

CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA

JOSÉ WALBER GONÇALVES CASTRO

**ANEMIA FALCIFORME DOS ASPECTOS CLINICOS AOS ACHADOS
LABORATORIAIS**

Juazeiro do Norte-CE

2021

CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA

JOSÉ WALBER GONÇALVES CASTRO

**ANEMIA FALCIFORME DOS ASPECTOS CLINICOS AOS ACHADOS
LABORATORIAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso de pós-graduação, apresentado ao curso de Hematologia Clínica do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, como requisito para obtenção do título de especialista.

Orientadora: Prof. Esp. Ana Leticia Moreira Silva

Juazeiro do Norte-CE

2021

ANEMIA FALCIFORME DOS ASPECTOS CLINICOS AOS ACHADOS LABORATORIAIS

José Walber Gonçalves Castro¹, Ana Leticia Moreira Silva ².

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura focada nos aspectos clínicos da Anemia Falciforme (AF). Tratou-se de um estudo do tipo revisão de literatura que usa fontes já existentes em bases para descrever informações de uma determinada temática. A AF está dentro do grupo que compõe as anemias hemolíticas. Sua ocorrência é devido a troca de uma base nitrogenada timina (T) por adenina (A), ocasionando a mudança do aminoácido ácido glutâmico por valina na posição seis da cadeia beta, dando origem a Hemoglobina S (HbS) resultado desta mutação genética. A diminuição da hemoglobina nas anemias hemolíticas é justificada pela hemólise intravascular. Nos pacientes com esta doença a hemólise é decorrente da presença de drepanócitos que podem favorecer processos inflamatórios e deixam portadores da DF (doença falciforme) mais susceptíveis a infecções. Os sintomas e sinais clínicos de portadores, são: priapismo, doença renal crônica, crises algicas entre outras. Através da triagem laboratorial obtém se subsídios para o diagnóstico, a partir do hemograma temos os exames mais complexos que oferecem resultados mais precisos, como: eletroforese de hemoglobinas, cromatografias, teste de falcização e etc.

Palavra-chave: Anemia Hemolítica; Anemia Falciforme; Diagnóstico de hemoglobina S.

ABSTRACT

The present work aims to carry out a literature review focused on the clinical aspects of Sickle Cell Anemia (SCA). It was a literature review-type study that uses sources that already exist in databases to describe information on a particular topic. FA is within the group that makes up hemolytic anemias. Its occurrence is due to the exchange of a nitrogenous base thymine (T) for adenine (A), causing the change of the amino acid glutamic acid for valine in position six of the beta chain, giving rise to Hemoglobin S (HbS) resulting from this genetic mutation. The decrease in hemoglobin in hemolytic anemia is explained by intravascular hemolysis. In patients with this disease, hemolysis is due to the presence of sickle cells that can favor inflammatory processes and make patients with FD (sickle cell disease) more susceptible to infections. The symptoms and clinical signs of carriers are: priapism, chronic kidney disease, pain crises, among others. Through laboratory screening, subsidies for diagnosis are obtained. From the hemogram, we have the most complex exams that offer more accurate results, such as: hemoglobin electrophoresis, chromatography, sickling test, and so on.

Keyword: Hemolytic Anemia; Sickle Cell Anemia; Hemoglobin S diagnosis.

¹ Discente do curso de Pós-Graduação em Hematologia Clínica do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio- UNILEÃO, Juazeiro do Norte-CE.

² Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio-UNILEÃO, Juazeiro do Norte-CE.

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme compõe um grupo de doenças hemolíticas hereditárias, sendo considerada a doença hemolítica mais predominante no mundo e tendo como principal achado a presença da hemoglobina S no interior da hemácia (ALMEIDA; BERRETA., 2017). Os portadores de Anemia falciforme apresentam diversas sintomatologias, alguns possuem uma clínica assintomática, variam de formas leves, outras são incapacitadas e compõem o quadro com elevada chance de mortalidade. Essa doença é originada devido a substituição de uma base nitrogenada, a timina (T) por adenina (A), ocasionando a troca do aminoácido ácido glutâmico por valina, na posição 6 da cadeia beta, ocorrendo da mesma forma para todos os portadores (JESUS et al., 2018).

O primeiro exame solicitado no diagnóstico desta doença é o hemograma, devido o baixo custo e fácil acesso, através deste podemos inferir a diminuição da hemoglobina e visualizar através do método de esfregaço sanguíneo as hemácias falcizadas, também chamada de drepanócitos ou hemácia em foice. Comumente é possível encontrar nesta anemia os índices hematimétricos com níveis alterados como o VCM e o CHCM, podendo variara de diminuídos ou até aumentados a depender do curso clínico da doença (SOUSA et al., 2021).

