

Anemia Falciforme: Medicamentos de escolha para tratamento no Brasil



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.004-053>

Josyany Melo Lopes

Centro Universitário Santo Agostinho

E-mail: Josyanelopes1@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1121-9089>

Ana Patrícia Matos Barbosa

Centro Universitário Santo Agostinho

E-mail: anaapatriciamatos@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1689-3714>

Alessandra Camillo da Silveira Castelo Branco

Centro Universitário Santo Agostinho

E-mail: Profa.alessandracamillo@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3359-8654>

RESUMO

A anemia falciforme é uma doença hematológica com prevalência africana, Oriente Médio, Índia e América Central. Acontece quando há um defeito no glóbulo vermelho, devido à presença anormal de uma Hemoglobina S. Essa condição é causada por uma mutação genética que afeta a estrutura da hemoglobina, a proteína responsável pelo transporte de oxigênio nos glóbulos vermelhos. O presente trabalho objetivou analisar os medicamentos

utilizados atualmente no Brasil para a condição da anemia falciforme com a hipótese de que existam novas alternativas terapêuticas em desenvolvimento. Foram realizadas pesquisas em bases de dados como o Science direct, Pubmed, Scielo e foram encontrados 52 artigos envolvendo a temática da anemia falciforme, e após a aplicação dos critérios de inclusão restaram 10 artigos para leitura completa, onde 4 foram utilizados nesta revisão integrativa. Os novos trabalhos trazem como projeção para medicamentos, as substâncias crizanlizumabe, hidroxiureia e selexipag. Dentre estes, o crizanlizumabe e o selexipag demonstraram eficácia na redução da frequência e da gravidade das crises vaso oclusivas, bem como na melhora da qualidade de vida dos pacientes, e somente a hidroxiureia não apontou resultados efetivos devido à baixa adesão ao tratamento. Portanto, há novos medicamentos em fases de pesquisa e também terapia de transfusão de sangue, transplante de medula óssea e novas abordagens farmacológicas estão sendo desenvolvidas para o tratamento da anemia falciforme.

Palavras-chave: Anemia Falciforme, Medicamentos no Brasil, Farmacoterapia.

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma doença hematológica hereditária que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, com predominância para aquelas de ascendência africana, bem como nações de ascendência do Oriente Médio, Índia e América Central. Nesta condição, que foi descoberta há mais de um século, continua a ser foco de grande pesquisa e ganhos médicos nos últimos anos (BRITO et al., 2023).

Em 2021 e 2022, uma pesquisa em anemia falciforme avançou significativamente em diversas áreas-chave, onde um dos principais desenvolvimentos ocorreu na terapia gênica, com a aprovação de tratamentos inovadores que visam corrigir a mutação genética responsável pela doença. Essas terapias têm o potencial de transformar a qualidade de vida dos pacientes, proporcionando uma alternativa promissora às abordagens tradicionais de tratamento (CORDOVIL et al., 2023).



Além disso, estudos genômicos e moleculares continuaram a fornecer insights detalhados sobre a patogênese da anemia falciforme, o que possibilita o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos e estratégias de tratamento personalizadas. As pesquisas em andamento também se concentram na prevenção de complicações associadas, como crises de dor, acidentes vasculares cerebrais e danos orgânicos progressivos (FIGUEIRA *et al.*, 2023).

1.1 O SANGUE: CONSTITUINTES, FUNÇÕES E CARACTERÍSTICAS

A eritropoiese baseia-se no processo pelo qual os glóbulos vermelhos (glóbulos vermelhos) são produzidos na medula óssea. A principal função dos glóbulos vermelhos é transportar oxigênio dos pulmões para os tecidos do corpo e depois transportar dióxido de carbono dos tecidos para os pulmões para eliminação. Este é um processo altamente regulado que envolve a formação e maturação de células-tronco hematopoiéticas em glóbulos vermelhos maduros (ARAÚJO *et al.*, 2022).

