

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
PÓS – GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA

MARIA DE SOUSA SILVA

**ASPECTOS GERAIS DA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

JUAZEIRO DO NORTE-CE

2023

MARIA DE SOUSA SILVA

**ASPECTOS GERAIS DA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Coordenação do Curso de Pós
- Graduação em Hematologia Clínica do
Centro Universitário Doutor Leão Sampaio
como requisito para a obtenção de nota.

Orientadora: Prof^ª. Esp. Fabrina de Moura
Alves Correia.

JUAZEIRO DO NORTE-CE

2023

MARIA DE SOUSA SILVA

**ASPECTOS GERAIS DA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Coordenação do Curso de Pós
- Graduação em Hematologia Clínica do
Centro Universitário Doutor Leão Sampaio
como requisito para a obtenção de nota.

Orientadora: Prof^ª. Esp. Fabrina de Moura
Alves Correia.

Data da aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Esp. Fabrina de Moura Alves Correia.
Orientadora

. Examinador 1

Examinador 2

ASPECTOS GERAIS DA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Maria de Sousa Silva¹. Esp. Fabrina de Moura Alves Correia.²

¹ Discente do curso de Pós-Graduação em Hematologia e hemoterapia pelo Centro Universitário Doutor Leão Sampaio

² Docente do curso de Pós-Graduação em Hematologia e hemoterapia pelo Centro Universitário Doutor Leão Sampaio

RESUMO

A hemoglobina é uma proteína tetramérica formada por 2 cadeias globínicas alfa e 2 betas que tem entre outras funções auxiliar nas trocas gasosas do organismos. Como toda proteína, erros no DNA podem ocasionar más formações gerando variações que podem ser patologias ou não. A anemia falciforme é uma patologia causada pela troca de um ácido glutâmico por uma valina na cadeia da Beta globina produzindo uma hemoglobina anormal que em baixas tensões de oxigênio pode deixar a hemácia em forma de foice e sem flexibilidade. Em consequência a isso ocorrem vários episódios de vasooclusão e esses são em grande parte responsáveis pela fisiopatologia da doença. O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica sobre a anemia falciforme e tem por objetivo levantar relevantes informações sobre a doença, suas principais características e diagnóstico. A anemia falciforme é uma doença muito estudada, mas ainda há lacunas para ser preenchidas em relação a sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Anemia. Crise hemolítica. Doença Falciforme. Hemoglobinopatias.

GENERAL ASPECTS OF SICKLE CELL ANEMIA: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Hemoglobin is a tetrameric protein formed by 2 alpha and 2 beta globin chains that has, among other functions, auxiliary in the gaseous exchanges of the organism. Like all proteins, errors in the DNA can cause malformations, generating variations that may or may not be pathological. Sickle cell anemia is a pathology caused by the exchange of a glutamic acid for a valine in the Beta globin chain, producing an abnormal hemoglobin that, at low oxygen tensions, can leave the red blood cell in a sickle shape and without flexibility. As a result of this, several episodes of vasocclusion occur and these are largely responsible for the pathophysiology of the disease. This study is a literature review on sickle cell anemia and aims to gather relevant information about the disease, its main characteristics and diagnosis. Sickle cell anemia is a widely studied disease, but there are still gaps to be filled in relation to its pathophysiology, diagnosis and treatment.

Keywords: Anemia. Hemolytic crisis. Sickle Cell Disease. Hemoglobinopathies.

1 INTRODUÇÃO

A hemoglobina é uma proteína quaternária formada por duas cadeias alfa e beta globinas, que possui principal auxiliar nas trocas gasosas. A anemia falciforme é uma das doenças genéticas mais frequentes e foi descrita inicialmente por James Herrick, em 1910 na cidade Chicago. Ela ocorre por uma mutação no cromossomo 11 resultando na troca de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia de beta globina, dando origem a uma hemoglobina defeituosa (Hb S). Essa alteração causa reações bioquímicas que culminam em um eritrócito em forma de foice (PERIN, 2013)

Vários fatores podem influenciar no prognóstico do paciente com Hb S como, por exemplo, o fato do paciente ser heterozigoto (traço falciforme) ou homozigoto (anemia falciforme) para o gene da Hb S. Também deve-se levar em consideração os níveis de hemoglobina na hemácia, grau de desidratação, presença de hemoglobina fetal e os vários tipos de haplótipos existentes (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003).

As manifestações clínicas mais frequentes estão associadas a vaso-oclusão causada pelas hemácias que perdem sua fluidez e aderem as paredes dos vasos sanguíneos sendo assim a passagem de oxigênio fica diminuída ocasionando episódios isquêmicos (ZAGO; PINTO, 2007).