Para acelerar o processo de diagnóstico contamos com uma variedade de exames. Ao se optar pela cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) buscamos um resultado rápido e preciso, a detecção de hemoglobinas anormais (variantes) pode ocorrer pela *Bio-rad* (automatizada variante) além de triagem das variantes ela quantifica as hemoglobinas. Como confirmação da presença das demais hemoglobinas HbA, HbF, HbC e HbS temos a eletroforese ácida em ágar citrato ou agarose (SILVA et al., 2017).

Quando suspeitamos de um paciente com esse tipo de anemia para confirmação da alteração eritrocitária ser realizado o Teste de Falcização, que tem como principal intuito observar a presença das hemácias falcizadas (foice), vale salientar que esse teste apenas é considerado um mecanismo de triagem, uma vez que o mesmo sofre interferências (falsos positivos e negativos) com pacientes que apenas são traço falciforme ou que apresentam outras hemoglobinas instáveis, além de erros no próprio procedimentos como: padronização da técnica, conservação dos insumos e leitura dos resultados (XAVIER; ALBERTIM, 2021).

Ainda existem alguns exames laboratoriais que são mais caros, porém fornecem um resultado preciso sobre a presença de hemoglobinas instáveis, por exemplo: focalização isoelétrica e testes de eletroforese alcalina utilizando acetato de celulose. Temos ainda o teste que avalia capacidade de solubilidade da hemoglobina, porém a HbS é insolúvel apresentando

uma opacidade no filtro do papel, essa técnica jamais deve ser utilizada em recém nascidos pois pode apresentar resultados negativos mesmo o paciente sendo portador da HbSS (ARAÚJO et al., 2020).

As complicações surgem devido os drepanócitos possuírem uma sobrevida muito mais curta do que as hemácias normais, eles duram em média de 16 a 20 dias enquanto a normais permanecem 120 dias na corrente sanguínea. Sempre que o paciente se encontra na diminuição de oxigênio, ocorre um processo de polimerização da HbS, resultando na transformação da hemácia normal em foice, perdendo totalmente seu formato bicôncavo. Isso leva a múltiplos eventos que afetam diretamente a circulação, já que uma vez falcizadas as hemácias perdem a capacidade de retomar a sua forma normal (SUNDD et al., 2019).

O evento determinante na AF é a vaso-oclusão, principalmente em micro vasos, esse evento fisiopatológico é o início dos sinais e sintomas dos indivíduos com quadro clínico sugestivo de DF, priapismo, crises algicas, síndrome torácica aguda (STA), hipertensão, hematúria, isquemia, sequestro esplênico, úlceras de membros inferiores, insuficiência renal crônica, entre outros também devem ser levados em conta (KANAKIA et al., 2016).

Diante disso o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura focada nos aspectos clínicos da AF, além de discorrer sobre o curso clinico da doença e ressalvar os principais achados laboratoriais utilizados para redimensionar o diagnóstico dos portadores da doença.

2. METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo do tipo revisão de literatura que usa fontes já existentes em bases para descrever informações de uma determinada temática. O estudo foi realizado no segundo semestre de 2021. A busca de artigos científicos foi realizada através das bases de dados *Pubmed*, *Scientific Eletronic Library Online* (Scielo), *Academic Google* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e se deu pelo uso das palavras-chave “*Hemolytic Anemia*”, “*Sickle cell anemia*” e “*hemoglobin S diagnosis*” com o objetivo de selecionar publicações que abordassem os aspectos do diagnóstico clínico e os achados laboratoriais na AF.

Foram incluídos todos os artigos publicados entre 2018 e 2021 encontrados e filtrados sob a combinação dos descritores, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram excluídos artigos duplicados, bem como aqueles que se caracterizaram por outras Revisões de Literatura e que não puderam ser acessados por meio eletrônico. Além disso, foram excluídos os artigos

que, mediante leitura do título e do resumo, evidenciaram que não abordam acerca dos aspectos clínicos da doença.

3. DESENVOLVIMENTO

As anemias em gerais tratam se dê é uma condição caracterizada pela diminuição da concentração de hemoglobina (Hb) por unidade de sangue, abaixo da média considerada normal. As mutações na cadeia da hemoglobina, a eritropoese deficiente, a carência nutricional e a perda de células sanguíneas do meio intravascular estão relacionadas às causas da anemia. A partir disso a anemia se caracteriza por apresentar uma falha no atendimento dos processos fisiológicos e celulares relacionado ao transporte de oxigênio. Portanto pode estar relacionada elevada morbidade e mortalidade, além da redução da produtividade nas atividades laborais no e a redução do desenvolvimento (CHAPARRO; SUCHDEV, 2019).

