

TeleCondutas[®]

Doença Falciforme

Versão digital
2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Medicina – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia
TelessaúdeRS-UFRGS

Rua Dona Laura, 320 – 11º andar
Bairro Rio Branco
CEP: 90430 – 090 – Porto Alegre/RS
Tel.: (51) 3333-7025
Site: www.telessauders.ufrgs.br
E-mail: contato@telessauders.ufrgs.br

Coordenação:
Roberto Nunes Umpierre
Marcelo Rodrigues Gonçalves

Organização:
Ana Cláudia Magnus Martins
Elise Botteselle de Oliveira
Rudi Roman

Autoria
Ana Cláudia Magnus Martins
Carolina Pithan
Dimitris Rucks Varvaki Rados
Elise Botteselle de Oliveira
Laura Ferraz dos Santos
Milena Rodrigues Agostinho Rech

Design:
Luiz Felipe Telles

Diagramação:
Lorenzo Costa Kupstaitis

Normalização:
Angélica Dias Pinheiro
Geise Ribeiro da Silva

TELECONDUTAS Nº 26 – DOENÇA FALCIFORME NA APS

Sumário

[Introdução](#)[Encaminhamento para serviço especializado](#)[Diagnóstico](#)[Referências](#)[Manifestações Clínicas](#)[Tratamento](#)[Avaliação e manejo da dor aguda](#)[Avaliação e manejo da dor crônica](#)[Outros tratamentos específicos](#)[Imunizações](#)

Introdução

A hemoglobina é constituída por um tetrâmero de globina - duas cadeias α e duas cadeias não α - ligadas a um grupo heme, com a finalidade de carrear oxigênio aos tecidos. Ao nascimento, a hemoglobina predominante é a Hb Fetal, composta por duas cadeias α e duas cadeias γ . Durante o primeiro ano de vida, ocorre a troca da Hb predominante na circulação: enquanto as concentrações de Hb F diminuem, aumentam as de Hb A1 (duas cadeias α e duas cadeias β), seguida de Hb A2 (duas cadeias α e duas cadeias δ), e persiste apenas uma proporção pequena de Hb F.

A doença falciforme é uma hemoglobinopatia de característica autossômica recessiva, na qual há uma alteração na estrutura da hemoglobina (Hb), desencadeada por uma mutação no gene da β globina da hemácia. A doença pode ser expressa pela presença exclusiva da hemoglobina S ou sua associação com outras hemoglobinas variantes (Hemoglobinas C, D e outras). Tem maior frequência nos povos de origem africana, mas pela miscigenação encontrada no Brasil não pode mais ser considerada uma doença exclusiva da população negra.

No Brasil, atualmente, estima-se que a prevalência varie de 60.000 a 100.000 casos. Na Bahia, onde a proporção de negros é maior, a doença pode atingir 1:650 nascidos vivos. No Rio Grande do Sul, a incidência é de 1:11.000 nascidos vivos.

As hemácias que contém a Hb S sofrem uma deformação característica na circulação quando a oxigenação está reduzida (falcização ou hemácias em forma de foice), e essa alteração estrutural prejudica o fluxo sanguíneo na microcirculação. Nesse contexto, a célula

se torna mais aderente ao endotélio vascular, desencadeando as crises de dor decorrentes da vaso-occlusão.

Como condição autossômica recessiva, é necessário que a herança falciforme seja herdada de ambos os pais. Nos casos de herança de somente um deles, os pacientes não manifestam a doença propriamente dita, mas são considerados portadores do traço falciforme (mantém o predomínio de Hb A1) e não requerem acompanhamento ou tratamento específicos, somente aconselhamento quanto a essa condição.

Diagnóstico

O diagnóstico da doença é mais comumente realizado através do Teste do Pezinho, capaz de diagnosticar as síndromes falciformes. Também pode ser realizado pela eletroforese de hemoglobina, quando houver suspeita clínica. Deve-se suspeitar de alguma Síndrome Falciforme em pacientes que apresentem sinais de anemia hemolítica crônica não imune (teste de coombs direto negativo) associada a dor. De maneira geral, o diagnóstico é realizado na infância pelo quadro clínico precoce (veja mais em manifestações clínicas).

