além de intensificar as crises dolorosas e as infecções. Além de afetar a saúde da mãe, a doença falciforme pode causar comprometimento e a interrupção da gestação com ocorrência de óbito fetal¹⁴.

Considerando a ação da doença, e as alterações fisiológicas decorrentes da gestação como o aumento do fluxo sanguíneo e a hemostasia, a mulher portadora da DF precisa de um acompanhamento específico durante o período gestacional e parto. Uma vez que a Anemia Falciforme pode influenciar desfavoravelmente a evolução gestacional, com potencial de complicações materno-fetais¹².

Uma gravidez bem-sucedida depende do crescimento do feto num ambiente intrauterino saudável, seguida de trabalho de parto e parto, quando a vida extrauterina pode ser mantida. Um ótimo crescimento fetal é fundamental para o desenvolvimento do feto, mantido pelos substratos maternos liberados pela placenta. Quem regula a quantidade de substrato que o feto recebe é o fluxo sanguíneo uterino para a placenta. A placenta de pacientes com anemia falciforme é diferenciada em tamanho, localização e aderência à parede uterina e histologia. Normalmente, apresentam um tamanho menor em razão de possuírem um baixo fluxo sanguíneo, causado pela vaso-oclusão. Durante a gestação as alterações histopatológicas da placenta incluem: fibrose das vilosidades; infartos; e calcificações. Logo, a maior incidência de aborto, o atraso e contenção de crescimento intrauterino, parto prematuro e mortalidade perinatal estão ligados à fisiopatologia da doença falciforme¹⁵.

Diversos estudos fazem comparações entre a gestação normal e a que ocorreu na DF, resultando na identificação de diversas complicações. Os principais motivos são as crises vaso-oclusivas, infecções do trato urinário, trombose venosa profunda e acidente vascular cerebral, além de complicações pulmonares, insuficiência renal crônica, cesariana e casos de morte materna. As complicações fetais incluem a diminuição do crescimento fetal, parto prematuro, baixo peso ao nascer, sofrimento fetal durante o trabalho de parto e aumento da mortalidade perinatal¹⁶.

4. DISCUSSÃO

Um estudo acompanhou a gestação de 55 mulheres portadoras da doença, com observação do quadro clínico e sintomas apresentados ao longo do acompanhamento. Resultando em 29 partos bem-sucedidos, com 19 (65,5%) recém-nascidos a termo e 10 pré-termo; destes, 24 (82,7%) partos ocorreram mediante cesarianas, e 5 (17,2%) partos, de forma

natural. Com idade gestacional média ao nascer e a idade da mãe foram de 36,6 semanas (30–40) e 26,7 anos (17–39), respectivamente. Não houve ocorrência de morte materna, mas, sim, complicações, sendo as principais relatadas: pré-eclâmpsia e diabetes gestacional, crise vaso-oclusiva, infecção do trato urinário e síndrome torácica aguda, respectivamente. Contudo, o número óbitos fetais foi de vinte e seis (47,0%) com 24 óbitos fetais intrauterinos (14 abortos precoces, 10 abortos tardios e 2 natimortos)⁶.

Situação semelhante foi relatada ao analisarem a situação da anemia falciforme na gestação em 47 estudos publicados entre 1977 e 2020, totalizando 9.827 gestantes com DF acompanhadas. Conforme os dados triados pelos autores, a situação é problemática para ambos os envolvidos (mãe e feto), sendo que as gestantes que já convivem com a doença, se tornam extremamente vulneráveis, estando sujeitas às várias situações de risco, entre elas, foram observados episódios de hemorragia pós-parto, prematuridade, hipertensão provocada pela gravidez, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, cesariana, cesariana de segmento inferior e a morte materna¹⁴.

Enquanto os fetos correm maior risco de apresentarem baixo peso ao nascer, com restrição de crescimento na fase intrauterino, morte neonatal, mortalidade perinatal, sofrimento fetal agudo e morte fetal intrauterina. Além da ocorrência de casos de morbidade, como anemia grave, infecção do trato urinário, crise dolorosa, síndrome torácica aguda e crises vaso-oclusivas, com vários episódios de transfusão sanguínea (fortalecer suprir a demanda do organismo e a circulação sanguínea)¹⁴.

Um levantamento em trabalhos recentes, analisando a situação da gestação na DF, e em seus achados relataram a ocorrência serviram de fundamentação para alertarem sobre a gravidade da série de complicações materno-fetais da anemia falciforme. Os pesquisadores foram unânimes em comprovar a alta taxa de morbimortalidade para a gestante e para o feto, demonstrando a importância da abordagem da problemática e o investimento em tratamento e diagnóstico precoce⁴.