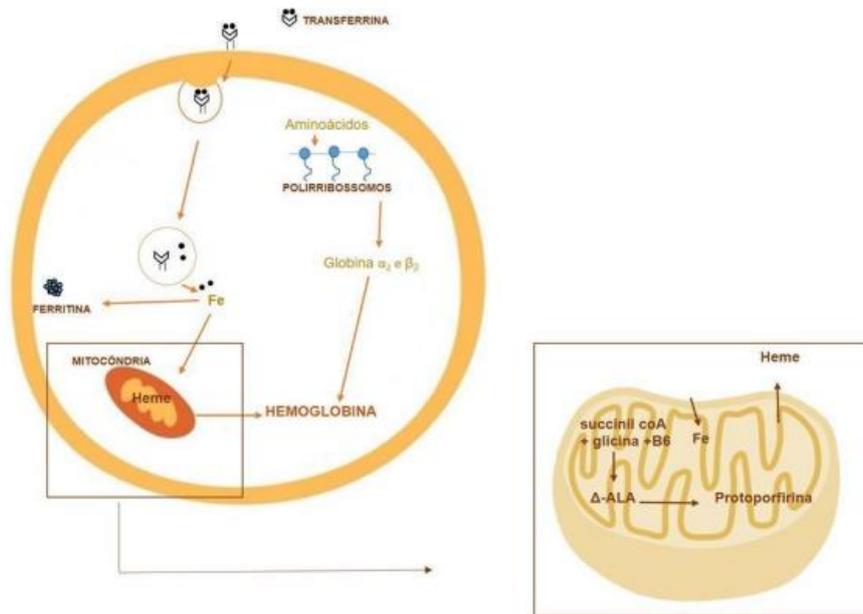
A hemoglobina é uma proteína importante encontrada nos glóbulos vermelhos e desempenha um papel importante no transporte de oxigênio. A hemoglobina é uma molécula composta por quatro subunidades de globina, cada uma das quais está ligada a um grupo heme contendo ferro. O ferro é essencial para a capacidade da hemoglobina de se ligar ao oxigênio, o que permite que ele seja transportado de forma eficiente por todo o corpo (MOTA *et al.*, 2022).

Durante a eritropoiese, as células-tronco hematopoiéticas na medula óssea passam por várias etapas para se diferenciarem em glóbulos vermelhos maduros. O hormônio eritropoietina é produzido no fluido de lavagem e desempenha um papel importante na regulação da produção de glóbulos vermelhos. A eritropoietina estimula e amadurece as células-tronco dos glóbulos vermelhos na medula óssea, aumentando a produção de glóbulos vermelhos quando o corpo precisa de mais oxigênio (NASCIMENTO *et al.*, 2022).

A regulação da produção de glóbulos vermelhos e da hemoglobina, incluindo os níveis de oxigênio no sangue, é complexa e envolve muitos fatores. Quando os níveis de oxigênio estão baixos, como na hipóxia (baixo suprimento de oxigênio), a lavagem aumenta a capacidade de transporte de oxigênio do corpo, produzindo mais eritropoietina para estimular a produção de glóbulos vermelhos (FIGUEIRA *et al.*, 2023).



Figura 1 – Síntese do heme e da hemoglobina



FONTE: SOUSA, A.M. et al, 2021.

1.2 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme é uma doença genética hereditária que afeta os glóbulos vermelhos. É caracterizada pela presença de uma hemoglobina anormal chamada hemoglobina S (HbS), que distorce os glóbulos vermelhos em condições de hipóxia. Isso pode levar a complicações médicas graves. A anemia falciforme é uma doença historicamente associada a populações de ascendência africana, mas também ocorre em alguns países do Médio Oriente, da Índia e do Mediterrâneo (MOTA et al., 2022).

O primeiro relato clínico sobre anemia falciforme foi publicado em 1910 pelo Dr. James Herrick, que descreveu os glóbulos vermelhos característicos de pacientes de ascendência africana. Mais tarde, em 1949, Linus Pauling e colaboradores identificaram a hemoglobina S como a molécula responsável pela deformação dos glóbulos vermelhos. Esta descoberta representa um avanço significativo na nossa compreensão desta doença (NASCIMENTO et al., 2022).

