

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE  
JOAQUIM VENÂNCIO

Sarah Sant'Anna Machado

ANEMIA FALCIFORME: Uma análise enquanto problema de saúde pública do Brasil

Rio de Janeiro

2024

Sarah Sant'Anna Machado

# ANEMIA FALCIFORME: Uma análise enquanto problema de saúde pública do Brasil

Monografia apresentada à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Orientador(a): Flávio Henrique Marcolino da Paixão

Rio de Janeiro

2024

Sarah Sant'Anna Machado

ANEMIA FALCIFORME: Uma análise enquanto problema de saúde pública do Brasil

Monografia apresentada à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Aprovado em \_\_/\_\_/\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Flávio Henrique Marcolino da Paixão  
EPSJV/FIOCRUZ

---

Leandro Medrado  
EPSJV/FIOCRUZ

---

Tainah Silva Galdino de Paula  
EPSJV/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2024

*Dedico esse trabalho a  
Sandro Gileno Vieira de Mello*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) pelo apoio institucional e estrutura de ensino excelente, no qual os professores e profissionais estão sempre à disposição para nos auxiliar a todo instante.

Agradeço ao meu orientador, que teve um papel fundamental na construção desta monografia. Sua crença em mim, mesmo quando eu duvidava, foi essencial para superar os desafios. Todo o carinho e afeto demonstrado me fez persistir e explorar áreas que nem nos meus sonhos pensei que não seria capaz.

Também quero expressar minha gratidão à minha família, especialmente a minha mãe, minhas irmãs e ao Luan. Vocês foram meus pilares, me ouvindo, me apoiando e me incentivando em todos os momentos. Mesmo sem saber, vocês foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Agradeço ainda a todos os meus amigos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho. Suas contribuições foram essenciais para o meu crescimento pessoal e acadêmico.

E, acima de tudo, agradeço a Deus. Em momentos no qual eu me sentia sozinha, tinha dúvidas e frustrações, Ele colocou pessoas incríveis em meu caminho, acalmou meu coração com canções e me guiou durante a escrita desta monografia.

*"Você tem que agir  
como se fosse possível  
transformar  
radicalmente o  
mundo. E você tem  
que fazer isso o tempo  
todo."*

*(Angela Davis)*

## RESUMO

A anemia falciforme, uma doença historicamente estigmatizada e invisibilizada. É a condição genética mais frequente no Brasil, principalmente entre a população negra por razões evolutivas com a malária. É originada por uma troca de bases nitrogenadas da hemoglobina, acarretando na síntese hemoglobina S ao invés da hemoglobina A. A CRISPR-Cas9 é uma técnica de edição genética que está sendo estudada para corrigir essa pequena mutação, a fim de que a taxa de morbimortalidade causada pela anemia falciforme seja diminuída. Sendo assim, esta monografia tem como objetivo estudar a anemia falciforme a partir de uma análise qualitativa do estado da arte da doença no território brasileiro desde a fisiopatologia até os aspectos sociais, apoiando-se na revisão de dados bibliográficos sobre a anemia falciforme enquanto um problema de saúde pública do Brasil. Para tal, a metodologia utilizada foi uma revisão de literatura das bases Google Acadêmico, Scielo e PubMed.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme. Saúde pública da população negra. Malária. CRISPR-Cas9

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esfregaço sanguíneo .....	16
Figura 2 – Mapa da distribuição geográfica da anemia falciforme e malária .....	17
Figura 3- Mapa da prevalência do traço falciforme no Brasil.....	18
Figura 4- Mudanças moleculares da hemoglobina.....	23
Figura 5- Vaso-oclusão.....	24
Tabela 1- Frequência (%) dos haplótipos da HbS nas populações por estado brasileiro.....	25
Figura 6- Ciclo da Malária.....	27
Figura 7- Eletroforese de hemoglobina em acetato celulose.....	29
Figura 8- Sistema CRISPR-Cas9 em bactérias.....	34
Figura 9- Edição gênica com CRISPR-Cas9.....	35
Figura 10- Vias do BCLL11A.....	36

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	16
1.1. OBJETIVOS	21
1.1.1. OBJETIVO GERAL	21
1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
<b>2. METODOLOGIA</b>	22
<b>3. CAPÍTULO 1</b>	23
<b>4. CAPÍTULO 2</b>	29
<b>5. CAPÍTULO 3</b>	33
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	37
<b>REFERÊNCIAS</b>	38

## 1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme pertence ao grupo de acometimentos denominados “doenças falciformes”, que abrange todas as alterações genéticas que são causadas pelo predomínio da hemoglobina S (HbS). Neste grupo, inclui-se o traço falciforme (HbAS) que é a condição heterozigota do gene, em que o indivíduo possuirá as duas hemoglobinas (A e S), tendo uma maior concentração da hemoglobina A (HbA). O termo “anemia falciforme” está exclusivamente ligado à forma homozigota da HbS, ou seja, HbSS. A anemia falciforme também recebe o nome de drepanocitose ou siclemia (MANFREDINI *et al.*, 2007).

A anemia falciforme é uma condição genética que foi descrita pela primeira vez em 1910, pelo médico norte-americano James Herrick. É originada por uma mutação no cromossomo 11, que resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina na posição seis do gene  $\beta$  globina (NUZZO e FONSECA, 2004).

Essa pequena modificação estrutural na molécula causa mudanças físicas e químicas nos eritrócitos, que passam a possuir formato de drepanócitos, semelhante a uma foice, por causa da polimerização das moléculas de hemoglobina S (HbS) quando desoxigenadas. A morfologia da hemácia falciforme fica bem diferente das hemácias que não possuem essa condição, como mostra a figura 1.

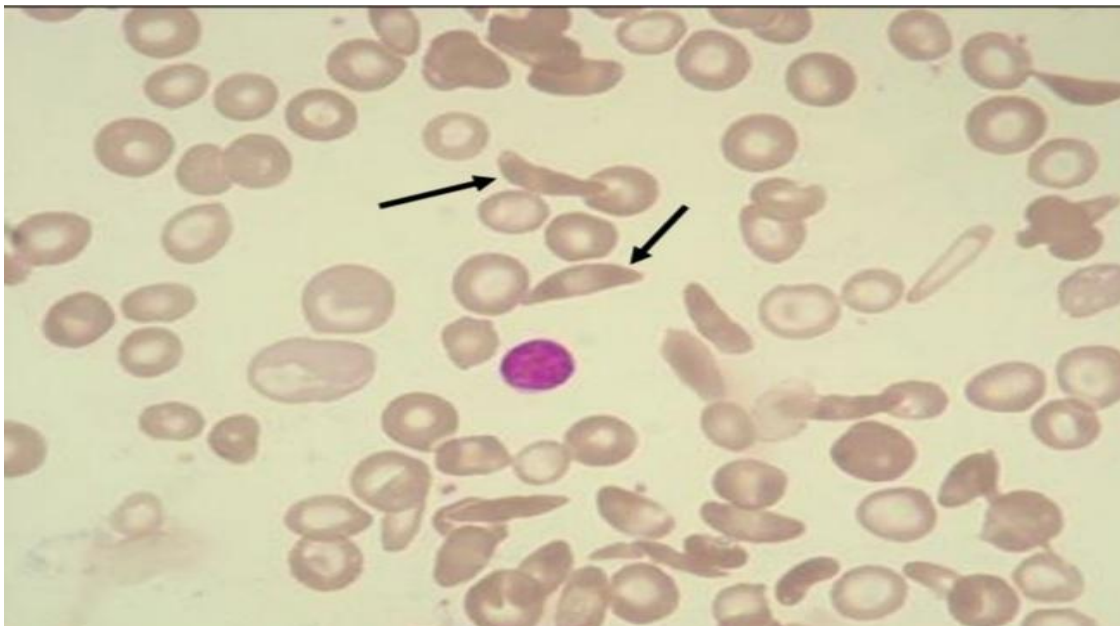


Figura 1- Esfregaço sanguíneo. As hemácias indicadas pelas setas possuem a morfologia afoiçada (RIOS *et al.*, 2020)

A doença atinge predominantemente pessoas negras. Sua incidência<sup>1</sup> é vista de forma mais frequente na África, onde está localizada a maior concentração mundial dessa população, e na América, devido a diáspora africana para a utilização da mão de obra escravizada e forçada no território. Observa-se que a distribuição geográfica do gene HbS é semelhante a distribuição do *Plasmodium falciparum*, agente etiológico da malária, como mostra a figura 2.