Laboratorialmente essa doença vai apresentar-se como anemia normocítica e homocrômica, com reticulocitose, policromasia, poiquilocitose com presença de degranocitose. Bioquimicamente haverá aumento da bilirrubina indireta devido a hemólise. O diagnóstico confirmatório fica por conta da eletroforese de hemoglobina onde deve-se encontrar a banda de Hb S e outros tipos de hemoglobina dependendo da existência de outra hemoglobinopatia associada (DA SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009).

Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo fazer uma breve revisão de literatura sobre anemia falciforme, suas causas e diagnóstico.

2 METODOLOGIA

2.1 Identificação e seleção dos estudos

Por meio da base de dados Scielo, foram pesquisados artigos da literatura médica da língua portuguesa e inglesa, de 2003 a 2013 que relataram sobre anemia falciforme,

histórico, causa e fisiopatologia. No Scielo, as palavras-chave: *anemia falciforme e sickle cells* foram usadas isoladamente na pesquisa. A partir da análise de uma lista de 204 referências de publicações relevantes e artigos de revisão, foram selecionados 13 trabalhos publicados mais relevantes sobre o tema.

Foram inseridos na pesquisa: artigos completos publicados entre os anos 2003 e 2013, os artigos incompletos e que não continham relevância/fuga do tema, foram excluídos da pesquisa.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A anemia falciforme foi descrita inicialmente pelo médico de Chicago, James Herrick, em 1910. Ele observou células em forma de “foice”, no sangue de um estudante de medicina negro com anemia severa. Emmel demonstrou que após vários dias em temperatura ambiente as hemácias adquiriam a forma de “foice”, mas só após 1927 é que foi demonstrado por Hahn e Gillespie, que essas células ganhavam tal forma devido a queda da tensão de oxigênio. Em 1923 foi demonstrado que essa doença era genética e seguia as leis mendelianas sendo ela autossômica dominante. Após isso duas formas de anemia foram esclarecidas por Neel e Beer. Seriam elas o traço falcêmico determinado pela heterozigose do gene e a anemia falciforme determinada pela homozigose. (FRY, 2005; PERIN et al., 2013).

Em 1949, Pauling e colaboradores descobriram que as hemoglobinas dos pacientes e portadores se comportavam de forma diferente sendo que o traço falcêmico tinha hemoglobinas que migravam de forma heterogênea demonstrando tipos diferentes de hemoglobinas enquanto os pacientes com anemia falciforme apresentavam uma lenta taxa de migração na eletroforese. Ingram em 1957 descobre sobre a bioquímica da doença notando a substituição do ácido glutâmico por valina no sexto aminoácido da globina beta (PERIN et al., 2013).

A hemoglobina é uma proteína de estrutura quaternária que por principal função transporte de oxigênio para os tecidos e o transporte de gás carbônico para os pulmões realizando assim as trocas gasosas. Ela é formada por quatro cadeias globinicas (duas Alfa e duas Beta) e cada uma está ligada a um grupamento heme. Essas globinas alfa e beta podem variar na sua formação dando origem a vários tipos de hemoglobinas (DOS SANTOS; CHIN, 2012; GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003; PERIN et al., 2013).

Uma mutação do gene da Beta globina no cromossomo 11 da origem a uma variação de hemoglobina (Hemoglobina S) causadora da anemia falciforme. Quando a hemoglobina S (Hb S) é desoxigenada são estabelecidos contatos intermoleculares antes inexistentes na hemoglobina normal, causando a polimerização da Hb S. Estas hemoglobinas polimerizadas agregam-se e modificam a morfologia da célula fazendo-a assumir a forma de foice. Este fenômeno é reversível desde que a membrana da célula não esteja definitivamente alterada e haja o reestabelecimento da pressão de oxigênio no tecido (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003; DOS SANTOS; CHIN, 2012).

A polimerização da Hb S é um evento bastante dinâmico e provocado por alguns fatores independentes. São eles grau de hidratação da célula, o grau de desoxigenação e a presença ou não de hemoglobina fetal e da concentração de Hb S existente dentro da célula e a velocidade de desoxigenação do tecido (PERIN et al., 2013; GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003).

Quando a célula se encontra desidratada, há uma diminuição do volume corpuscular médio (VCM) fazendo com que as moléculas de hemoglobina fiquem mais próximas umas das outras, favorecendo assim, uma maior interação entre elas e conseqüentemente uma maior chance de promover as ligações responsáveis pela polimerização (FIGUEIREDO, 2007).