Uma eletroforese de hemoglobina considerada normal mostra um predomínio de Hb A1 (96 a 98 %), seguida por Hb A2 (2,5 a 3,5%) e Hb F (0 a 1,0%). O diagnóstico de anemia falciforme na eletroforese é estabelecido pela predominância de Hb S (80 a 99%) e ausência de Hb A1. A Hb F também pode aparecer e representar até 15% da Hb total ([quadro 1](#)).

A pessoa com herança falciforme (ou traço falciforme, que não irá desenvolver a doença) é caracterizada pela presença de Hemoglobina A1 (predominante) associada a Hemoglobina S (fenótipo AS).

Na investigação laboratorial inicial, pode ficar evidente a presença de outras hemoglobinas variantes além da Hb S e, na ausência de Hb A1 normal, pode-se fazer o diagnóstico de outras síndromes falciformes, como hemoglobinopatias SC, SD ou S β talassemia (quando presentes as Hb C, D e F, respectivamente). Todas essas síndromes podem ter manifestações variáveis da doença falciforme propriamente dita e os pacientes identificados devem ser encaminhados para atendimento com hematologista assim que identificada a alteração.

Em pessoas com anemia falciforme, exames laboratoriais podem evidenciar anemia, sinais de hemólise (hiperbilirrubinemia, aumento de LDH) e presença de alterações morfológicas das hemácias como policromasia, esquizócitos e drepanócitos.

Quadro 1 - Interpretação de padrões de Hb na eletroforese de pacientes com síndromes falciformes (proporções aproximadas)

Tipo de Hb (%)	Hb A1	Hb S	Hb A2	Hb F	Outras
Traço falciforme (predomínio de Hb A)	55-70	30-45	3	1	
Anemia falciforme (predomínio de Hb S)	0	90	3	7	
Hemoglobinopatia SC	0	50-65	2-3	1	C 50
Hemoglobinopatia SD	0	50		1-5	D 50
Anemia falciforme/ β tal (β^+ ou β^0) (predomínio de Hb S)	5-30	60-90	4-8	5-30	

Fonte: Oxford Handbook of Clinical Haematology (2015), tradução nossa.

Manifestações clínicas

As crises vaso oclusivas são as manifestações mais comumente observadas e geralmente desencadeiam dor nas costas, tórax e extremidades. O diagnóstico é eminentemente clínico.

Outras manifestações observadas são a anemia hemolítica e lesão em órgãos-alvo (baço, ossos, cérebro, rins, pulmões, pele, coração). Nos recém-nascidos, a presença de Hb fetal (Hb F) nos primeiros meses de vida retarda o aparecimento dos sintomas da doença (primeiras 8-20 semanas). Entretanto, à medida que a Hb F vai sendo substituída pela Hb S, os sintomas iniciam.

Dentre as manifestações clínicas mais comuns, estão:

1. Crises vaso oclusivas: dores musculares, articulares e ósseas causadas por oclusão na microcirculação. Podem ser desencadeadas por diversos estímulos, dentre eles infecções, desidratação, menstruação, uso excessivo de bebidas alcóolicas, variações de temperatura. Na infância, podem evoluir com dactilite (crianças < 6 anos);
2. Infecções: bacterianas e virais secundárias ao estado de hipoesplenismo funcional. Risco elevado de sepse por pneumococo;