### A- Distribuição da drepanocitose no mundo.



### B- Distribuição histórica da Malária.

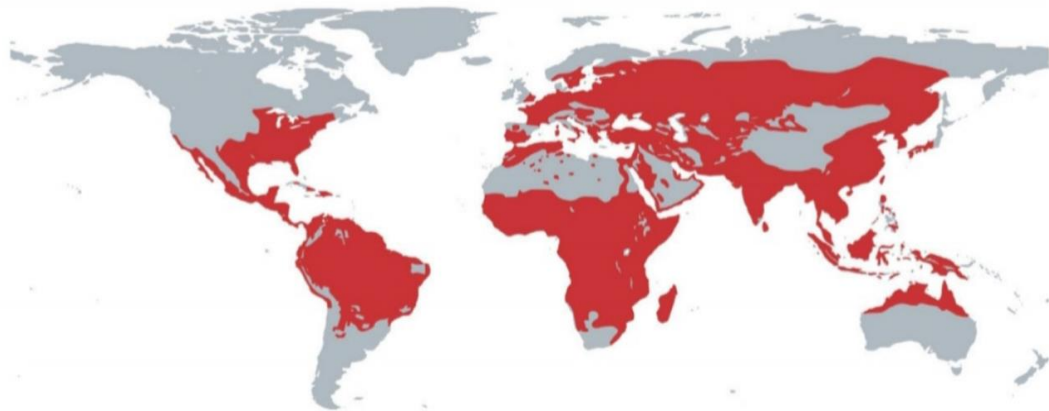
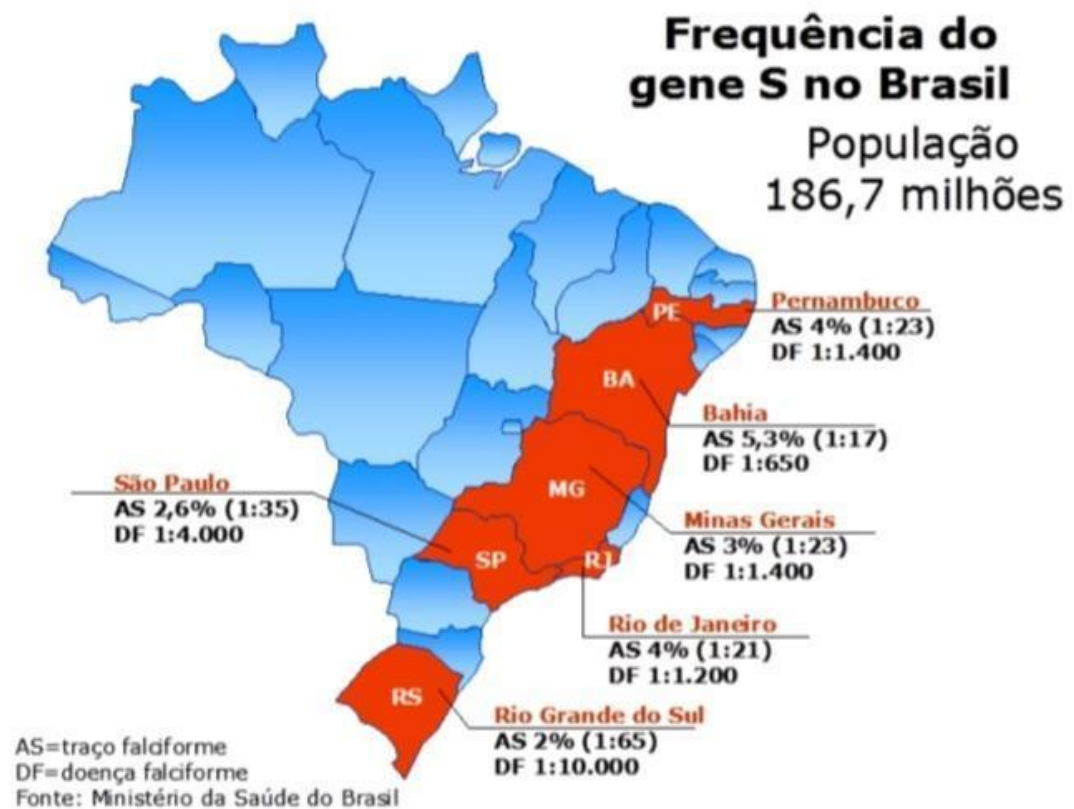


Figura 2- Mapa da distribuição geográfica da anemia falciforme e malária. A) Mapa da distribuição da drepanocitose no mundo e (B) mapa da distribuição da malária (BERNARDINO, 2019).

<sup>1</sup> Na área da saúde, a incidência é o número de novos casos de uma doença que surgem num determinado local e período. É uma medida dinâmica que mede a frequência ou probabilidade de ocorrência de novos casos de doença numa população

Essa distribuição ocorre pois, os indivíduos que possuem o traço falcêmico (HbAS) possuem maior resistência a desenvolver quadros graves de malária, apresentando vantagem seletiva aos indivíduos que não carregam esse gene (HbAA). Essa vantagem teve como consequência o aumento da frequência <sup>2</sup>da HbS em áreas endêmicas da malária (BERNARDINO, 2019).

No Brasil, a anemia falciforme é a condição genética mais frequente, dada a formação populacional a partir da miscigenação com povos provenientes do continente Africano. Nas regiões norte e nordeste sua incidência é de 6 a 10%, já nas regiões sul e sudeste sua incidência é menor (2 a 3%). A figura 3, de Cançado e Jesus (2007) ilustra a prevalência<sup>3</sup> da Hb S no Brasil. Nota-se que ela está presente de forma mais frequente nos estados onde receberam antepassados negros com maior proporção (MATAVEIA, 2021).



<sup>2</sup> Medida que indica a intensidade com que uma doença ocorre numa população.

<sup>3</sup> A prevalência mensura a extensão geral de uma doença em uma população, incluindo casos novos e antigos. É expressa como um percentual ou um número absoluto e é calculada dividindo o número total de casos pela população total.

Figura 3- Mapa da prevalência do traço falciforme no Brasil (CANÇADO e JESUS, 2007)

Historicamente, a população negra brasileira vive à margem da sociedade, pois mesmo com a abolição da escravatura os descendentes desses povos, que foram escravizados, não puderam desfrutar de medidas estatais que os incluíssem como cidadãos livres. São observados resquícios dessa falta de interesse público somados ao racismo até os dias de hoje. Um deles reflete-se na invisibilidade da anemia falciforme, o que demonstra que a morbimortalidade brasileira tem cor (LAGES *et al.*, 2017). A maioria dos pacientes negros que possuem anemia falciforme vivem nas zonas mais carentes das cidades, que muitas vezes não possuem saneamento básico e água potável (BATISTA e ANDRADE, 2005).

Os pacientes acometidos por essa mutação gênica apresentam dificuldades desde o seu nascimento, um deles é o seu diagnóstico. O exame laboratorial específico para o diagnóstico da anemia falciforme é a eletroforese de hemoglobina que mede e identifica os diferentes tipos de hemoglobina que podem ser encontrados no sangue. Outros exames podem ser utilizados para auxiliar o diagnóstico, como eritrograma com uma análise morfológica das células e os testes de solubilidade e de falcização (sendo estes mais usados na triagem), mas só evidenciam a presença de HbS, não distinguindo se há HbAS ou HbSS (BATISTA e ANDRADE, 2005).

O diagnóstico também pode ser dado a partir do teste do pezinho, no quinto dia de vida. Entretanto o diagnóstico da maioria dos pacientes ocorre na adolescência ou no início da fase adulta, sendo caracterizado como tardio e prejudicial para a saúde desses pacientes, pois quanto mais cedo diagnosticada maior é a sobrevida dos acometidos (SILVA *et al.*, 1993).

Por volta dos 4 meses de idade, os pacientes podem vir a sofrer com a síndrome do pé e da mão (inchaços e dores nos ossos dos pés e das mãos), acidente vascular cerebral (incidência de 5% a 10% até os 15 anos de idade), dores agudas devido ao frio, infecções nos rins, ossos, pneumonia e meningite, entre outras séries de problemas de saúde como o aumento do baço e úlceras. A expectativa de vida média das pessoas acometidas é de 39 anos, e as mulheres possuem risco altíssimo de morte durante a gestação, necessitando de tratamento especializado que infelizmente não é encontrado em todo lugar (LAGES *et al.*, 2017).

Os tratamentos da anemia falciforme são direcionados ao quadro clínico do paciente, pois não existe um tratamento específico para a mesma. Medidas gerais e profiláticas são fundamentais no processo terapêutico, dentre elas podemos citar: imunização, administração de penicilina profilática, nutrição, hidratação, transfusões de sangue e uso de analgésicos (BATISTA e

ANDRADE, 2005). Perspectivas futuras de tratamento trazem como proposta a utilização da técnica de CRISPR-Cas9, que possibilita a edição do DNA a fim de corrigir a mutação (MATAVEIA, 2021).

Dados do Ministério da Saúde indicam que no Brasil a cada ano surgem cerca de 3 mil novos casos da doença (HbSS) e 180 mil novos portadores do traço falciforme (HbAS), sendo o cruzamento entre os portadores do traço falciforme a originação de um indivíduo homozigoto. Sendo assim, é notório o alto índice de prevalência da anemia falciforme em nossa população (BRASIL, 2023).

Este trabalho possui o propósito de avaliar a negligência acerca da anemia falciforme, tendo em vista os problemas que são enfrentados pelos pacientes acometidos pela doença desde o diagnóstico, que ocorre de forma tardia, até o tratamento escasso que eles encontram, problematizando o fato de que a maioria dos pacientes que são acometidos pela doença são negros, descendentes dos povos africanos que foram trazidos como escravos no período colonial e que até hoje sofrem com o racismo e a falta de interesse público para a melhora da sua qualidade de vida.

No âmbito pessoal, essa pesquisa foi realizada para o meu primo, que é um dos milhares brasileiros acometidos pela doença, que enfrenta diariamente todos os desafios citados.

## **OBJETIVOS**

### **1.1.1. OBJETIVO GERAL**

Estudar a anemia falciforme a partir de uma revisão de dados bibliográficos enquanto um problema de saúde pública do Brasil.

### **1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1) Analisar a relação evolutiva entre a anemia falciforme e a malária no povo negro do continente africano, bem como a compreensão do seu mecanismo fisiopatológico no organismo humano.

2) Compreender o estado da arte da doença no território brasileiro, apresentando dados epidemiológicos e estudos sobre as condições físicas dos pacientes.

3) Descrever as formas de tratamento atuais e perspectivas futuras a partir do avanço de técnicas de edição genética.

## **1. METODOLOGIA**

Esta monografia utiliza como método de pesquisa uma revisão de literatura científica, baseada em uma abordagem qualitativa visando uma análise acerca da fisiopatologia da anemia falciforme. Utilizou-se como estratégias de pesquisa a revisão da literatura específica por meio da busca nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed e Scielo, tendo como referência os descritores "anemia falciforme", "saúde pública no Brasil" e "CRISPR-Cas9". Possui como critério de inclusão artigos em português e inglês.