Ao contrário do que se pode imaginar, hemácias submetidas a quedas bruscas da pressão de O₂ têm menos chances de falcizar, pois, essa rápida depleção não permite a montagem dos grandes polímeros e a Hb se acumula em padrões granulares na membrana da hemácia. Em contra partida se a hemácia é submetida a tensões de O₂ sucessivamente menores de forma gradual todo o processo ocorrerá de forma mais lenta favorecendo a formação de grandes polímeros. Esses, responsáveis por a alteração na forma da célula (FIGUEIREDO, 2007; PERIN et al., 2013).

A hemoglobina fetal (Hb F) representa 50 a 85% da concentração total em fetos e recém-nascidos, declinando rapidamente após o parto e alcançando concentrações de 10 a 15% no quarto mês de vida e menos de 1% aos 3 ou 4 anos de idade. A Hb F é produzida em pequena quantidade em adultos e é de grande importância para a avaliação do prognóstico do paciente. Crianças homozigotas para Hb S nos primeiros meses de vida são assintomáticos devido à alta taxa de Hb F. Pelo fato dessa hemoglobina não ter a mesma síntese da hemoglobina normalmente, ela não é afetada pela mutação genica característica da doença. Sendo assim quanto maior a concentração de Hb F menores são as crises falciformes (DINIZ; GUEDES, 2003; DINIZ, 2009; GUALANDRO, 2009).

A produção das várias hemoglobinas humanas é controlada por dois grupos de genes estreitamente ligados. Os genes das globinas Alfa estão no braço curto do cromossomo 16 e os genes das globinas não-Alfa encontram-se no cromossomo 11 (PERIN et al., 2013).

O gene falciforme resulta de uma mutação pontual que causa a substituição do aminoácido ácido glutâmico na sexta posição da cadeia da beta globínica por uma valina. Essa mudança de um aminoácido proporciona o aparecimento de sítios de ligação para outras hemoglobinas. A partir dessa descoberta pode-se provar que a mudança de apenas um aminoácido em uma cadeia proteica pode causar modificações na sua função e determinar alterações clinicamente relevantes (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003; PERIN et al., 2013).

Outra informação relevante relacionada à genética da anemia falciforme encontra-se no fato de apesar de todos os indivíduos possuírem a mesma mutação no gene 11, os mesmos possuem graus de acometimento diferentes. Esse fenômeno deve-se à fatores como os níveis de hemoglobina fetal Hb F, a associação com outras alterações genicas e existência de diferentes haplotipos da Hb S (CABRAL, 2010; GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003; PERIN et al., 2013).

A Hb F constitui cerca 1% da hemoglobina no adulto mas em casos onde essa hemoglobina encontra-se alta, devido a defeitos genéticos, a anemia tende a ser mais branda pois a hemoglobina fetal não participa do processo de falcização. Há também outras hemoglobinopatias aparecem com frequência associados com a anemia falciforme tais como talassemias e hemoglobina C. Dependendo de qual seja a alteração pode piorar ou melhorar a clínica do indivíduo (FIGUEIREDO, 2007; GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003).

Os haplótipos associados à anemia falciforme são classificados de acordo com o local onde foi descoberto. Sendo chamados de: Senegal, Benin, Bantu, Camarões e árabe-indiano. Cada um apresenta evolução clínica característica. Na América, os haplótipos mais comuns são: Senegal, Benin e CAR. No Brasil os haplótipos mais frequentes encontrados foram Bantu (77%), Benin (30%) e Senegal (3%) (CABRAL, 2010; PERIN et al., 2013).

Pacientes com anemia falciforme possuem varias manifestações clínicas e estas estão em grande parte ligadas a vaso-oclusão e destruição em massa de eritrócitos. (GUIMARÃES; COELHO, 2010; GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003; PERIN et al., 2013).

A hemácia tem a capacidade de ser fluida e poder se moldar para passar por vasos sanguíneos menos calibrosos. Essa capacidade está prejudicada nessa doença, pois a hemácia falciforme é rígida dificultando seu trânsito por esses vasos. Conseqüentemente o acúmulo de hemácias nesses locais formam trombos que dificultam a passagem de sangue pelo local causando isquemia e infarto. Como consequência o paciente sente dores muito fortes. Os locais mais frequentes de dor são os ossos, tórax e abdômen (PERIN et al., 2013).