A AF é originada por uma mutação no gene da cadeia Beta hemoglobina, tendo como principal resultado a troca do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta globulina, dando origem a hemoglobina instável S (HbS). Como o próprio nome sugere essa instabilidade confere a essa hemoglobina um caráter menos solúvel que as demais hemoglobinas consideradas normais. A HbS na ausência de oxigênio tem se a polimerização e a má formação das hemácias, deixando-as mais densa e em formato de foice, gerando alterações obstrutivas na microcirculação. Ao possuírem a hemoglobina S, as hemácias geram danos mecânicos que levam a hemólise intravascular constantes (MANDAL; MITRA; DAS, 2020).

3.1 COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA ANEMIA FALCIFORME

As manifestações clínicas são variáveis, alguns indivíduos apresentam se assintomáticos, já os sintomáticos podem precisar de internações hospitalares constantes. Os pacientes homozigóticos (SS) apresentam o quadro clínico mais grave comparado aos pacientes heterozigóticos (AS). Os pacientes que possuem alta quantidade de Hb fetal possui melhor prognóstico, pois ela tem maior afinidade pelo oxigênio diminuindo a polimerização (NETO et al., 2020).

É uma doença que pode ter um pico hemolítico muito rápido, podendo atingir vários órgãos como: sistema cardiovascular, pulmão, sistema nervoso central e rins. A alta taxa de morbimortalidade acontece na faixa etária infantil e estar relacionado com complicações oclusivas pulmonares. Quando os eritrócitos são falcizados o processo hemolítico acontece,

diminuindo a concentração de hemoglobina gerando as crises aplásticas (CONRAN; BELCHER, 2018).

3.2 SISTEMA IMUNE *VERSUS* PROCESSO INFECCIOSO

O sistema imune dos portadores de AF está em constante imune depressão, por isso esses pacientes se tornam mais propícios a desenvolver infecções no trato respiratório como: pneumonia, bronquite, otite entre outras. Esses ainda apresentam síndromes torácicas, dores musculares constantes, úlceras de pernas, priapismo e podem evoluir para uma insuficiência de múltiplos órgãos. Os pacientes ainda podem apresentar também síndromes torácicas, úlceras de pernas, priapismo, dores constantes e ainda insuficiência múltipla dos órgãos (SILVA et al., 2020).

Um das infecções mais descritas nas literaturas são as infecções bacterianas ou virais. Entre os casos podemos citar a *Escherichia coli* o principal bacilo gram negativo entérico causador artrite séptica na AF. Como exemplo de vírus podemos citar o vírus B19, que afeta as hemácias imaturas, gerando uma hiperplasia e degeneração das hemácias saudáveis resultando na morte de hemácias imaturas e acentuação da anemia hemolítica em questão (ANDRADE; GALDINO, 2020).

Comumente essas infecções apresentam como sintomatologia; mal estar, febre e sintomas que são geralmente leves, podendo ser de origem gastrointestinais como respiratórios. O primeiro sintoma identificado “febre”, principalmente a ser tratar de crianças, e na maioria das vezes se torna o único sintoma para indicação de quadro infeccioso, logo após o paciente já inicia o tratamento da infecção. Quando não tratado o quadro pode evoluir para convulsões, coma, choque circulatório, coagulação intravascular disseminada (IRALA; RODRIGUES, 2017).

3.3 TRATAMENTO

A descoberta da doença ocorre principalmente na primeira infância, assim que o diagnóstico e fechado ao bebê deve iniciara o acompanhamento médico no programa de atenção integral a saúde. Esse programa fornece o acompanhamento destes pacientes periodicamente e por toda a vida. A equipe multiprofissional deve notificar o caso e encaminhar a família para um tratamento paliativo, na tentativa de auxiliar o manejo diante as

crises hemolíticas e desenvolver medidas de prevenção ao agravamento do caso (CHAVES et al., 2020).