Estudo realizado na Índia, em uma região com várias tribos, por meio de coleta de dados por um período de quatro anos e meio, identificou o total de 14.640 internações maternas tribais, sendo que destas, 10.519 internações foram partos. As internações foram classificadas em doença falciforme, traço falciforme e doença não falciforme. A incidência da doença em gestante homocigotos (Hb SS) e com traço falciforme de origem tribais foram diagnosticadas em quase todas as gestantes. Os autores defenderam que o número de portadores da DF sofreria um aumento nos próximos anos. Embora tenha sido constatado que a porcentagem de natimortos, baixo peso ao nascer, partos pré-termo e transfusões sanguíneas foi maior em partos falciformes do que partos não falciformes, os autores argumentaram que a baixa qualidade de saúde de atenção à gestante contribuiu para o resultado¹⁷.

Evidenciou-se em estudo realizado entre 2011 e 2016, que, das 62 gestantes com acompanhamento, 39 pacientes apresentavam o genótipo (Hb AS) traço, e 23 mulheres eram portadoras da DF, com genótipos (Hb SC) 11 pacientes, (Hb SS) 10 pacientes e (Hb AC) 2 pacientes. As crises vaso-oclusivas foram as causas mais comuns de internação pré-parto, seguida de processos infecciosos. A complicação perinatal mais comum foi a prematuridade, ocorrendo em 26% dos casos, seguida de restrição de crescimento intrauterino, relatada em 6%. Durante o período gestacional as portadoras de DF precisam ser acompanhadas por equipe multidisciplinar¹⁸.

Estudo realizado avaliou 128 em mulheres com DF (95 com fenótipo SS, e 33, com SC) e 128 em mulheres com fenótipo AA, sem registro de óbito materno. E ocorrência de dois óbitos perinatais (2,1%) e cinco aloimunizações (5,3%), todos no grupo SS. Em comparação ao grupo-controle, a doença (HbSS) apresentou maior índice de pré-eclâmpsia (9,4% versus 2,3%, $p=0,03$), parto prematuro (15,8% versus 6,2%, $p=0,01$), peso ao nascer <percentil 10 (13,7% versus 3,9%, $p=0,008$) e parto cesáreo (73,6% versus 26,4%, $p<0,01$)¹⁹.

A gravidez em mulheres com DF está associada a riscos aumentados de desfechos perinatais e maternos adversos em países de baixa e alta renda, uma vez que os riscos estão relacionados aos fatores fisiológicos e à elevada taxa de agravamento da saúde da gestante em decorrência do próprio processo gestacional²⁰.

Conforme a estimativa dos centros de saúde que atendem à região África Subsaariana, estima-se que 50 a 90% das crianças vivendo nessa região morrerão até os 5 anos sem, ao menos, conhecerem seu prognóstico. Situação que exige maiores esforços para triagem neonatal e acompanhamento gestacional, área de atuação dos profissionais de enfermagem².

Os órgãos de saúde priorizam o diagnóstico precoce, com a convicção de que quanto mais cedo ocorrer o diagnóstico, melhor será a qualidade de vida do portador da DF. Quando o paciente inicia um tratamento precoce em centros especializados com a ajuda de equipes multidisciplinares, ele terá todo o suporte necessário para ter uma vida normal. Sendo assim, o acompanhamento gestacional e neonatal é crucial, assim como a realização do exame de triagem neonatal nos recém-nascidos, conhecido como teste do “Pezinho”, que identifica seis doenças: fenilcetonúria; hipotireoidismo congênito; síndromes falciformes; fibrose cística; hiperplasia adrenal congênita; e deficiência de biotinidase^{14, 3}.

Alguns autores consideram que a fragilidade e o agravamento do quadro clínico da gestante com DF se devem às condições de saúde adversas (com ausência de assistência básica), e fatores assistenciais. Mesmo, tratando-se de uma condição genética, fatores relacionados à manutenção adequada de saúde podem influenciar o quadro geral. Assim, faz-se necessária a ocorrência de maior difusão de informação sobre a doença, como investimentos no acompanhamento na

saúde básica e tratamento precoce visando à qualidade de vida do portador da DF²¹.

É importante reconhecer os avanços da ciência em relação ao tratamento da DF. A evolução do conhecimento de novos aspectos moleculares, celulares e clínicos da doença evidenciou seu potencial de ação inflamatória crônica, com incidência de episódios agudos, que podem ser controlados clinicamente.

O tratamento tem demonstrado uma melhora significativa em diversos países, inclusive no Brasil, devido ao diagnóstico neonatal precoce, aliado à rapidez do tratamento com vacinas, penicilina profilática e capacitação das mães, responsáveis e cuidadores para reconhecerem os sintomas e sinais do sequestro esplênico, o que tem contribuído para a redução da mortalidade infantil nos primeiros cinco anos de vida.^{22,21}

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que a DF é fator de risco para morbidade/mortalidade e resultados perinatais adversos, afetando a saúde das gestantes, feto e recém-nascido.