3. Anemia: moderada a grave. Os pacientes geralmente já estão adaptados a algum grau de anemia, com episódios de descompensação causados, por exemplo, por uma infecção;
4. Complicações pulmonares: síndrome torácica aguda é a principal. Ocorre com maior frequência em crianças, mas é mais grave em adultos. Manifesta-se com dor torácica (pleurítica), dispneia e febre. Pode mimetizar um processo infeccioso, embolia ou infarto. É considerada uma emergência médica;
5. Sequestro esplênico: mais frequente em crianças (< 6 anos). Manifesta-se com dor abdominal, hipotensão e pode ser desencadeado após uma infecção. Também é considerado uma emergência médica;
6. Colelitíase: secundária à hemólise crônica;
7. Sintomas neurológicos: infartos encefálicos silenciosos secundários a vasculopatia de pequenos vasos. Há risco aumentado para acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. As crianças devem ser avaliadas com ecodoppler transcraniano a partir dos 2 anos para rastreamento dos pacientes com maior risco de envolvimento neurológico. Essa investigação complementar é realizada nos serviços de referência. Pacientes suspeitos de estarem em vigência de acidente vascular cerebral (AVC) devem ser encaminhados para avaliação de emergência;
8. Complicações oculares: retinopatia proliferativa, diminuição de acuidade visual, oclusão de artéria retiniana e descolamento de retina;
9. Sintomas renais e geniturinários: hematúria é comum, secundária ao processo de falcização na medula renal. Há risco aumentado para perda de função renal e nefropatia falciforme. O priapismo pode ocorrer em aproximadamente 40% dos homens e é uma emergência médica;
10. Alterações de crescimento: acomete principalmente as crianças e pode ser acompanhada de retardo de maturação sexual;
11. Manifestações cutâneas: úlceras crônicas são frequentes, causadas por isquemia;
12. Manifestações psiquiátricas: depressão e isolamento social por dor crônica, assim como a adição a opioides.

Tratamento

A assistência aos pacientes com doença falciforme na atenção primária deve privilegiar a ação multiprofissional e multidisciplinar. Há benefício comprovado na abordagem integral dessa população, através da atenção prestada em unidades de saúde mais próximas ao local de moradia do paciente.

A manutenção do calendário de imunizações atualizado é fundamental no cuidado das crianças com anemia falciforme, considerando o risco aumentado a infecções pela doença de base (ver [Imunizações](#)). Também é importante oferecer assistência odontológica, quando disponível.

Como medidas gerais, os pacientes devem ser orientados a manter uma hidratação adequada, evitar excesso de bebidas alcoólicas, os extremos de temperatura e a sobrecarga de exercício físico.

Avaliação e manejo da dor aguda

O manejo agressivo e precoce das crises álgicas é fundamental para um ótimo controle da dor. Ao longo do tempo, os próprios pacientes já iniciam a analgesia oral em casa assim que identificam o início de uma crise; se estiverem bem orientados de como fazê-lo. Entretanto, devem também ser orientados a procurar atendimento médico quando o alívio da dor não é atingido ou se apresentarem sinais de gravidade (febre, tosse, sinais de infecção). Na suspeita de AVC, sequestro esplênico, síndrome torácica aguda, priapismo ou qualquer outro sinal de maior gravidade, os pacientes deverão ser encaminhados para avaliação em emergência hospitalar.

Em crianças, comumente a primeira manifestação de dor é a dactilite (ou síndrome mão-pé). Manifestações musculoesqueléticas podem ser simétricas ou não, ou mesmo migratórias, com eventual aumento de volume, febre, eritema e calor local. A dor abdominal pode simular abdômen agudo cirúrgico ou infeccioso, ou ainda processos ginecológicos. É importante lembrar que, em crianças, não é incomum que as pneumonias, principalmente as de base, ocorram com dor abdominal. As crianças com doença falciforme com menos de 3 anos de idade e temperatura superior a 38,3° C devem ser avaliadas em ambiente hospitalar.

As crises de dor devem ser tratadas, de maneira geral, com repouso, hidratação, analgesia e suplementação de O₂, se necessário. Na suspeita de uma infecção bacteriana como possível desencadeante de uma crise álgica, antibioticoterapia empírica deve ser iniciada.