A monografia foi composta por três capítulos, no qual o primeiro faz referência a fisiopatologia da doença, abordando sua relação evolutiva com a malária no continente africano. O segundo capítulo aborda uma análise da anemia falciforme como problema de saúde pública no território brasileiro, voltado à população acometida pelo gene. O terceiro capítulo tem como objeto de estudo os tratamentos pré-existentes para anemia falciforme e o possível tratamento futuro a partir da técnica de modificação genética CRISPR-Cas9.

## 2. CAPÍTULO 1

### 2.1 A ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme (AF) é uma condição genética originada por uma mutação no cromossomo 11, que resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina na posição seis do gene  $\beta$  globina. Essa substituição é originada quando no códon GAG ocorre a troca da adenina por timina, gerando o códon GTG que corresponde a valina, que origina a hemoglobina S (HbS) ao invés da hemoglobina normal, denominada hemoglobina A (HbA) (SOUZA *et al.*, 2016). A figura 4 representa um esquema de como essa mutação ocorre a nível molecular.

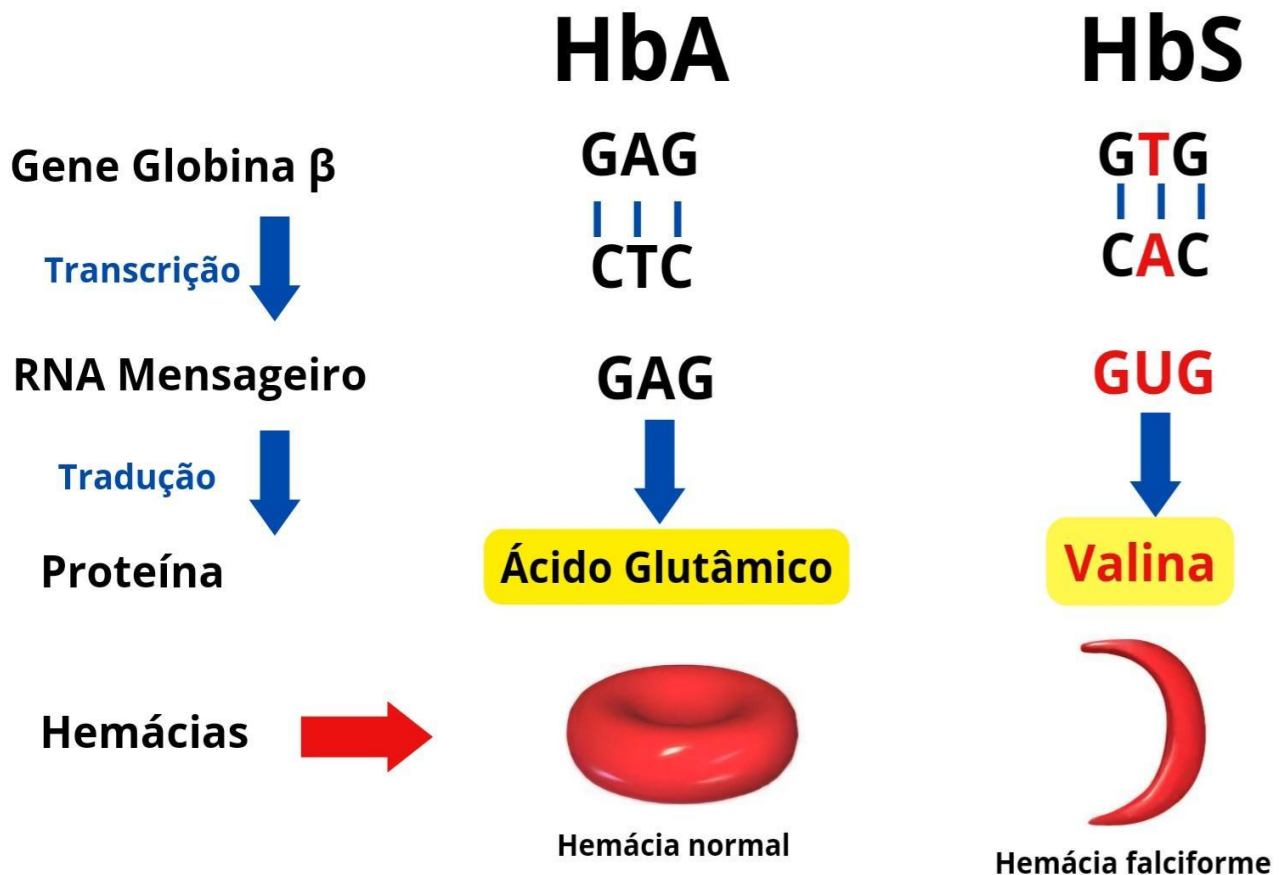


Figura 4- Mudanças moleculares da hemoglobina. As mudanças são provenientes da troca de uma das bases nitrogenadas<sup>4</sup> que desencadeia a morfologia alterada quando desoxigenadas (Autoria própria)

<sup>4</sup> Bases nitrogenadas são subunidades dos ácidos nucleicos (DNA e RNA)

As hemácias falciformes perdem a capacidade de transportar oxigênio e causam bloqueios na microcirculação, esse bloqueio é chamado de vaso-oclusão. Para Costa e colaboradores (2001), a vaso-oclusão é desencadeada a partir de vários processos que incluem interações das hemácias, plaquetas, leucócitos ativados, proteínas do plasma e células epiteliais. Esse processo é acarretado devido a propriedade da HbS de polimerizar-se em fibras longas quando desoxigenadas, resultando na mudança morfológica dos eritrócitos e perda de sua deformabilidade<sup>5</sup>, pois esses eritrócitos não voltam ao seu formato bicôncavo quando estão em ambiente em que a taxa de oxigenação é normal (BERNARDINO, 2019). Na figura 5 podemos observar melhor esse processo.

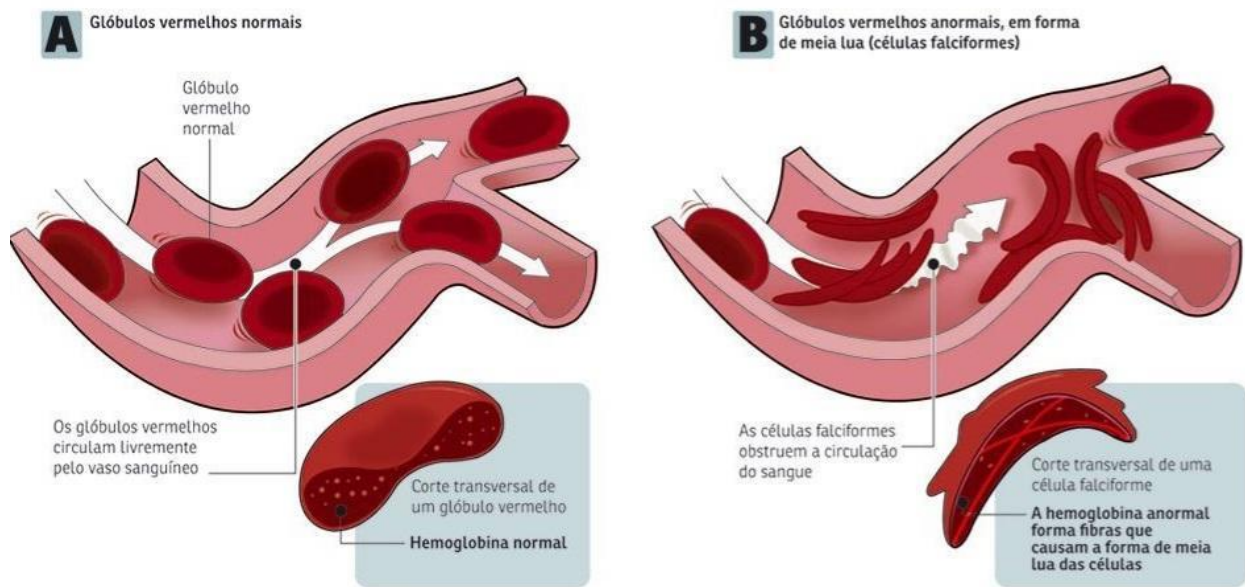


Figura 5- Vaso-oclusão. A) Circulação das hemácias que possuem HbA e B) Vaso-oclusão na anemia falciforme devido a HbS (PINTO, 2017).

A vaso-oclusão pode acarretar em outras manifestações clínicas, sendo a mais comum a Síndrome Torácica Aguda (STA). A STA é uma complicação aguda caracterizada por febre e/ou sintomas respiratórios, acompanhada por um novo infiltrado pulmonar em uma radiografia de tórax, é a principal causa de óbito e a segunda razão mais comum para hospitalização de indivíduos com AF (DESAI e ATAGA, 2013).

A incidência da anemia falciforme é maior em regiões tropicais, especialmente na África subsaariana. Todo ano, cerca de 300.000 crianças nascem portadoras do gene em todo mundo, e

<sup>5</sup> Deformabilidade é a característica que permite que os eritrócitos circulem em capilares com diâmetros menores que os deles.

75% desse total se encontram na África Subsaariana (MCGANN, *et al.*, 2017). No Brasil, a anemia falciforme é a condição genética mais frequente, dada a formação populacional a partir da miscigenação com povos provenientes do continente Africano. Nas regiões norte e nordeste sua incidência é de 6 a 10%, já nas regiões sul e sudeste sua incidência é menor (2 a 3%). Nota-se que ela está presente de forma mais frequente nos estados onde receberam antepassados negros com maior proporção (MATAVEIA, 2021).