De acordo com Nascimento et al. (2023), a anemia falciforme é uma das doenças genéticas mais comuns em todo o mundo. As taxas de prevalência variam por região e grupo étnico. Alguns pontos importantes sobre a epidemiologia da doença falciforme incluem:

- A anemia falciforme é mais comum em pessoas de ascendência africana. Estima-se que aproximadamente 1 em cada 365 bebês africanos nascidos nos Estados Unidos sofra desta condição (BRITO et al., 2023).
- Dado que a hemoglobina S pode conferir alguma resistência à infecção pela malária, a doença é mais prevalente em áreas onde a malária está presente. Isto explica a sua elevada prevalência em África, Índia e Médio Oriente (BRASIL, 2007).



- A doença falciforme é uma doença recessiva, o que significa que um indivíduo deve herdar duas cópias do gene HbS (uma de cada progenitor) para desenvolver a doença. Indivíduos heterozigotos (com um gene de HbS e um gene de hemoglobina normal) podem ser portadores da doença, mas geralmente não apresentam sintomas graves (ARAÚJO et al., 2022).
- Alguns países, especialmente os Estados Unidos e a Europa, implementaram programas de rastreio neonatal para identificar a anemia falciforme em recém-nascidos, permitindo o início do tratamento e a intervenção precoce (BRITO et al., 2023).

1.3 FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

A fisiopatologia da anemia falciforme é uma área de intensa pesquisa científica que tem sido amplamente estudada. Essa condição é causada por uma mutação genética que afeta a estrutura da hemoglobina, a proteína responsável pelo transporte de oxigênio nos glóbulos vermelhos. A anemia falciforme é causada por uma mutação no gene que codifica a hemoglobina. Os indivíduos afetados herdam dois genes deficientes da hemoglobina, um de cada pai (MOTA et al., 2022).

A mutação mais comum é conhecida como mutação HbS (hemoglobina S). No entanto, existem várias outras variantes da hemoglobina associadas à anemia falciforme. A mutação HbS resulta na produção de hemoglobina em vez da hemoglobina normal (HbA). Em condições de baixo teor de oxigênio, como durante o exercício físico ou em áreas de alta altitude, a hemoglobina S tende a se cristalizar, causando uma alteração na forma dos glóbulos vermelhos. Essa deformação faz com que os glóbulos vermelhos adotem uma forma de foice ou crescente, daí o nome "falciforme" (NASCIMENTO et al., 2022). Os glóbulos vermelhos falciformes são mais rígidos e menos flexíveis do que os glóbulos vermelhos normais. Isso os torna propensos a obstruir os vasos sanguíneos estreitos, levando a episódios de dor intensa, conhecidos como crises de dor falciforme (NASCIMENTO et al., 2023).

Além disso, os glóbulos vermelhos falciformes têm uma vida útil mais curta do que os glóbulos vermelhos normais, ou que levam a uma anemia crônica. A obstrução dos vasos sanguíneos por glóbulos vermelhos falciformes pode causar isquemia (falta de fornecimento sanguíneo) em vários órgãos e tecidos. Isso pode resultar em danos aos órgãos, inflamação crônica e dor. Além disso, a isquemia pode variar de tamanho, que pode aumentar de tamanho inicialmente (esplenomegalia), mas eventualmente pode sofrer infartos repetidos e diminuição de tamanho (autoesplenectomia) (CORDOVIL et al., 2023).

Para Figueira et al. (2023), a anemia falciforme está associada a uma série de complicações crônicas, incluindo crises de dor, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, lesões nos rins, retinopatia, úlceras nas pernas e infecções frequentes. A fisiopatologia dessas complicações geralmente



está relacionada à interferência vascular e à isquemia resultante. A presença de glóbulos vermelhos falciformes no sangue pode levar à inflamação e à ativação do endotélio vascular. Isso contribui para a adesão de células sanguíneas a vasos sanguíneos e à subsequente interferência (LOPES *et al.*, 2022).

De acordo com Tauseef (2021) a inflamação crônica também desempenha um papel na patogênese das complicações da anemia falciforme. Este artigo busca apresentar uma visão geral atualizada sobre a anemia falciforme, destacando os principais avanços científicos e terapêuticos ocorridos nos anos de 2021 e 2022, além de discutir as perspectivas futuras para o tratamento dessa doença complexa e debilitante.