A otimização da analgesia é fundamental e o uso de analgésicos simples, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e opioides orais deve ser combinado, de acordo com a intensidade da dor apresentada. De maneira geral os pacientes conseguem quantificar a dor apresentada através de uma escala analógica de dor. Para dores de intensidade mais leve (graduada de 1 a 3), podem ser prescritos inicialmente paracetamol ou dipirona. Nos casos de dor de maior intensidade (graduada de 3 a 6) pode-se associar um analgésico simples e um AINE já como medida inicial. Nos casos de dor graduada de 6 a 10, de forte intensidade, recomenda-se iniciar tratamento com analgésico simples, AINE e opioide oral (tramadol ou codeína) intercalados. Terapias não farmacológicas como repouso, exercícios de relaxamento e respiração e/ou medidas locais, como calor, também são úteis. Compressas frias e de gelo devem ser evitadas, pois podem precipitar crises.

Se houver progressão do quadro em vigência de tratamento, os pacientes devem ser orientados a procurar atendimento médico.

Quadro 2 – opções farmacológicas no manejo da dor aguda

Medicação	Adultos e adolescentes		Crianças	
	Dose usual	Dose máx. diária	Dose usual	Dose máx. diária
Paracetamol	500mg - 1g 6/6h	4g	10-15 mg/kg 4/4h ou 6/6h ou 1 gota/kg (máx. 35 gts por dose)	75 mg/kg
Dipirona	500mg -1g 6/6h	4g	15mg/kg até de 6/6h	
Ibuprofeno	600mg 8/8h	3200 mg	4-10 mg/kg 6/6h ou 8/8h	40 mg/kg
Opioides				
Tramadol	50mg 4/4h ou 6/6h 100mg 6/6h	400 mg	não recomendado	
Codeína	30mg 4/4h	360 mg	contraindicada em crianças < 12 anos	

Fonte: TelessaúdeRS-UFRGS (2019).

Avaliação e manejo da dor crônica

Uma grande proporção de pacientes com doença falciforme sofre de dor crônica. Os mecanismos de dor podem ser diferentes daqueles que desencadeiam as crises agudas e mais frequentemente envolve articulações, necrose avascular, fraturas por compressão, úlceras cutâneas, sensibilização central, hiperalgesia, entre outras complicações. Também pode haver um componente neuropático envolvido na dor crônica (dor geralmente descrita como lancinante, em queimação, ardor, formigamento, sensação de alfinetes ou agulhas e de natureza paroxística).

Nesse contexto, não é incomum encontrarmos sintomas de ansiedade, depressão e insônia associados ao quadro de dor, e o tratamento dessas condições pode auxiliar no manejo da dor crônica (ver [TeleCondutas Depressão](#) para auxílio). É essencial a avaliação mais ampla da dor crônica nessa população, envolvendo fatores biopsicossociais, a experiência de dor do paciente, o impacto na qualidade de vida, a satisfação com o tratamento e possível catastrofismo.

Na dor crônica, o tratamento a ser utilizado dependerá das causas associadas, intensidade da dor e duração dos episódios. As causas específicas de dor devem ser investigadas e tratadas (úlceras na perna, necrose avascular).

O objetivo é a melhora da qualidade de vida. Como medidas gerais para os pacientes com dor crônica, recomendam-se alguns cuidados como a higiene do sono, alimentação e hidratação adequadas, exercícios físicos regulares, evitação/cessação do tabagismo, além de educação em saúde, medidas de relaxamento e práticas de autocuidado.

As medicações analgésicas de uso crônico devem ser tomadas regularmente, e podem incluir medicações para controle de dor neuropática, analgésicos não opioides e opioides. Os riscos e benefícios do uso crônico de opioides deve ser amplamente discutido, assim como um plano de ação para uso de opioides de ação rápida em caso de crise algica. Embora a dependência de opioides possa ocorrer para qualquer pessoa que faça uso dessas medicações por um longo período, é preciso estar alerta para o risco de dor subtratada nessa população. Naqueles pacientes já em uso de opioide, pode-se tentar reduzir a dose nos intervalos de crises até a menor dose tolerada. O controle da dor de difícil manejo ou refratária será abordada pelo especialista que acompanha o paciente no centro de referência. Se houver necessidade, ele também poderá ser encaminhado a um ambulatório específico de tratamento da dor.

