

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
INSTITUTO DE PÓS – GRADUAÇÃO EM ANÁLISES LABORATORIAIS
Cursos de Pós Graduação Lato – Sensu

Anemia Falciforme: uma revisão bibliográfica

RENATA CANDIANI MELES DIAS

SÃO SEBASTIÃO DO PARAÍSO – MG
2016

RENATA CANDIANI MELES DIAS

Anemia Falciforme: uma revisão bibliográfica

Trabalho para Conclusão do Curso
de Pós-Graduação *Latu-Sensu* nível
especialização em Hematologia
Laboratorial da Academia de
Ciência Tecnologia.

São Sebastião do Paraíso - MG
2016

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, ao meu marido Donizete, a minha filha Isadora e todos que me incentivaram e me ajudaram com dedicação para a realização desse trabalho.

Ao Prof. Paulo César Naoum, ao Prof. Dr. Flávio Augusto Naoum e toda sua equipe da Academia de Ciência e Tecnologia que realizaram seu trabalho com responsabilidade.

À todos meu muito obrigada.

RESUMO

DIAS, R. C. M. **Anemia Falciforme: uma revisão bibliográfica.** 2016. 26 f. Cursos de Pós Graduação Lato – Sensu – Academia de Ciência e Tecnologia, Instituto de Pós Graduação em Análises Laboratoriais, 2016.

A anemia falciforme é uma doença monogênica codominante autossômica comum em todo o mundo entre a população negróide, com elevada incidência no Brasil, devido à miscigenação de sua população. Desta forma o objetivo geral ao desenvolver este estudo foi identificar as principais peculiaridades que envolvem a anemia falciforme, bem como o diagnóstico, tratamento e prevenção. Na anemia falciforme ocorre à substituição da base nitrogenada adenina por timina no sexto códon do gene da globina beta no cromossomo 11, levando a substituição de ácido glutâmico pela valina. A ocorrência da modificação estrutural causa alterações nas propriedades físico-químicas da molécula da hemoglobina no estado desoxigenado. Com estas alterações na estrutura da molécula de hemoglobina, ocorre o processo de falcização, que contribuem para uma sobrevida diminuída das hemárias, e as alterações imunológicas e vasculares levam a uma susceptibilidade aumentando as infecções, as lesões osteoarticulares, dactilite, osteomielite, síndrome torácica aguda e ao comprometimento funcional dos órgãos. O diagnóstico baseia-se no hemograma, prova de falcização, solubilidade e eletroforese de hemoglobina, onde a principal característica é a presença da HbS. Para o tratamento são fundamentais medidas preventivas, no sentido de diminuir as consequências da anemia falciforme, crises de falcização e susceptibilidade às infecções. Uma vez que não existe tratamento específico, o Hidroxiuréia tem sido eficaz, aumentando a quantidade de HbFetal, diminuindo a polimerização da hemoglobina e consequentemente o fenômeno de vasooclusão.

Palavra-chave: Anemia Falciforme. Diagnóstico. Tratamento

ABSTRACT

DIAS, R. C. M. **Sickle cell anemia: a literature review.** 2016. 26 f. Post-Graduation Courses Lato - Sensu - Academy of Science and Technology, Graduate Institute of Laboratory Analysis, 2016.

Falciform anemia is a common autosomal codominant monogenic disease in all the world between the negroid population, with high incidence in Brazil, due to the miscegenation of its population. Thus, the general objective in developing this study was to identify the main peculiarities which involve falciform anemia, as well as its diagnosis and treatment. In falciform anemia the substitution of adenine nitrogen based for thymine in the sixth codon of the beta gene in the chromosome 11, leading to the substitution of the glutamic acid for valine. The occurrence of the structural modification causes alterations in the physical-chemical properties of the hemoglobin molecule in the deoxygenated stage. With these alterations in the structure of the hemoglobin molecule, the sickling process occurs, which contribute to a reduced survival of RBCs, and the immune and vascular alterations lead to a susceptibility in increasing infections, osteoarticular lesions, dactilite, osteomyelitis, acute chest syndrome and the functional organ commitment. The diagnosis is based on CBC, sickling proof, solubility and hemoglobin electrophoresis, where the main characteristic is the presence of HbS. Preventive measures are essential to the treatment, in the sense of reducing the consequences of falciform anemia, sickling crisis and susceptibility to infections. Once there is no specific treatment, the hydroxyurea has been effective, increasing the quantity of HBFetal, diminishing hemoglobin polymerization and consequently the vaso-occlusion phenomenon.