Para o tratamento do paciente com AF deve se levar em consideração uma melhor qualidade de vida e um aumento da média de sobrevida destes pacientes. A literatura descreve que não há ainda tratamento específico para os portadores dessa doença, o que se dispõe é de procedimentos paliativos que poderão minimizar os efeitos. Como opções temos: fármacos de moléculas covalentes, medicamentos fitoterápicos, transfusões sanguíneas regulares, hidroxiuréia, voxelotor, crizanlizumabe, suplementação com arginina e medicamentos como quelantes de ferro. Vale ressaltar que o organismo desses pacientes apresenta infecções recorrente, por esse motivo deve se manter o esquema vacinal atualizado. (BARROSO et al., 2021).

No tratamento a hidroxiuréia (HU) tem se apresentado bastante eficaz, sendo um importante redutor das crises falciformes. Esse medicamento possui um mecanismo de ação ainda desconhecido, porém tem a capacidade de aumentar a hemoglobina fetal. Como esta possui cadeia diferente da hemoglobina S, não ocorre a polimerização inibindo a falcização celular. Mesmo que o paciente apresente altas concentrações de Hb S o medicamento impede que as células escapem dos capilares periféricos antes que ocorram a injúria que dará origem aos eventos vaso-oclusivos. Além disso, o fármaco possui uma baixa toxicidade (HERITY et al., 2021).

3.4 EXAMES LABORATORIAIS UTILIZADOS DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FALCIFORME

As hemoglobinopatias elas podem ser diagnosticadas de diversas maneiras, o início do diagnóstico é feito através do hemograma, alguns testes como: teste de solubilidade, teste de falcização, dosagem de hemoglobina fetal e hemoglobina A2, imunoensaio, e o teste do pezinho auxiliam o processo de elucidação da doença. Entretanto a confirmação da doença se dá através da busca e detecção da Hb S, normalmente através do método de eletroforese (WILLIAMS; THEIN, 2018).

Partindo do primeiro exame, temos um hemograma que nem sempre é característico, podendo ser observado uma anemia normocítica e normocrômica ainda sendo capaz de tornar-se macrocítica com eminente grau de anisocitose, apresentando ou não reticulocitose. Além disso podemos ter um aumento da dupla população de hemácias (RDW), decorrente da presença da hemácia em foice. O número de leucócitos pode variar em decorrência dos

problemas de hemólise ou infecções. As plaquetas permanecerão aumentadas devido a atrofia do baço. Portanto a avaliação clínica é primordial para o diagnóstico. Os testes químicos utilizadas de maneira isoladas assim como o hemograma não são indicativos para fechar o diagnóstico, é necessário métodos baseados na busca da Hb S (ZÚÑIGA et al., 2018).

Um exame pré-diagnóstico bastante utilizado é o teste de falcização, que tem como princípio a visualização direta de drepanócitos ou células em foice, através da leitura da lâmina no microscópio óptico. Por ser um exame de fácil acesso e de manejo quase cem por cento manual, pode haver fatores que contribuam para resultados falsos positivos ou falsos negativos, como ausência da experiência de análise e a padronização da técnica para o desenvolvimento e leitura de lâmina (PRADO et al., 2021).

Podemos utilizar ainda o teste de solubilidade, que analisa a solubilidade da hemoglobina, nestes casos a HbS torna-se insolúvel, e a visualização desta opacidade é confirmada através do papel filtro. Porém esse exame não deve ser utilizado em recém nascidos, pois pode mostrar um resultado falso negativo (MONTEIRO et al., 2017).

Por fim o teste amplamente utilizado para diagnóstico é a eletroforese alcalina em acetato de celulose, através desta é possível diferenciar as hemoglobinas A, ou seja, hemoglobina de cadeia alfanormal e a hemoglobina F, conhecida como (fetais), além das variantes HbS e HbC. Mesmo sabendo que a HbS se fixa na mesma posição da banda do gel eletroforético que as outras hemoglobinas, é fundamental a prática da realização da eletroforese ácida em ágar citrato, ou de outro modo a agarose para confirmação do resultado e confiabilidade do processo (DUARTE., 2014).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do que foi exposto conclui que os exames de triagem fornecem subsídios para as questões que devem guiar a conduta clínica, porém, todavia, são os exames eletroforéticos que realmente confirmam a hipótese diagnóstica. Portanto após as alterações vistas no hemograma sugestivas de AF, deve se utilizar o padrão-ouro para a definição da doença da HbS, que é a eletroforese de hemoglobina