Com base no estudo de haplótipos<sup>6</sup>, foi demonstrado que a mutação de HbS surgiu pelo menos 5 vezes na história da humanidade. Esses haplótipos são nomeados de acordo com a sua origem étnica e geográfica, sendo eles: Bantu (CAR, originado no Centro-Sul e África Oriental), Benin (BEN, no Centro-Oeste da África), Senegal (SEN, na África Ocidental Atlântica), Camarões (CAM, ao longo da costa oeste da África) e árabe-indiano (ARAB, do subcontinente indiano e leste da Península Arábica). Na tabela 1, podemos observar os haplótipos identificados na população brasileira.

População	Haplótipos						
	N	CAR	BEN	SEN	CAM	ARAB	Atypical
Belém (PA)	60	66.7	30.0	3.3	-	-	-
Belém (PA)	260	66.0	21.8	10.9	1.3	-	-
Ceará (CE)	44	31.8	43.2	2.3	-	-	22.7
Ceará (CE)	68	66.2	22.1	-	-	-	11.8
Rio Grande do Norte (RN)	94	75.5	12.8	-	6.4	-	5.3
Pernambuco (PE)	127	81.1	14.2	-	0.8	-	3.9
Salvador (BA)	72	48.6	51.4	-	-	-	-
Salvador (BA)	160	48.1	45.6	0.6	-	-	5.6
Salvador (BA)	250	41.6	55.2	0.4	1.2	0.4	1.2
Rio de Janeiro (RJ)	148	54.1	44.6	1.4	-	-	-
São Paulo (SP)	74	64.9	14.9	1.4	-	-	18.9
São Paulo (SP)	148	62.2	33.8	-	-	-	4.1
São Paulo (SP)	74	60.8	36.5	-	-	-	2.7
Rio Grande do Sul (RS)	220	67.3	25.0	0.5	0.9	-	6.4

N: Número de cromossomos

Tabela 1- Frequência (%) dos haplótipos da HbS nas populações por estado brasileiro (Adaptado de LINDENAU *et al.*, 2016). Verifica-se que no Brasil há maior influência genética do haplótipos oriundos do continente Africano, sobretudo do haplótipo Bantu e Benin.

<sup>6</sup> Sequência de alelos específicos em um cromossomo que são transmitidos juntos de uma geração para outra.

Os dados presentes na tabela estão de acordo com a formação histórica da população brasileira, visto que durante a colonização ocorreu a migração forçada de povos oriundos do continente africano para o território brasileiro entre os séculos XVI e XIX, estando hoje difundida por todo o mundo, atingindo predominantemente pessoas pretas e pardas, mas se encontra presente também em pessoas brancas. Essas evidências demonstram a significativa influência da população africana no Brasil (LINDENAU *et al.*, 2016). Além disso, destacam a interseção entre raça e classe social na doença falciforme, uma vez que a população negra, majoritariamente afetada, ocupa a base da pirâmide social e enfrenta desigualdades significativas em indicadores epidemiológicos, educacionais e econômicos (FIGUEIRÓ e RIBEIRO, 2017).

## 2.2 ANEMIA FALCIFORME E MALÁRIA

A distribuição geográfica do gene HbS é semelhante à distribuição do *Plasmodium*, agente etiológico da malária. A malária, também conhecida como paludismo, febre terçã, quartã, maleita e sezão, é uma protozoose causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. No Brasil, três espécies estão associadas à malária em humanos, são elas: *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*. A doença acomete 1 quarto da população mundial e causa entre um milhão e meio a três milhões de óbitos por ano (MIOTO, GALHARDI, AMARANTE, 2012).

O ciclo de vida do agente causador da malária (*Plasmodium sp*) é complexo. Ele possui dois hospedeiros, o mosquito do gênero *Anopheles* (hospedeiro definitivo) e o homem (hospedeiro intermediário). A reprodução sexuada do parasito da malária ocorre no estômago do mosquito, mas antes disso a fêmea do mosquito *Anopheles* precisa ingerir sangue infectado com gametócitos. Após a ingestão, ocorre a diferenciação dos gametócitos em gametas e a sua fusão, com formação do zigoto. Este zigoto, se transforma em oocineto (forma móvel) que migra até a parede do intestino do inseto, formando o oocisto, onde se desenvolvem os esporozoítos. Os esporozoítos produzidos nos oocistos migram até as glândulas salivares, de onde são transferidos para o sangue do hospedeiro humano durante o repasto sanguíneo (GOMES, 2011).

Ao ocorrer o repasto sanguíneo, o mosquito infectado inocula os esporozoítas na corrente sanguínea do humano. Estes atingem o fígado e invadem os hepatócitos, após a invasão mudam de fase tornando-se esquizontes. A partir da divisão de seus núcleos originam os merozoítos que são lançados novamente na corrente sanguínea para iniciar a fase eritrocitária. Ao invadir os

eritrócitos, os merozoítos causam hemólise e utilizam ferro heme para sua nutrição, viabilizando sua transformação em esquizontes. É nesta morfologia que o parasito inicia a reprodução assexuada, gerando novos merozoítos que por sua vez penetram novos eritrócitos (SANTOS, 2009). A figura 6 ilustra o ciclo do *Plasmodium* no homem e no mosquito.

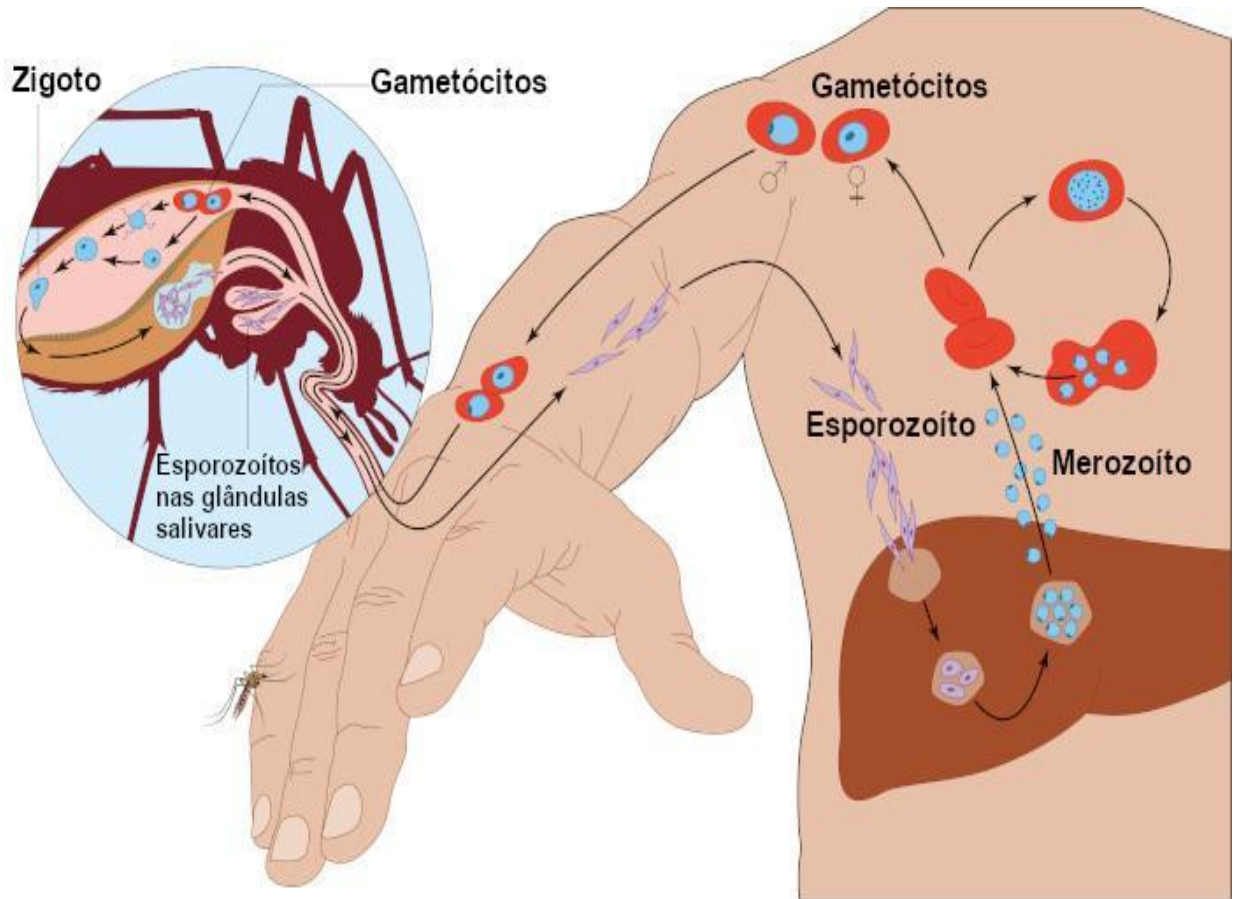


Figura 6- Ciclo da Malária (SANTOS, [s.d])

Todo ser humano está suscetível a malária, entretanto estudos apontam que algumas características individuais conferem uma resistência natural, uma dessas características é a presença da HbS (GALINDO, 2018). Existem dois fatores para tal resistência, são eles: 1) a inibição do crescimento intracelular dos parasitos ocasionado pela polimerização da HbS se o nível de oxigênio não exceder 5 %; e 2) a fagocitose das células falciformes infectadas pelas células hospedeiras aumenta em comparação com os eritrócitos normais infectados (CHOLERA, 2008).

Segundo o biólogo geneticista Haldane, a malária poderia ser um agente seletivo capaz de balancear a perda dos genes para a anemia falciforme, através da morte prematura de indivíduos homozigotos (HbSS) e aumento do valor adaptativo dos heterozigotos (HbAS) em ambientes com

malária. A teoria proposta baseia-se nas altas taxas de desordens do sangue, como a anemia falciforme e as talassemias, presentes em regiões tropicais e subtropicais dentro do “cinturão da malária” (SANTOS, 2022). Diferente da AF que há a produção de uma nova hemoglobina (HbS), as talassemias são caracterizadas pelas alterações na produção das cadeias polipeptídicas da hemoglobina causando um desequilíbrio que é classificado de acordo com a cadeia afetada (alfa ou beta), classificando-as como alfa talassemia, beta talassemia ou mista (ALEXANDRE, MARINI, 2013).