Outros tratamentos específicos:

Algumas medicações são prescritas pelo especialista no tratamento específico da doença falciforme, como:

1. Penicilina V – indicada como profilaxia de infecções bacterianas, deve ser utilizada em crianças até os 5 anos de idade. A dose preconizada dos 3 meses aos 3 anos é de 125 mg via oral a cada 12 h. Após os 3 anos, a dose deve ser ajustada para 250 mg, de 12/12 h até os 5 anos. Pacientes alérgicos a penicilina podem utilizar a eritromicina 20 mg/kg/dia divididos em 2 administrações diárias;

2. Hidroxiuréia – capaz de aumentar a expressão da Hb F, está indicada na profilaxia das crises álgicas. A indicação, idade de início de tratamento e dose do medicamento são definidos no ambulatório de Hematologia onde o paciente acompanha e a medicação é dispensada pela assistência farmacêutica estadual;
3. Ácido fólico – medicação de uso contínuo. Até 1 ano de idade ou 10 kg, 10 gotas via oral, 1x/dia. Para maiores de 1 ano, 5 mg, via oral, 3x/semana;
4. Quelantes de ferro (como deferasirox) – indicados àqueles pacientes submetidos a um programa de transfusões crônicas que desenvolvem sobrecarga de ferro secundária ao tratamento. Os quelantes são dispensados também pela assistência farmacêutica estadual e prescritos pelo especialista;
5. Transfusões de concentrado de hemácias e exsanguinotransfusões – indicadas no tratamento da anemia sintomática, AVC, na prevenção do AVC, síndrome torácica aguda e priapismo recorrente. Também indicados pelo médico especialista ou na avaliação de emergência.

Imunizações

Em razão da provável função esplênica diminuída e, por consequência, a redução na capacidade imunológica, recomenda-se um programa de vacinação especial precoce, junto ao Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais - CRIE. A rotina do Programa Nacional de Imunizações (PNI) deve ser seguida de acordo com a idade, sendo imprescindível a avaliação individual do registro vacinal. Podem ser acrescentadas à rotina as vacinas a seguir:

Influenza inativada - anualmente, na época da campanha vacinal, conforme a idade (primeira dose a partir de 6 meses de vida).

Varicela - crianças devem seguir a rotina do PNI, com uma dose da vacina tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) aos 15 meses de vida e um reforço da vacina varicela aos 4 anos. Pessoas com 7 anos de idade ou mais não vacinados, devem receber duas doses com intervalo de 4 a 8 semanas entre as doses. A solicitação da vacina deve ser feita ao CRIE.

Hepatite A - até os 4 anos de idade, a criança pode receber a vacina dentro da rotina do PNI. A partir dos 5 anos e para adultos que não foram vacinados, a solicitação deve ser feita ao CRIE.

Vacina pneumocócica 23-valente (Pn23) - a partir de 2 anos de idade, administrar a primeira dose pelo menos 6 a 8 semanas após a última dose da vacina Pneumocócica 10. A

segunda dose deve ser administrada cinco anos após a primeira dose de Pn23. A solicitação da vacina deve ser feita ao CRIE.

Vacina meningocócica C - crianças devem seguir a rotina do PNI. Em crianças maiores de 12 meses não vacinadas e em adultos, administrar duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas. Em adolescentes de 11 a 14 anos, considerar a dose proposta pela rotina do PNI e, se necessário, acrescentar a segunda dose.

Haemophilus influenzae b - crianças devem seguir a rotina do PNI com a vacina pentavalente e receber um reforço entre 12 e 15 meses de vida (a dose de reforço deve ser solicitada ao CRIE). A partir de 1 ano de idade até 19 anos, para aqueles que não foram vacinados na rotina do PNI, administrar duas doses (4 a 8 semanas de intervalo), se imunodeprimido, ou dose única, se imunocompetente. Sempre avaliar a possibilidade de atualizar o calendário conforme a rotina do PNI.