6. REFERÊNCIAS

- Braunstein, EM. Anemia falciforme (Doença da Hb S). 2022. Ministério da saúde. [Acesso 22 abril 2023]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lise/anemia-falciforme>
- Machado A, Lourenço G, Hammes T, *et al.* Anemia falciforme: Aspectos clínicos e epidemiológicos. In: XXIII seminário interinstitucional de ensino, pesquisa e extensão. Cruz Alta, RS: 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Governo Federal reforça necessidade do diagnóstico precoce da Doença Falciforme. 2022. [Acesso em 22 de abril de 2023]. Disponível em: Governo Federal reforça necessidade do diagnóstico precoce da Doença Falciforme — Ministério da Saúde (www.gov.br)
- Santos Neto JL, Luana AF, Gilvânia SV *et al.* Gestação na anemia falciforme e suas principais complicações. Ciências Biológicas e de Saúde Unit. Alagoas, 2020; 6(2):114-122.
- Friel, LA. Anemia na gestação. 2022. [acesso 22 abril 2023]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-ebstetria>.
- Sousa, VT, Ballas SK., Leite JM. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: An update. Revista ABHH - Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2022; 44(3):369–373.
- Andrade, RO. Memória: À Sombra da História. Edição 246 ago. 2016. [Acesso em 22 de abril de 2023]. Disponível em: https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2016/08/090-091_Memoria_246.pdf
- Cavalcanti, JM, Maio, MC. Entre negros e miscigenados: A anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro. 2021; 18 (2):377-406.
- Soares LF, Lima, EM, Silva, JÁ *et al.* Prevalência de hemoglobinas variantes em comunidades quilombolas no estado do Piauí, Brasil. Ciência & Saúde Coletiva. 2017; 22 (11):3773-3780.
- Kroger FL, Ernesto IC, Silva MS *et al.* Hemoglobin S identification in blood donors: A cross section of prevalence. Revista ABHH - Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2022; 44 (3):336–340.
- Belisário AR, Mendes-Oliveira F, Souza VR *et al.* Association between inflammatory molecules, nitric oxide metabolites and leg ulcers in individuals with sickle cell anemia. Revista ABHH - Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2022; 44 (3):169–176.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de condutas básicas na doença falciforme. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 2016.
- Brasil. Ministério da Saúde. Doença falciforme: O que se deve saber sobre herança genética. 2014.
- Aghamolaei T, Pormehr-Yabandeh, A, Hosseiniet Z *et al.* Pregnancy in the Sickle Cell Disease and Fetomaternal Outcomes in Different Sickle Cell Genotypes: A Systematic Review and Meta-analysis. Ethiopian Journal of Health Sciences. 2022; 32(4). [Acesso em 22 de abril de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35950054/>
- Ometto A. Anemia falciforme na gestação. 2014. [Acesso em 22 de abril de 2023]. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/bibliotecadigital/hematologia/serie_vermelha/anemia_falciforme/12.pdf
- Figueira CO; Surita FG; Fertrin K *et al.*, Principais Complicações na Gestação e Recomendações para Assistência Pré-natal Adequada na Doença Falciforme: Uma Revisão da Literatura. Revista Brasileira Ginecologia e Obstetria. 2022; 44(06):593-601.
- pregnancy outcomes: a study of the community-based hospital in a tribal block of Gujarat, India. Journal of Health, Population and Nutrition. 2017; 36(1):3. [Acesso em 27 abril 2023]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109314/>
- Luna MB; Rúa DMP; Ordoñez IR *et al.*, Descrição dos critérios para near miss em população obstétrica de alta complexidade com anemia falciforme: um estudo observacional. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2020; 33(6):941-946.
- Ngô C; Kayem G; Habibi A. *et al.* Gravidez na doença falciforme: desfechos maternos e fetais em uma população em uso profilático de exsanguinotransfusão parcial. 2010; 152(2):138-142.
- Boafor, T. K *et al.* Pregnancy outcomes in women with sickle-cell disease in low and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. 2016; 123(5): 691-8.
- Cordovil K, Tassinari W, Oliveira RVC *et al.* Desigualdades sociais na tendência temporal de mortalidade por doença falciforme no Brasil, 1996-2019. Cad. Saúde Pública. 2023; 39(1).
- Calvo-González E. Biotecnologias de baixa complexidade e aspectos cotidianos do “cuidado”: a triagem neonatal e a detecção da doença falciforme no Brasil. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro. 2016; 23(1):79-94.