O baço como órgão responsável pela retirada de hemácias defeituosas da circulação tem seu funcionamento exacerbado na chamada crise de sequestro esplênico onde haverá uma destruição maciça de hemácias fagocitadas por macrófagos esplênicos. Outro fator interessante ligado ao baço é o fato que devido ao seu grande fluxo sanguíneo os infartos causados pela vaso-oclusão resultam em formação de tecido fibroso no local e conseqüentemente no futuro o baço não mais estará funcional (auto-esplenectomia) (PERIN et al., 2013; ZAGO; PINTO, 2007).

Outras manifestações clínicas podem ser observadas nesses indivíduos como, acidente vascular cerebral, infecções, complicações pulmonares, cardíacas, renais, hepáticas, oculares, retardo de crescimento. Geralmente associadas às crises vaso-oclusivas e a anemia gerada pela hemólise exacerbada (MACHADO, 2007; ZAGO; PINTO, 2007).

Laboratorialmente a anemia falciforme é uma anemia hemolítica do tipo normocítica e normocrômica. Os episódios de hemólise podem ocorrer tanto intra quanto extravascular. O homocigoto apresenta hemoglobina entre 5 e 11 g/dL. Presença de eritroblastos de forma variável, intensa policromasia, codócitos, eliptócitos e deprepanócitos. A contagem de reticulócitos está elevada devido a resposta da medula à destruição elevada de hemácias falciformes (DA SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009).

A visualização do drepanócito é indicativo de doença falciforme. Além do hemograma pode-se fazer também o teste de solubilidade e o teste de falcização em metabisulfato de sódio. Mas esses exames servem apenas como triagem sendo a eletroforese de hemoglobina o exame recomendado para diagnosticar essa doença. Além de identificar a presença da Hb S é possível quantificá-la, além de ser possível identificar outro tipo de hemoglobina defeituosa determinando novos parâmetros de tratamento e prognóstico (PERIN et al., 2013).

Devido aos episódios vaso-oclusivos e recorrentes infecções é comum os leucócitos estarem elevados. Apesar de que mesmo em períodos onde não a crise esse aumento também é encontrado (ZAGO; PINTO, 2007).

Exames bioquímicos também podem estar alterados. A bilirrubina indireta esta aumentada devido à hemólise intravascular e a lactato desidrogenase também vai esta alterada pelo mesmo motivo (DA SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009).

4 CONCLUSÃO

A anemia falciforme é uma doença genética que causa produção errônea de um tipo de hemoglobina. Como consequência há falcização da hemácia e vaso-oclusão ocasionando infarto e esquemias. O paciente sofre com muita dor, problemas renais, cardiovasculares, osseos, neurológicos, hematológicos entre outros.

Assim sendo deve-se ser frisada a importância do aconselhamento genético para casais portadores (heterozigotos) da Hb S afim de evitar que o filho tenha a doença na forma mais severa (homozigoto). Associado a isso o uso de métodos de diagnósticos como o diagnostico pré-implantacional podem diagnosticar a doença antes mesmo da implantação do embrião.

REFERÊNCIAS

CABRAL, CHK. Determinação de haplótipos do gene beta S em pacientes com anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 32, n. 6, 2010 .

DA SILVA, PH., HASHIMOTO, Y., ALVES, HB. Hematologia laboratorial . Rio de Janeiro. REVINTER, 2009

DINIZ, D et al . Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro , v. 25, n. 1, Jan. 2009

DINIZ, D; GUEDES, C. Anemia Falciforme: Um Problema Nosso. Uma abordagem bioética sobre a nova genética. Sickle Cell Anaemia: A Brazilian Problem. A bioethical approach to the new genetics. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, n. 6, 2003.

DOS SANTOS, JL ; CHIN, CM. Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. **Quím. Nova**, São Paulo , v. 35, n. 4, 2012

FIGUEIREDO, MS. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, 2007

FRY, PH. O significado da anemia falciforme no contexto da 'política racial' do governo brasileiro 1995-2004. **Hist. cienc. saude-Manguinhos**, Rio de Janeiro , v. 12, n. 2. 2005

GALIZA NETO, GC; PITOMBEIRA, MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 39, n. 1, 2003.

GUALANDRO, SFM.. A associação anemia falciforme e hemoglobina fetal. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 31, n. 6, 2009

GUIMARÃES, CTL; COELHO, GO. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, 2010

MACHADO, RFP. Hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme. **J. bras. pneumol.**, São Paulo , v. 33, n. 5, 2007.

PERIN, C., et al., Anemia Falciforme. Porto Alegre, outubro de 2000. Disponível em: <http://genetica.ufcspa.edu.br/seminarios%20textos/AnemiaFalciforme.pdf>. Acesso em: 15 outubro 2013

ZAGO, MA; PINTO, ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev bras hematol hemoter**, v. 29, n. 3, 2007.