Uma das explicações para tal teoria é que o *Plasmodium* não parasita hemácias no formato de drepanócitos devido a dependência da interação de seus receptores que não convergem. Chotivanich et al (2002) afirma que hemácias falciformes dispõem de mecanismos que retardam a maturação do parasita, reduzindo sua reprodução.

Outra teoria que explica a alta prevalência de anemia falciforme em áreas endêmicas da malária é baseada no efeito materno. Esta propõe que o genótipo ou o próprio ambiente materno influenciam no desenvolvimento do embrião, favorecendo a transmissão de genes maternos. Dessa forma, mães portadoras do gene da anemia falciforme possuem maior chance de transmiti-lo para seus descendentes, do que pais portadores do gene (TORRES, BONINI-DOMINGOS, 2005).

### **3. CAPÍTULO 2**

#### **TER ANEMIA FALCIFORME NO BRASIL**

Os pacientes com anemia falciforme apresentam dificuldades desde o seu nascimento, uma dessas dificuldades é o seu diagnóstico. Os métodos utilizados para diagnosticar pacientes com suspeita de anemia falciforme incluem testes que são subdivididos em quatro grupos: I) Confirmatórios da presença de HbS nos eritrócitos, como teste de falcização ou teste de solubilidade; II) Determinantes de genótipos (AA, AS e SS.), que incluem eletroforeses de hemoglobinas em meios alcalino e ácido, isoeletrofocalização, dosagem de Hb Fetal, e cromatografia líquida de alta pressão (HPLC); III) Determinantes de haplótipos por meio de técnicas de biologia molecular; IV) Monitorização: hemograma, contagem de reticulócitos, morfologia eritrocitária (NAOUM *et al.*, 2004)

O exame laboratorial específico para o diagnóstico da anemia falciforme é a eletroforese de hemoglobina, pois identifica os diferentes tipos de hemoglobina que podem ser encontrados no sangue (BATISTA e ANDRADE, 2005). A figura 7 mostra como é esse teste.

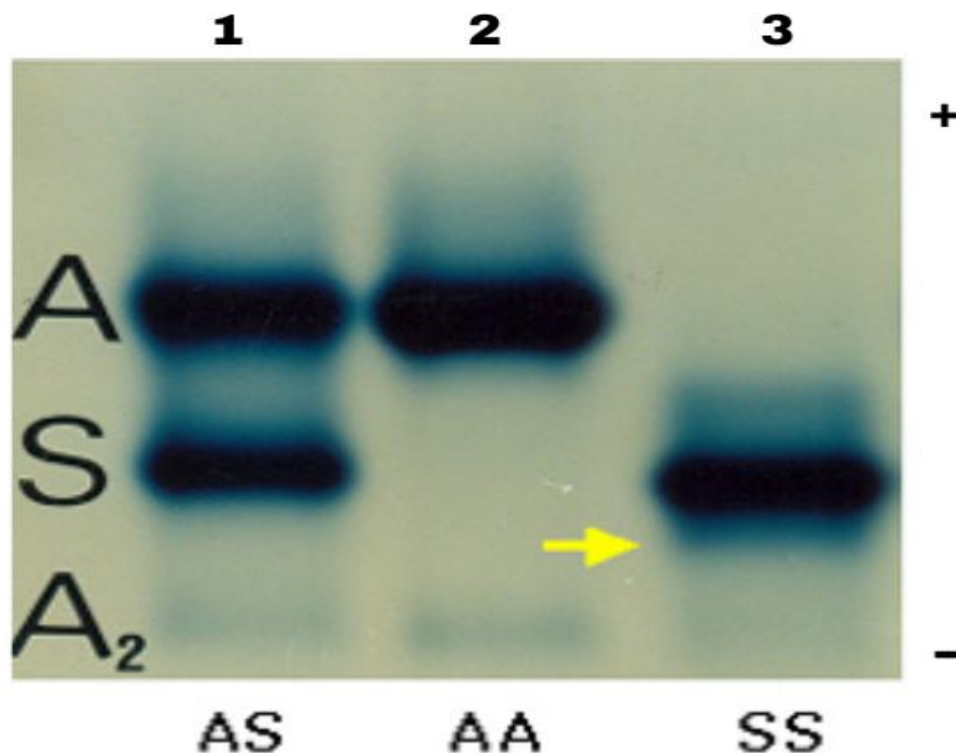


Figura 7- Eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose. (1) Hb AS; (2) Hb AA; (3) Hb SS (Adaptado de NAOUM *et al.*, 2004)

A técnica da eletroforese se baseia na migração de macromoléculas de acordo com o campo elétrico, as proteínas são carregadas negativamente e migram por atração para o polo positivo. A

Eletroforese da Hemoglobina é utilizada como um diagnóstico pré-natal para identificar os diversos tipos de hemoglobinas que podem ser encontradas no sangue do feto. A eletroforese mais usada é a de ágar Citrato feita em Ph ácido, o que ajuda na identificação de vários tipos de hemoglobinopatias, entre elas a HbS. (MAGALHÃES, *et al.* 2005)

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) para hemoglobinopatias foi introduzido em 2001 e tem sido a principal forma de detecção precoce da presença de HbSS a partir do teste do pezinho realizado no quinto dia de vida. Antes da implementação do PNTN o diagnóstico da maioria dos pacientes ocorria na adolescência ou no início da fase adulta, sendo caracterizado como tardio e prejudicial para a saúde desses pacientes, pois quanto mais cedo diagnosticada maior é a sobrevida dos acometidos (SILVA, RAMALHO e CASSORLA, 1993).

Os primeiros sintomas da doença falciforme (DF) são: a síndrome do pé e da mão (inchaços e dores nos ossos dos pés e das mãos), fadiga, cansaço extremo e icterícia. Com o tempo a anemia falciforme pode levar a complicações como acidente vascular cerebral, dores agudas devido ao frio, infecções nos rins, ossos, pneumonia e meningite, entre outras séries de problemas de saúde como o aumento do baço e úlceras. A expectativa de vida média das pessoas acometidas é de 39 anos, e as mulheres possuem risco altíssimo de morte durante a gestação, necessitando de tratamento especializado que infelizmente não é encontrado em todo lugar (LAGES *et al.*, 2017).

Além dos sintomas, os pacientes com AF possuem risco de desenvolver diversas complicações neurocognitivas. Testes neuropsicológicos em adultos com AF neurologicamente assintomáticos demonstraram função cognitiva diminuída em comparação a controles com HbA. Amlie-Lefonfd e colaboradores (2018), afirmam que essa diferença ocorre devido a cascata de eventos patológicos, incluindo inflamação, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade e vaso-oclusão, desencadeadas pela hemólise e a leucocitose nos pacientes falciformes.

O cotidiano da pessoa adoecida e da família que experienciam a condição crônica por anemia falciforme ainda é pouco abordado como objeto de estudo, entretanto, os poucos estudos existentes com esse enfoque ressaltam que ter AF impacta a vida dos pacientes e dos familiares, especialmente durante a infância e adolescência. Autores como Dias e colaboradores (2013), afirmam que a dor na criança e adolescentes repercute tanto na forma física quanto psicológica. No estudo, também foi verificado que os quadros de dor são o principal motivo de atendimento médico nos serviços de emergência.

Possuir uma doença crônica requer uma série de cuidados rigorosos que visam ampliar e melhorar a qualidade de vida, além de uma série de questões que tangem o emocional, já que a vida após o diagnóstico de uma doença crônica, passa a ser guiada pelas alterações provocadas pela doença e pelo seu tratamento. Esse percurso é permeado por dificuldades e principalmente incertezas. Adolescentes com doenças crônicas enfrentam necessidades complexas, envolvendo o uso de medicamentos, alimentação equilibrada e ajustes nos hábitos cotidianos. Esses fatores impõem a necessidade de uma adaptação contínua e flexibilidade para reconstruir seu modo de vida (SANTOS, *et al.*, 2022).

No estudo realizado no Centro Municipal de Referência às Pessoas com Doença Falciforme (CMRPDF) com adolescentes de 12 a 15 anos pelos autores Santos *et al* (2022) foi revelado a forma como esses adolescentes experienciam ter AF. As principais observações feitas pelos pacientes apontaram para forma como eles se viam diferentes e principalmente distantes de adolescentes que não possuem a doença, incluindo o sentimento de vergonha devido aos estigmas de possuir uma condição crônica, o que muitas vezes os faziam esconder sua condição de saúde como forma de proteção.

Para além dos desafios enfrentados na busca do diagnóstico, tratamento e cotidiano, a população acometida pela AF enfrentou por décadas a eugenia. Nas décadas de 1930 e 1940, estudiosos sobre AF retratavam a hemácia falciforme como a presença da ascendência<sup>7</sup> negra e as usavam como uma mazela da miscigenação que ocorria no país. Essa concepção racista, fez com que a AF fosse considerada um problema de importância eugênica e não de saúde pública. Nos debates da época acerca das consequências da miscigenação, eram utilizadas expressões como “sangue negro”, pois para os propagandistas do movimento eugênico brasileiro, a raça no Brasil se encontrava em estado de declínio e degeneração, e independente da maneira pela qual se pensava eliminar tal estado, o sangue era central nas discussões, uma vez que personificava tanto a hereditariedade, como o caráter e a saúde de uma pessoa (FRY, 2005).