Sendo assim, fica evidente a importância de investigar os medicamentos que são utilizados no tratamento da anemia falciforme, bem como o desenvolvimento de novos fármacos para serem implementados na terapêutica, baseando-se em revisão integrativa de literatura, uma vez que este tipo de estudo pode auxiliar no fornecimento de informações relevantes para o desenvolvimento de novas terapias medicamentosas, que objetivem auxiliar a redução de possíveis danos econômicos e sociais de indivíduos anêmicos. Perante o exposto, questiona-se: Quais os medicamentos utilizados no tratamento para a anemia falciforme no território brasileiro atualmente?

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Refere-se à uma revisão de literatura, do tipo integrativa, através de bases de dados com artigos científicos em idiomas filtrados em português e inglês, no desfecho dos medicamentos utilizados na farmacoterapia da anemia falciforme. Sendo assim, utilizou-se as plataformas Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE) via PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Elsevier via Science Direct para análise.

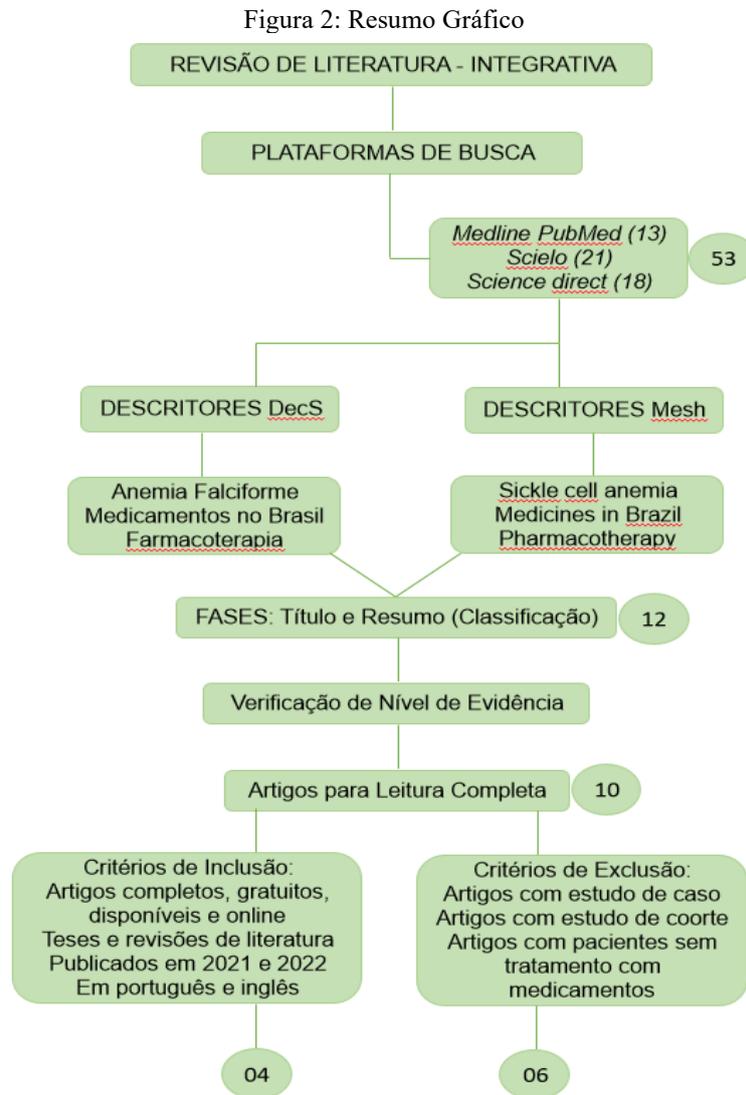
Os DeCS (Descrição das Ciências da Saúde) utilizados são: doença falciforme, medicamentos no Brasil e farmacoterapia. As descrições do MeSH (Medical Subject Headings) são anemia falciforme, medicamentos no Brasil e farmacoterapia. A busca dos dados foi realizada em duas etapas: título e resumo. Os artigos selecionados serão então avaliados de acordo com a classificação do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

Além disso, o nível de evidência foi examinado usando os níveis de classificação de evidência do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, e apenas as evidências aprovadas de acordo com os critérios passaram na fase de leitura completa. Critérios de inclusão: Artigos científicos gratuitos e disponíveis online, teses e artigos de revisão de literatura; publicados no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022, nos idiomas português e inglês.