Febre Amarela – moradores de áreas com recomendação de vacina ou que irão viajar para essas áreas podem receber a vacina se não estiverem em uso de hidroxiureia. Aqueles em uso da medicação só devem receber a vacina se neutrófilos > 1.500 céls/mm³.

Nos pacientes que serão submetidos à esplenectomia eletiva, a vacinação deverá preceder o procedimento cirúrgico pelo período mínimo de 14 dias. Os pacientes já esplenectomizados apresentam melhor resposta à vacinação a partir de 14 dias do ato cirúrgico, mas deve-se considerar a oportunidade de vacinar como prioritária na decisão de quando vacinar.

A vacinação com outras vacinas de vírus vivos está contraindicada em usuários com imunodeficiência clínica ou laboratorial grave. Esses casos devem ser avaliados individualmente e de forma compartilhada com o especialista.

Encaminhamento para serviço especializado

Todos os pacientes com diagnóstico de doença falciforme devem ser encaminhados para atendimento com o hematologista. Junto ao acompanhamento com o serviço especializado, é importante que as pessoas com anemia falciforme também sigam o acompanhamento na atenção primária à saúde, para que tenham um atendimento integral e completo.

Não há indicação de referência ao serviço especializado pessoas exclusivamente com traço falciforme.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para serviços de urgência/emergência:

- Doença falciforme com crise álgica não controlada, febre alta ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) ou outros sinais de gravidade (suspeita de AVC, sequestro esplênico, síndrome torácica aguda, priapismo).

Referências

- ANEMIA FALCIFORME. In: BMJ Best Practice. London: BMJ Publishing Group, aug. 2018.
- BARROS E.; SANTOS, L.; SILVA, R. G.; TORRIANI, M. S. (Org.). **Medicamentos na prática clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Instrução normativa referente ao calendário nacional de vacinação**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/Instrucao-Normativa-Calendario-Vacinacao-Site.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. **Doença falciforme: condutas básicas para tratamento**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. **Manual de Educação em Saúde, volume 1: autocuidado na doença falciforme**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. **Diário Oficial da União**, 19 fev. 2018. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2018/poc0005_22_02_2018.html. Acesso em: 13 dez. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. 5. Ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019.
- DEBAUN, M. R.; VICHINSKY, E. P. Vaso-occlusive pain management in sickle cell disease. Waltham (MA): UpToDate, nov. 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/vaso-occlusive-pain-management-in-sickle-cell-disease>. Acesso em: 13 dez. 2019.
- INSTITUTO ESTADUAL DE HEMATOLOGIA ARTHUR DE SIQUEIRA CAVALCANTI. **Protocolos de tratamento: hematologia e hemoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: HEMORIO, 2014.
- POSSO, I. de P.; et al. **Tratado de dor: publicação da Sociedade Brasileira Para Estudo da Dor**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.
- PROVAN, D.; BAGLIN, T.; DOKAL, I.; VOS, J. de. **Oxford Handbook of Clinical Haematology**. 4. ed. Oxford: Oxford University Press, abr. 2015.
- VICHINSKY, E. P. **Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease**. Waltham (MA): UpToDate, 3 dez. 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-sickle-cell-disease>. Acesso em: 13 dez. 2019.
- VICHINSKY, E. P.; MAHONEY JR, D. H. **Diagnosis of sickle cell disorders**. Waltham (MA): UpToDate, nov. 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-sickle-cell-disorders>. Acesso em: 13 dez. 2019.
- YAWN, B. P.; JOHN-SOWAH, J. Management of sickle cell disease: recommendations from the 2014 Expert Panel Report. **American Family Physician**, v. 92, n. 12, p. 1069-1076, dec. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Instrução normativa referente ao calendário nacional de vacinação.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/Instrucao-Normativa-Calendario-Vacinacao-Site.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2019.

TeleCondutas[®]

Secretaria Estadual da Saúde-RS
www.saude.rs.gov.br



0800 644 6543