Os debates sobre a AF sempre estavam fortemente vinculados ao racismo, fatores sociais e políticos, por esse motivo os movimentos sociais antirracista foram de extrema importância para romper com os estigmas impostos sobre a doença. No ano de 2001 ocorreu a III Conferência Mundial Contra o Racismo, Discriminação Racial, Xenofobia e Intolerâncias Correlatas, na África

---

<sup>7</sup> Vínculo com gerações anteriores, genealogia, origem.

do Sul, e a participação intensa do movimento de mulheres negras do Brasil, permitiu avanços importantes (SILVA, MOTA, TRAD, 2020).

Entretanto, no ano de 2004, houve a tentativa da implementação do Programa de Triagem Populacional (PTP), na cidade de Salvador. O programa visava identificar pessoas com traço ou doença falciforme para, através da (des)informações, orientá-las a não se reproduzirem. O argumento central que tentou justificar sua implantação era a necessidade de reduzir custos com o tratamento da AF. O PTP não chegou a ser implementado, principalmente devido a denúncias feitas pela Associação Baiana de Pessoas com Doença Falciforme (Abadfal) que evidenciaram o cunho eugênico do programa (SILVA, MOTA, TRAD, 2020).

#### **4. CAPÍTULO 3**

### 3.1 TRATAMENTOS ATUAIS

O tratamento da anemia falciforme limita-se à utilização de medicamentos paliativos, transfusões sanguíneas e medidas profiláticas. As medidas profiláticas incluem: hidratação; vacina meningocócica conjugada; vacina com polissacarídeo pneumococo; uso de penicilina; transfusão sanguínea crônica e hidroxiureia.

A hidroxiureia (HU) é o único medicamento aprovado para o tratamento direto da anemia falciforme. A HU age alterando a enzima ribonucleotídeo redutase, o que resulta no atraso da fase S<sup>8</sup> do ciclo celular e aumenta a produção de hemoglobina fetal (HbF). Diferente da HbS, a HbF não forma polímeros e interfere na polimerização de HbS reduzindo a hemólise, falcização, vaso-occlusão e os demais sintomas decorrentes desses eventos. Os indivíduos que respondem à HU apresentam melhoria das manifestações clínicas da doença, com diminuição de 60 a 80% das crises em geral (FERREIRA e GOUVÊA, 2018). A medicação é oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para crianças a partir dos 9 meses.

Os demais tratamentos visam a melhora do quadro clínico que o paciente apresenta, ou prevenção. A transfusão de hemácias é um recurso terapêutico muito utilizado, porque é capaz de prevenir complicações graves e reduzir de forma expressiva o número de internações. Embora as transfusões sejam amplamente utilizadas, sua constância mensal pode trazer sequelas no fígado e no coração, devido à sobrecarga de ferro, conferindo maior risco de complicações, como doenças cardíacas e morte precoce (CANÇADO e JESUS, 2007). A única cura definitiva para anemia falciforme é o transplante de medula óssea, entretanto esse procedimento está disponível apenas para uma pequena fração dos pacientes. Nesse cenário, estudos sobre a técnica de CRISPR-Cas9 abrem portas para um tratamento definitivo para uma parcela maior de acometidos.

### 3.2 TRATAMENTO COM CRISPR-Cas9

*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*<sup>9</sup>, (CRISPR)/Cas9 é uma tecnologia de edição genética que envolve dois componentes essenciais: um RNA guia para corresponder a

---

<sup>8</sup> A fase S é uma etapa do ciclo celular em que a célula duplica o seu DNA.

<sup>9</sup> Conjunto de Repetições Palindrômicas Curtas Regularmente Espaçadas

um gene alvo desejado e Cas9 e uma nuclease em associação com a Cas9 que causa uma quebra na fita dupla do DNA, permitindo modificações no genoma (MA, ZHANG, HUANG, 2014).

O CRISPR foi descrito pela primeira vez na década de 1980 como um sistema imunológico de bactérias e arqueias contra bacteriófagos<sup>10</sup>, onde ao reconhecer o material genético estranho, esse sistema atua fragmentando-o em partes menores e incorporando ao seu próprio DNA. Dessa forma, em uma infecção posterior pelo mesmo agente, ocorre a ativação do locus<sup>11</sup> CRISPR. Esse locus passa por transcrição, onde o RNA mensageiro é processado e são formados pequenos fragmentos de RNA guia, chamados de crRNAs. Esses crRNAs, ao se unirem às proteínas Cas9, identificam e eliminam o material genético estranho (BATISTA, *et al.*, 2023). A figura 8 ilustra esse mecanismo nos procariontes.

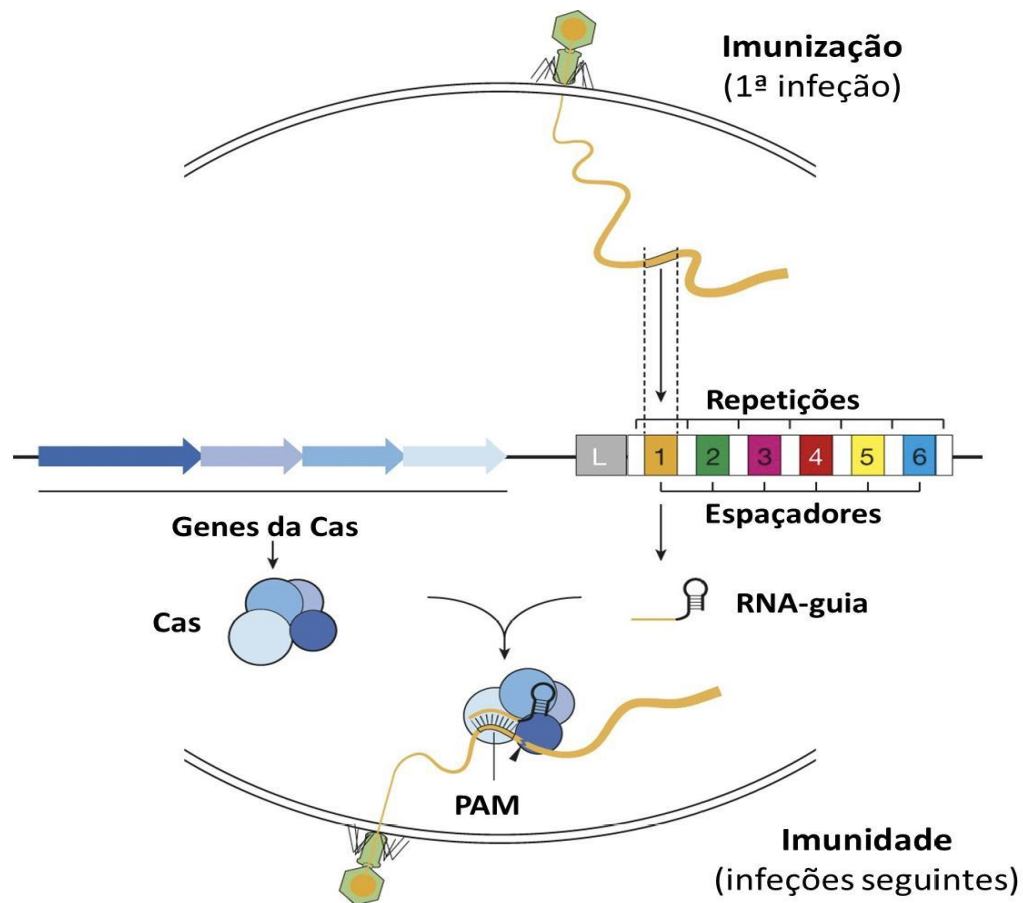


Figura 8- Sistema Crispr-Cas9 em bactérias (FERRAZ *et al.*, 2023). Após a primeira infecção, o material genético estranho é fragmentado e inserido no locus CRISPR. Nas infecções seguintes pelo mesmo material genético (imunidade), ocorre o direcionamento da nuclease Cas, expressa por genes associados ao CRISPR, para o genoma

<sup>10</sup> Vírus que infectam bactérias

<sup>11</sup> Local específico em que um gene se localiza no cromossomo

invasor, cortando-o de forma precisa. A endonuclease Cas usa como guia um RNA transcrito dos espaçadores inseridos no seu genoma na fase de imunização (RNA-guia), que então se liga por complementaridade ao DNA alvo da Cas. O PAM é um protoespaçador (sequência curta de DNA) com a função de distinguir sequências de DNA, crucial para o processo de clivagem do DNA alvo.

Esse sistema foi reaproveitado pelos cientistas a fim de tornar mais factível edições gênicas em qualquer tipo de célula, pois essa tecnologia permite manipular com precisão qualquer sequência de gene especificada por um RNA guia. O sistema CRISPR-Cas9 atua a partir da ação da endonuclease Cas9, que corta o DNA em um local específico, guiada por uma molécula de RNA guia e o trecho alvo. A molécula de RNA guia é programada para se ligar a uma sequência exata de DNA, que precisa ser modificada. Uma vez feito o corte, o DNA pode ser reparado ou modificado, permitindo a correção de mutações genéticas (ARAÚJO, 2024). A figura 9 faz alusão ao uso dessa tecnologia para a edição genética em uma célula eucariótica.