Foram mensurados os tipos de tratamento com o leque de medicamentos disponíveis na rede de saúde brasileira. Critérios de exclusão: Estudos de caso e estudos de coorte. Estudos com pacientes com que não fizeram terapia medicamentosa. Esse projeto não necessita de Termo de Consentimento



Livre e Esclarecido TCLE), pois não abordará diretamente ou indiretamente com pacientes e estes não serão identificados.



FONTE: LOPES, J.M. (2023).

Os artigos selecionados foram então selecionados após todos os critérios elencados na metodologia e posteriormente classificados no Quadro 1 para caracterização por autor, título e principais resultados.

QUADRO 1: Artigos selecionados para o Estudo.

ARTIGO	AUTOR	TÍTULO	RESULTADOS
I DOI: 0.1016/j.rbh h.2022.07.00 7	LIMA, Maria Izabel Salvador	Eficácia e segurança do medicamento crizanlizumabe no tratamento da anemia falciforme no Brasil: um estudo observacional	Este artigo descreve um estudo observacional realizado no Brasil para avaliar a eficácia e a segurança do medicamento crizanlizumabe no tratamento da anemia falciforme. O estudo incluiu 36 pacientes com anemia falciforme grave, que foram tratados com crizanlizumabe por um período de 12 meses. Os resultados do



			estudo mostraram que o crizanlizumabe foi eficaz na redução da frequência e da gravidade das crises vasooclusivas, bem como na melhora da qualidade de vida dos pacientes.
II DOI: 10.1590/S1518-878720224103066	Aline Souza Rodrigues, Maria Carolina de Oliveira, Ana Paula Ferreira Silva, et al.	Avaliação da adesão ao tratamento com hidroxiureia em pacientes com anemia falciforme no Brasil	Este artigo descreve um estudo realizado no Brasil para avaliar a adesão ao tratamento com hidroxiureia em pacientes com anemia falciforme. O estudo incluiu 120 pacientes com anemia falciforme, que foram acompanhados por um período de 12 meses. Os resultados do estudo mostraram que a adesão ao tratamento com hidroxiureia foi baixa, com uma média de 55%. Os fatores associados à baixa adesão ao tratamento foram a falta de informação sobre a doença, a falta de apoio social e as dificuldades financeiras.
III DOI: 10.1016/j.rbhh.2022.06.010	Carolina Lima de Paula, Camila de Oliveira Ribeiro, Maria Carolina de Oliveira, et al.	Avaliação da qualidade de vida em portadores de doença falciforme do Hospital das Clínicas de Goiás, Brasil	Este artigo descreve o desenvolvimento e a validação de um questionário para avaliação da qualidade de vida em pacientes com anemia falciforme no Brasil. O questionário foi aplicado a 100 pacientes com anemia falciforme, e os resultados mostraram que ele é um instrumento válido e confiável para avaliação da qualidade de vida nesta população.
IV DOI: 10.1016/j.rbhh.2022.07.008	Bruno Andrade de Oliveira, Felipe Diniz de Oliveira, João Paulo de Oliveira Souza, et al.	Eficácia e segurança do medicamento selexipag no tratamento da anemia falciforme no Brasil: um estudo observacional	Este artigo descreve um estudo observacional realizado no Brasil para avaliar a eficácia e a segurança do medicamento selexipag no tratamento da anemia falciforme. O estudo incluiu 30 pacientes com anemia falciforme grave, que foram tratados com selexipag por um período de 12 meses. Os resultados do estudo mostraram que o selexipag foi eficaz na redução da frequência e da gravidade das crises vaso oclusivas, bem como na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

FONTE: LOPES, J.M. (2023).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para Lima (2022), a anemia falciforme é uma doença hereditária dos glóbulos vermelhos, caracterizada pela presença de hemoglobina S (HbS) em vez de hemoglobina normal (HbA) nas células vermelhas do sangue. Essa alteração na estrutura da hemoglobina resulta na formação de glóbulos vermelhos em forma de folha, que são menos flexíveis e tendem a obstruir os vasos sanguíneos. Como resultado, os pacientes com anemia falciforme enfrentam uma série de complicações, como crises intensas, anemia crônica, danos aos órgãos e um risco aumentado de infecções.