Levando em consideração que a AF trata se de uma urgência hematológica, deve se estabelecer condutas de acompanhamento da clínica e da terapêutica, além de monitorar as condições sociais e psicológicas de cada paciente. Portanto faz se necessário a elucidação dos aspectos bioquímicos e hematológicos uma vez que se pode constatar outras as alterações nas membranas ou no metabolismo dos eritrócitos, associados a doença.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, R. A.; BERETTA, A. L. R. Anemia Falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. **RBAC**, v. 49, n. 2, p.131-134, 2017.
- ANDRADE, R. B.; GALDINO, G. S. Artrite séptica com acometimento poliarticular por *Escherichia coli* em paciente com Anemia Falciforme: relato de caso. **Rev. Med. UFC.**, v. 60, n.2, p- 44-46, 2020.
- ARAÚJO, F. C. et al. Diagnóstico precoce da anemia falciforme: uma revisão da literatura. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 4, 2020.
- BARROSO, H. L. M. R. Anemia Falciforme: Concepção do cuidador familiar sobre a doença e seu tratamento em um Município do Maranhão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, 2021.
- CHAPARRO, C. M.; SUCHDEV, P. S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low-and-middle-income countries. **Annals of The New York Academy of Sciences**, v. 1450, n. 15-31, 2019.
- CHAVES, M. P. et al. Assistência Integral: Condutas Profiláticas e Terapêuticas em Gestantes com Anemia Falciforme. **Braz. J. Hea. Rev.**, v. 3, n. 5, p. 11989-12002, 2020.
- CONRAN, N.; BELCHER, J. D.; Inflammation in Sickle Cell Disease. **Clin Hemorheol Microcirc**, v. 68, n. 2-3, p. 263-299, 2018.
- DUARTE B. G. Métodos de diagnóstico laboratorial da anemia falciforme. In: Anais do Conic-Semesp; 2014; São Paulo, SP-Brasil. 2014.
- HERITY, L. B. et al. Voxelotor: A Novel Treatment for Sickle Cell Disease. **Ann Pharmacother**, v. 55, n.2, p.240-245, 2021.
- IRALA, L. C. P.; RODRIGUES, R. L. Avaliação das complicações pulmonares na anemia falciforme em pacientes do HEMOCENTRO UNICAMP. **FOCO: Caderno de Estudos e Pesquisas**, p. 24-37, 2017.
- JESUS, A. C. S.; KONSTANTYNER, T.; LÔBOI, I. K.V.; BRAGA, J. A. P. Características socioeconômicas e nutricionais de crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática. **Rev Paul Pediatr.**, v. 36, n. 4, p. 491-499, 2018.
- KANIKA, S. et al. Sickle Cell Anemia in Children. In: LOKESHWAR, M.; SHAH, N. AGARWAL, B. (editores) **Text book of Pediatric Hematology and Hemato Oncology**. 1ª ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2016.
- MANDAL, A. K.; MITRA, A.; DAS, R. Sickle Cell Hemoglobin. **Subcell Biochem**, v. 94, p.297-322, 2020.
- MONTEIRO, A. C. B. et al. Anemia falciforme, uma doença caracterizada pela alteração no formato das hemácias. **Rev. eletr. Saúde em foco/ UNISEPE**, v. 7, p. 107-118, 2015.

NETO, J. L. S. et al. Gestação na anemia falciforme e suas principais complicações. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, v. 6, n. 2, p. 114-122, 2020.

PRADO, D. E. F. et al. Alterações eritrocitárias em população de susceptibilidade genética na comunidade quilombola da Baixada Cuiabana. 2021.

SILVA, K. P. et al. Aspectos fisiopatológicos da anemia falciforme e suas principais complicações. **SEMPESQ- Semana de Pesquisa da Unit**, 2020.

SILVA, N. C. H.; SILVA, J. C. G.; MELO, M. G. N.; SOUZA, I. F. A. C. Principais técnicas para o diagnóstico da anemia falciforme: uma revisão de literatura. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, v. 3, n. 2, p. 33-46, 2017.

SOUSA, G. H. M. et al. Anemia falciforme. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v.7.n.11. 2021.

SUNDD, P.; GLADWIN, M. T.; NOVELLI, E. M.; Pathophysiology of Sickle Cell Disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 14, p. 263-292, 2019.

WILLIAMS, T. N.; THEIN, S. L.; Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. **Annual Review of Genomics and Human Genes**, v. 19: p. 113-147, 2018.

XAVIER, G. L.; ALBERTIM, G. J. B. Importância do diagnóstico laboratorial precoce de hemoglobinopatias. **Hematol transfus cell ther**, v. 43, n.1, 2021.

ZÚÑIGA, P. C. et al. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente [Sickle cell disease: A diagnosis to keep in mind]. **Rev Chil Pediatr**, v. 89, n. 4, p. 525-529, 2018.