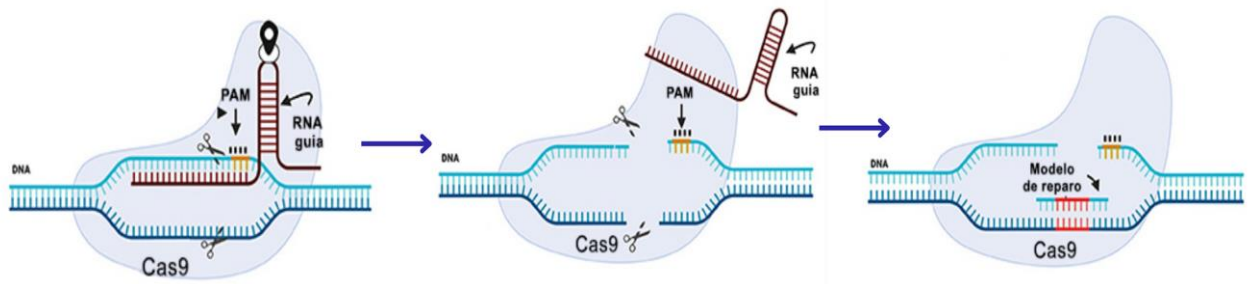
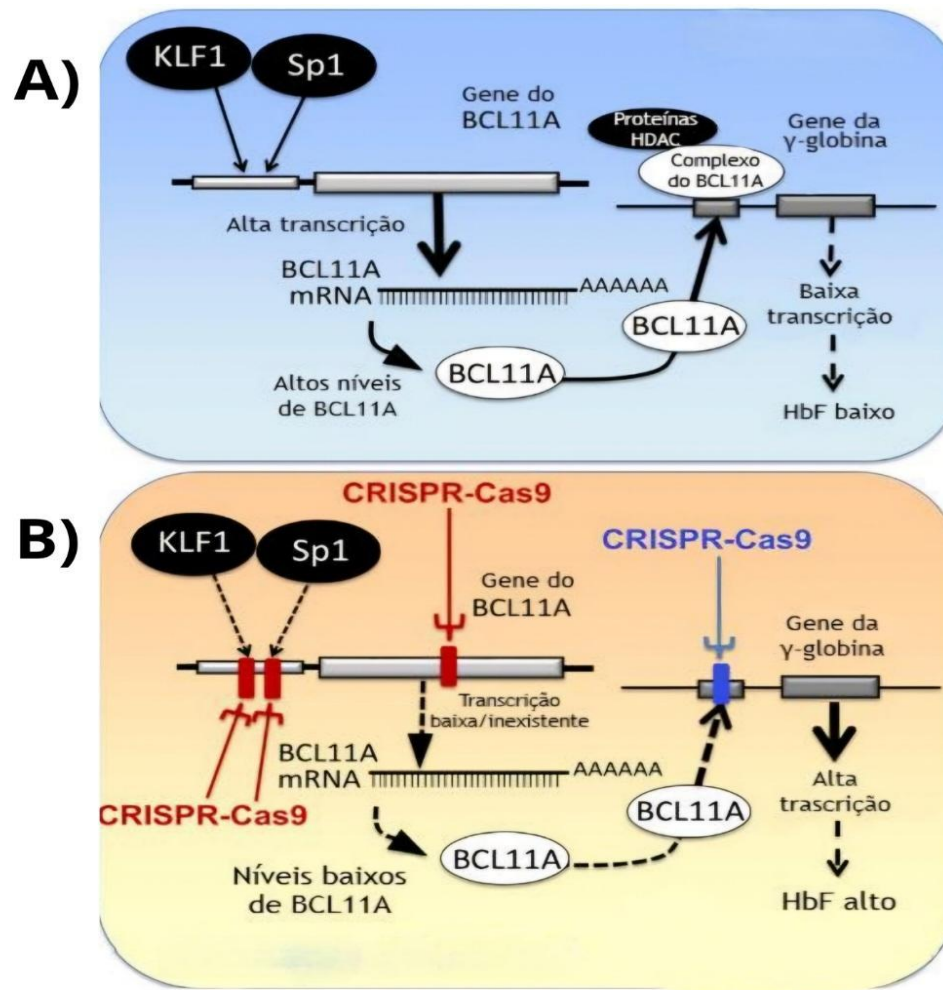


Figura 9- Edição gênica com CRISPR/Cas9 (Adaptado de DRANGOWSKA-WAY *et al.*, 2022)

Estudos demonstraram que a inibição do gene BCL11A a fim de reativar a síntese da hemoglobina fetal (HbF) em células tronco hematopoéticas, é uma via de tratamento para AF. O BCL11A possui a função de silenciar a  $\gamma$ -globina, que é essencial para a síntese da HbF. Com o silenciamento deste gene há o aumento dos níveis de HbF acarretando na redução dos principais sintomas da anemia falciforme, pois a HbF não sofre polimerização em níveis baixos de oxigênio (FERREIRA e GOUVÊA, 2018).

A inibição completa do BCL11A pode comprometer o sistema imunológico. Devido a esse fator, estudos identificaram uma região intrônica<sup>12</sup> específica de células eritroides que regula a expressão de BCL11A. A disrupção<sup>13</sup> dessa região pode diminuir a atividade de BCL11A e aumentar a síntese de HbF. As pesquisas que demonstraram que a clivagem nessa região induz a síntese de HbF foram realizadas em modelos animais e culturas celulares e ambas demonstraram o aumento da HbF (Ferreira, Gouvêa, 2018). A figura 10 esquematiza a abordagem que propõe a ruptura do local de ligação do BCL11A no locus HBG1 e HBG2<sup>14</sup> (ARAÚJO, 2024).



<sup>12</sup> Sequência de DNA que não codificação proteínas

<sup>13</sup> Alteração da função normal de um gene ou proteínas

<sup>14</sup> Genes responsáveis pela codificação da hemoglobina fetal (HbF)

KLF1 (Fator 1 do tipo Kruppel): Fator de transcrição necessário para a maturação adequada das células eritroides  
Sp1 (Proteína de Especificidade 1): Fator de transcrição.

Figura 10- Vias do BCL11A. A) Via natural do BCL11A que inibe a expressão da HbF (B) Mecanismo do CRISPR-Cas9 inibindo o BCL11A aumentando os níveis da HbF (Adaptado de ARAÚJO, 2024).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A anemia falciforme, por décadas invisibilizada, estigmatizada e vinculada com ideais eugenistas, revela as fragilidades das políticas públicas do nosso país. Esse fato demonstra que para além da abordagem fisiopatológica, é necessário dar visibilidade às experiências dos afetados, reconhecendo a anemia falciforme não apenas como doença, mas como problema de saúde pública profundamente entrelaçado com questões políticas, sociais e raciais.

É fundamental promover mais estudos que explorem a realidade de como é viver com anemia falciforme em um país marcado pela desigualdade, discriminação e exclusão. Somente assim será possível criar políticas públicas eficazes para melhorar a qualidade de vida dos afetados, garantindo acesso equitativo a cuidados de saúde, educação e oportunidades, visados pelo SUS.

Além disso, é necessário avançar tanto na pesquisa quanto na assistência aos pacientes, desenvolvendo tratamentos inovadores e principalmente acessíveis. A técnica CRISPR-Cas9, embora ainda em seus primórdios, demonstra potencial revolucionário na edição genética. No entanto, a cura da anemia falciforme por meio deste sistema permanece um objetivo distante, já que estudos in vivo mostram redução da morbidade, mas não cura total.

Portanto, é essencial continuar investindo em pesquisas básicas e clínicas, bem como em iniciativas de conscientização, para garantir que as vozes dos afetados sejam ouvidas e respeitadas. Somente através de uma abordagem integral e inclusiva poderemos superar os desafios impostos pela anemia falciforme e construir um futuro mais igualitário e saudável para todos.

## **REFERÊNCIAS**

ALEXANDRE, Jessica Malu; DC, Marini. Conhecendo e tratando as hemoglobinopatias: anemia falciforme e beta-talassemia. **Revista Foco**, v. 4, n. 5, p. 41-59, 2013.

Disponível em:

<<https://scholar.archive.org/work/74vxze43dzdannmofkax3o3opu/access/wayback/http://www.revistafoco.inf.br/index.php/FocoFimi/article/viewFile/32/35>>

Acesso em: 27 de novembro de 2024.

AMLIE-LEFOND, Catherine et al. The Genetic landscape of cerebral steno-occlusive arteriopathy and stroke in sickle cell anemia. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 11, p. 2897-2904, 2018.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.004>>

Acesso em: 18 de novembro de 2024.

ARAÚJO, Amanda Bezerra de Sá. CRISPR-CAS9 Como ferramenta terapêutica na anemia falciforme: abordagens modulatórias do BCL11A para elevação da hemoglobina fetal. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso.

Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/55726>>

Acesso em: 15 de novembro de 2024

BATISTA, A; ANDRADE, T. Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil. **Universitas- Ciências da Saúde**. Brasília, v.03, n.01, p. 83-99, 2005.

Disponível em: <<https://www.arqcom.uniceub.br/cienciasaude/article/view/547>>

Acesso em: 17 de maio de 2023.

BATISTA, Lucas Veríssimo Oliveira *et al.* ROMPENDO BARREIRAS NA SAÚDE: o CRISPR como Tratamento para hemoglobinopatias com ênfase da Anemia Falciforme. **Revista de Estudos Multidisciplinares UNDB**, v. 3, n. 3, 2023.

Disponível em: <<https://periodicos.undb.edu.br/index.php/rem/article/view/189>>

Acesso em: 02 de novembro de 2024.

BERNARDINO, L. A doença das células falciformes: diagnóstico e tratamento em Angola.

**CISA- Centro de Investigação em Saúde de Angola.** Luanda, n.06, p.01-11, 2019.

Disponível em: <<http://www.cisacaxito.org/contents/bibliotecaitens/15929878744417.pdf>>

Acesso em: 9 de set de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Dia Mundial de Conscientização sobre a Doença Falciforme.

Brasil, 2023. Disponível em: <<https://bvsmis.saude.gov.br/19-6-dia-mundial-de-conscientizacao-sobre-a-doenca-falciforme-2/>>

Acesso em: 05 de junho de 2023.