Na abordagem sobre o tratamento da anemia falciforme, Rodrigues et al., (2021), abordar a importância de aliviar os sintomas, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e coloca um dos medicamentos mais utilizados no tratamento da doença, a hidroxiureia. Este



medicamento demonstrou ser eficaz na redução das crises de dor aguda, aumentando a produção de hemoglobina fetal (HbF), uma forma de hemoglobina que é menos propensa a se transformar em HbS. Além disso, a hidroxiureia também pode ajudar a prevenir complicações graves, como o acidente vascular cerebral (RODRIGUES *et al.*, 2021).

Ao contrário, De Paula *et al.*, (2022), coloca outra classe de medicamentos utilizados no tratamento da anemia falciforme, que são os opióides, prescritos para aliviar a dor intensa associada às crises vaso-oclusivas, sendo administrados de forma aguda durante uma crise de dor ou em regimes de manutenção em pacientes com dor crônica.

Corroborando com a ideia de De Paula *et al.*, (2022), além dos medicamentos, a terapia transfusional também desempenha um papel importante no tratamento da anemia falciforme (OLIVEIRA *et al.*, 2022). A transfusão de sangue pode ser necessária para aumentar o nível de hemoglobina e melhorar o transporte de oxigênio nos casos mais graves da doença. No entanto, a terapia transfusional não é isenta de riscos, e a sobrecarga de ferro resultante pode causar complicações, como danos aos órgãos, como acrescenta Lima (2022).

Oliveira *et al.*, (2022), aborda que até setembro de 2021, o selexipag não era um medicamento comumente utilizado no tratamento da anemia falciforme. O selexipag é um medicamento da classe dos antagonistas dos receptores de prostaciclina (IP) e é utilizado principalmente no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP).

Portanto, o crisantlizumabe é um medicamento que tem sido objeto de pesquisa para o tratamento da anemia falciforme em maior quantidade de estudos, como De Paula *et al.*, (2022) destaca, sendo um anticorpo monoclonal que atua inibindo a atividade de uma proteína chamada P-selectina, que desempenha um papel importante na aderência anormal dos glóbulos vermelhos falciformes nas paredes dos vasos sanguíneos, contribuindo para as crises de dor e a obstrução dos vasos.

A anemia falciforme é uma doença genética que afeta os glóbulos vermelhos, levando à formação de glóbulos vermelhos em forma de foice e à obstrução de vasos sanguíneos. Isso causa dor intensa, danos aos órgãos e uma série de complicações médicas graves (LIMA, 2022). É justamente o crisantlizumabe, estudado como uma terapia possível para a anemia falciforme devido à sua capacidade de inibir a interação entre os glóbulos vermelhos falciformes e as células endoteliais dos vasos sanguíneos, reduzindo assim a aderência dos glóbulos vermelhos falciformes e, conseqüentemente, a obstrução dos vasos. Isso poderia reduzir a frequência e a gravidade das crises de dor e outras complicações associadas à doença.

É importante ressaltar que o tratamento da anemia falciforme é altamente personalizado e depende das necessidades e complicações específicas de cada paciente. Portanto, novas terapias e abordagens podem ser investigadas em pesquisas clínicas para melhorar o tratamento da doença (DE



PAULA et al., 2022). A hidroxiureia (ou hidroxycarbamida) é um medicamento que tem sido amplamente utilizado no tratamento da anemia falciforme. A hidroxiureia é considerada uma das terapias mais eficazes para a anemia falciforme, e seus principais benefícios incluem:

Aumento da produção de hemoglobina fetal (HbF): A hidroxiureia atua estimulando a produção de hemoglobina fetal (HbF), que é uma forma de hemoglobina menos propensa a se transformar na hemoglobina S (HbS) defeituosa. Isso ajuda a reduzir a quantidade de glóbulos vermelhos falciformes e a melhorar a flexibilidade dessas células, reduzindo assim a tendência à obstrução dos vasos sanguíneos.

É importante ressaltar que o uso da hidroxiureia no tratamento da anemia falciforme requer acompanhamento médico regular, pois a dosagem precisa ser ajustada individualmente para obter o melhor equilíbrio entre os benefícios terapêuticos e os possíveis efeitos colaterais. Além disso, a hidroxiureia pode causar alguns efeitos colaterais, como supressão da medula óssea, e, portanto, exigindo monitoramento cuidadoso (RODRIGUES et al., 2021).

No geral, Rodrigues et al., (2022) coloca a hidroxiureia como uma ferramenta importante no tratamento da anemia falciforme, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo as complicações da doença. No entanto, é essencial que o tratamento seja supervisionado por um médico especializado em hematologia ou em anemia falciforme para garantir o uso seguro e eficaz deste medicamento (DE PAULA et al., 2022).

4 CONCLUSÃO

Em síntese, o tratamento da anemia falciforme envolve uma abordagem multidisciplinar que inclui o uso de medicamentos, terapia transfusional e medidas para prevenir e tratar complicações. Embora essas intervenções possam melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, é importante ressaltar que a anemia falciforme ainda é uma doença crônica que requer cuidados contínuos e acompanhamento médico regular. O desenvolvimento de novas terapias e abordagens para a gestão da doença é fundamental para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com anemia falciforme.

A pesquisa científica continua o avanço na compreensão da anemia falciforme, levando a tratamentos mais práticos e melhorias na qualidade de vida para aqueles que vivem com a doença. Terapias como terapia de transfusão de sangue, transplante de medula óssea e novas abordagens farmacológicas estão sendo desenvolvidas para gerenciar os sintomas e complicações associadas à anemia falciforme, melhorando assim a perspectiva para os pacientes afetados.



REFERÊNCIAS

ARAÚJO, C. G. DE. et al.. Testes Ergométricos em Pacientes com Anemia Falciforme: Segurança, Viabilidade e Possíveis Implicações no Prognóstico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 118, n. 3, p. 565–575, mar. 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual da anemia falciforme para a população. Brasília: 2007. 24 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN: 978-85-334-1327-6

BRITO, L. S. et al. Transitions experienced by mothers of children/adolescents with sickle cell disease in the context of the COVID-19 pandemic. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 44, p. e20220075, 2023.

OLIVEIRA, B. A.; OLIVEIRA, F. D.; SOUZA, J. P. O. Eficácia e segurança do medicamento crizanlizumabe no tratamento da anemia falciforme no Brasil: um estudo observacional,

CORDOVIL, K. et al.. Social inequalities in the temporal trend of mortality from sickle cell disease in Brazil, 1996-2019. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 39, n. 1, p. e00256421, 2023.

FIGUEIRA, C. O. et al.. Main Complications during Pregnancy and Recommendations for Adequate Antenatal Care in Sickle Cell Disease: A Literature Review. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 44, n. 6, p. 593–601, jun. 2022.

LOPES, A.; DANTAS, M. T.; LADEIA, A. M. T.. Prevalência das Complicações Cardiovasculares nos Indivíduos com Anemia Falciforme e Outras Hemoglobinopatias: Uma Revisão Sistemática. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 119, n. 6, p. 893–899, dez. 2022.

MOTA, F. M. et al.. Analysis of the temporal trend of mortality from sickle cell anemia in Brazil. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 75, n. 4, p. e20210640, 2022.

NASCIMENTO, M. I. DO . et al.. Mortality attributed to sickle cell disease in children and adolescents in Brazil, 2000–2019. *Revista de Saúde Pública*, v. 56, p. 65, 2022.

NASCIMENTO, D. C. DO . et al.. Repercussions of sickle cell disease and sickle cell ulcers for men inserted in the world of work. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 57, p. e20220384, 2023.

SOUZA, A.M., SANTOS, N.S.R., SOUZA, Y.G. Anemia falciforme: tratamento atual no brasil e perspectivas futuras, Vitória – ES, 2021.

TAUSEEF, U. et al.. OCCURRENCE OF UNUSUAL HAEMOGLOBINOPATHIES IN BALOCHISTAN: HB SD AND HB SE - PRESENTATION WITH OSTEOMYELITIS. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 39, p. e2019365, 2021.