CANÇADO, Rodolfo D.; JESUS, Joice A. A doença falciforme no Brasil. **Rev. Bras.**

**Hematol. Hemoter.** São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 204-206, 2007.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000300002>>

Acesso em: 16 de setembro de 2023.

CHOTIVANICH, Kesinee et al. Hemoglobin E: a balanced polymorphism protective against high parasitemias and thus severe P falciparum malaria. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 100, n. 4, p. 1172-1176, 2002.

Disponível em: <[https://doi.org/10.1182/blood.V100.4.1172.h81602001172\\_1172\\_1176](https://doi.org/10.1182/blood.V100.4.1172.h81602001172_1172_1176)>

Acesso em: 8 de maio de 2024.

CHOLERA, Rushina et al. Impaired cytoadherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes containing sickle hemoglobin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 3, p. 991-996, 2008.

Disponível em: <<https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0711401105>>

Acesso em: 03 de junho de 2024.

COSTA, FF; CONRAN, Nicola; FERTIN, Kleber. Anemia falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Atheneu; 2001, p. 205-223.

Disponível em:

<[https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2823593/mod\\_resource/content/1/Anemia%20falciforme.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2823593/mod_resource/content/1/Anemia%20falciforme.pdf)>

Acesso em: 25 de maio de 2023.

DESAI, Payal C.; ATAGA, Kenneth I. The acute chest syndrome of sickle cell disease. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 14, n. 8, p. 991-999, 2013.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1517/14656566.2013.783570>>

Acesso em: 16 de agosto de 2024.

DIAS, Tatiane Lebre *et al.* A dor no cotidiano de cuidadores e crianças com anemia falciforme. *Psicologia USP*, v. 24, p. 391-411, 2013.

Disponível em: <[://doi.org/10.1590/S0103-65642013000300003](https://doi.org/10.1590/S0103-65642013000300003)>

Acesso em: 17 de setembro de 2024.

DI NUZZO DVP, FONSECA SF. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v.80, n.5, p.347-354, 2004.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0021-7557200400060000> 4>

Acesso em: 8 de junho de 2023.

DRANGOWSKA-WAY, Anna *et al.* CRISPR: Uma nova maneira de editar o DNA. **Unesp para jovens**. São Paulo, 2022.

Disponível em: <<https://parajovens.unesp.br/crispr-uma-nova-maneira-para-editar-o-dna/>>

Acesso em: 10 de setembro de 2024.

FERREIRA, Reginaldo; GOUVÊA, Cibele Marli Cação Paiva. Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme. 2018.

Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20180006>>

Acesso em: 20 de outubro de 2024.

FERRAZ, Ricardo; COIMBRA, Sílvia; CORREIA, Sandra; CANHOTO, Jorge. CRISPR/Cas: Definições, aplicações e desafios na biotecnologia vegetal. **Revista de Ciência Elementar**, v.11, n.1, 2023.

Disponível em: <<http://doi.org/10.24927/rce2023.009>>

Acesso em: 7 de novembro de 2024.

FIGUEIRÓ, Alessandra Varinia Matte; RIBEIRO, Rosa Lúcia Rocha. Vivência do preconceito racial e de classe na doença falciforme. **Saúde e Sociedade**, v. 26, p. 88-99, 2017.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-12902017160873>>

Acesso em: 19 de novembro de 2024.

FRY, Peter H. O significado da anemia falciforme no contexto da política racial do governo brasileiro 1995-2004. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 12, p. 347-370, 2005.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-59702005000200007>>

Acesso em: 25 de maio de 2024.

GALINDO, Eduardo da Silva; SOARES, Andreia; OLIVEIRA, Maria Paula; LIMA, Tamara. A contribuição da anemia falciforme como fator de proteção da malária. Pernambuco, 2018.

Disponível em: <<http://repositorio.asc.es.edu.br/handle/123456789/1746>>

Acesso em: 20 de junho de 2023.

GOMES, Andréia Patrícia et al. Malária grave por Plasmodium falciparum. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 23, p. 358-369, 2011.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000300015>>

Acesso em: 10 de abril de 2024.

LAGES, S, et al. O preconceito racial como determinante social da saúde- A invisibilidade da anemia falciforme. **Gerais: Revista Interinstitucional de Psicologia**. Minas Gerais, v.10, n.01, p. 109-122, 2017.

Disponível em: <[http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1983-82202017000100011&script=sci\\_arttext](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1983-82202017000100011&script=sci_arttext)>

Acesso em: 21 de junho de 2023.

LINDENAU, Juliana D. et al. The effects of old and recent migration waves in the distribution of HBB\* S globin gene haplotypes. **Genetics and molecular biology**, v. 39, p. 515-523, 2016.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2016-0032>>

Acesso em: 29 de maio de 2024.

MAFRA, Aline Emanuela et al. Aspectos gerais que influenciam na incidência da malária em portadores de anemia falciforme. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e342111436508-e342111436508, 2022.

Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/36508>>

Acesso em: 13 de maio de 2024.

MAGALHÃES, Vanda D. et al. Eletroforese em campo pulsante em bacteriologia-uma revisão técnica. Revista do Instituto Adolfo Lutz, v. 64, n. 2, p. 155-161, 2005.

Disponível em: <[http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/rial/2000/rial64\\_2\\_completa/1033.pdf](http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/rial/2000/rial64_2_completa/1033.pdf)>

Acesso em: 09 de setembro de 2024.

MANFREDINI, V, et al. Fisiopatologia da anemia falciforme. **Infarma**. Rio Grande do Sul, v.19, nº 1/2, p. 3-6, 2007.

Disponível em: <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/10/infa03.pdf>>

Acesso em: 19 de abril de 2023.

MATAVEIA, E. **Aplicabilidade clínica da técnica CRISPR-Cas9 no tratamento da anemia falciforme: uma revisão integrativa**. TCC (Graduação em Biotecnologia)- Universidade Federal de São Carlos. São Paulo, p. 62, 2021.

MA, Yuanwu; ZHANG, Lianfeng; HUANG, Xingxu. Genome modification by CRISPR/Cas9. The FEBS journal, v. 281, n. 23, p. 5186-5193, 2014.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/febs.13110>>

Acesso em: 17 de outubro de 2024.

MCGANN, Patrick T.; HERNANDEZ, Arielle G.; WARE, Russell E. Sickle cell anemia in sub-Saharan Africa: advancing the clinical paradigm through partnerships and research. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 129, n. 2, p. 155-161, 2017.

Disponível em:

<<https://ashpublications.org/blood/article/129/2/155/36081/Sickle-cell-anemia-in-sub-Saharan-Africa-advancing>>

Acesso em: 25 de abril de 2024

MIOTO, Leide Daiana; GALHARDI, Ligia Carla Faccin; AMARANTE, Marla Karine. Aspectos parasitológicos e imunológicos da malária. **Biosaúde**, v. 14, n. 1, p. 42-55, 2012.

Disponível em: <<https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/biosaude/article/view/24324>>

Acesso em: 08 de abril de 2024.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A.; NAOUM, P. F. Diagnóstico laboratorial das doenças das células falciformes. Naoum PC, Naoum FA. Doença das Células Falciformes. São Paulo: Sarvier, p. 111-31, 2004.

Acesso em: 30 de junho de 2024.

PAIVA e SILVA, R; S RAMALHO, A; CASSORLA, R. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. **Rev. Saúde Pública**. São Paulo, 27: 54-58, 1993.

Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsp/a/QRjfXSGCW9xMtFXqyQSKpL/>>

Acesso em: 28 de abril de 2023.

RIOS, D. R. A. et al. **Atlas de hematologia**. Universidade Federal de São João Del-Rei- UFSJ. Divinópolis, 2020.

SANTOS, Caroline Zeppellini dos. Modelo discreto para o ciclo eritrocitário da Malária. 2009. 1 CD-ROM. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Física Médica) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu, 2009.

Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/120986>>

Acesso em: 01 de junho de 2024.

SANTOS, Luciano Marques dos et al. Ser adolescente apesar das restrições e da discriminação impostas pela doença falciforme. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 35, p. eAPE0243345, 2022.

Disponível em: <<https://doi.org/10.37689/acta-ape/2022AO0243345>>

Acesso em: 17 de julho de 2024.

SANTOS, Thalita Grazielly et al. Origem da Relação entre Malária e Anemia Falciforme/Origin of the Relationship Between Malaria and Sickle Cell Anemia. **ID on line. Revista de psicologia**, v. 16, n. 61, p. 128-140, 2022.

Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/3516>>

Acesso em: 28 de maio de 2024

SANTOS, Vanessa Sardinha dos. “Malária: Transmissão, Ciclo, Sintomas, Tratamento- Mundo Educação.” *Mundo educação*.

Disponível em: <https://mundoeducacao.uol.com.br/doencas/malaria.htm>

Acesso em: 6 de agosto de 2024.

SILVA, Gabriela dos Santos; MOTA, Clarice Santos; TRAD, Leny Alves Bonfim. "Racismo, eugenia e doença falciforme: o caso de um programa de triagem populacional." 2020.

Disponível em: <<https://doi.org/10.29397/reciis.v14i2.1881>>

Acesso em: 20 de agosto de 2024

SILVA, Neila Caroline Henrique da; SILVA, Júlio César Gomes da; MELO, Maria Gabriella Nunes de; SOUZA, Igor Felipe Andrade Costa de. PRINCIPAIS TÉCNICAS PARA O DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - PERNAMBUCO*, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 33, 2017.

Disponível em: <<https://periodicos.grupotiradentes.com/facipesaude/article/view/5154>>

Acesso em: 30 de setembro de 2024.

TORRES, Felipe R.; BONINI-DOMINGOS, Claudia R. Hemoglobinas humanas: hipótese malária ou efeito materno?. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, p. 53-60, 2005.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842005000100013>>

Acesso em: 01 de junho de 2024