Key words: Falciform anemia. Diagnosis. Treatment.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	OBJETIVOS.....	9
2.1	Objetivo Geral.....	9
2.2	Objetivo Especifico.....	9
3	HEMOGLOBINAS.....	10
4	EPIDEMIOLOGIA DAS HbS.....	12
4.1	Padrão de Herança das HbS.....	12
5	FISIOPATOLOGIA.....	13
5.1	Anemia.....	15
5.2	Lesões Osteoarticulares.....	15
5.3	Crises Dolorosas em Ossos e Articulações.....	15
5.4	Doença Cardiovascular	16
5.5	Doença do Sistema Nervoso Central.....	16
5.6	Doença Renal.....	16
5.7	Úlcera de perna.....	17
6	DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FALCIFORME.....	18
6.1	Hemograma.....	18
6.2	Bilirrubinas.....	18
6.3	Teste de Falcização.....	19
6.4	Eletroforese de Hemoglobina Alcalina e Ácida.....	19
7	TRATAMENTO.....	21
8	PREVENÇÃO.....	22
9	CONCLUSÃO.....	23
	REFERENCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

A anemia é uma patologia caracterizada pela redução da concentração de hemoglobina no sangue, acarretando uma deficiência no transporte de O₂ para os tecidos ⁽¹⁾.

A anemia falciforme é uma enfermidade genética que afeta principalmente a população negra; é caracterizada pela presença de células vermelhas com formato anormal (forma de foice), que são removidas da circulação e destruídas. A alteração de base nas células vermelhas é a presença de uma hemoglobina anormal (HbS), que quando desoxigenada, se torna relativamente insolúvel, formando agregados que distorcem sua forma e impedem seu fluxo no interior dos vasos sanguíneos ⁽²⁾.

A anemia falciforme é uma anemia hemolítica hereditária (hemoglobinopatia qualitativa), que ocorre predominantemente na população negra. A maior prevalência da hemoglobina S (HbS) ocorre na África tropical e entre os negros nos países que participaram do tráfico de escravos. A presença da hemoglobina S em homozigose, num indivíduo caracteriza a anemia Falciforme, que é uma das doenças hereditárias mais comum no Brasil, devido a miscigenação ⁽³⁾.

As anemias por diminuição de produção são consequências de algum problema no órgão formador de sangue, a medula óssea, ou, quando a medula é sadia e não disponibiliza elementos e nutrientes para uma eritropoiese ótima, que é processo na qual são originados os glóbulos vermelhos, ou de defeitos genéticos ou adquiridos que impedem a formação do heme ou da falta eritropoietina, hormônio estimulador da formação de eritrócitos. As doenças medulares que ocasionam anemias ocorrem ou por ausência de células precursoras (anemia aplástica), ou por invasão da medula por células leucêmicas metastáticas ou fibrose ⁽⁴⁾.

Se um indivíduo herda um gene paterno e outro materno que produz a hemoglobina S, possuirá um padrão genético denominado SS (homozigoto) e apresentará uma hemoglobinopatia S (anemia falciforme ou anemia drepanocítica). Se um indivíduo herdar um gene para a hemoglobina S e outro para a hemoglobina A, ele será AS, ou seja, traço 15 falciforme, e não apresentará a doença falciforme. Geralmente estes indivíduos são saudáveis, portanto, não precisam de tratamento ⁽³⁾.

Por ser uma anemia hereditária comum no mundo, o reconhecimento tardio pode levar à morte nos primeiros anos de vida, uma vez que as internações concentram-se em faixas etárias jovens, observação condizente com a literatura, que revela o grande impacto social da

doença e alerta quanto à importância de se aperfeiçoar a atenção aos pacientes portadores do gene falciforme ⁽⁵⁾.

As anemias por aumento de destruição (hemolítica) são caracterizadas pela diminuição do tempo de vida média do eritrócito na circulação. São divididos em dois grupos:

- Hemólise por mecanismo, a diminuição do tempo de sobrevida na circulação se deve, a problemas extras corpusculares (extra-eritrócitos), 15 como nas doenças auto-imunes, incompatibilidade materno-fetal, transfusões de sangue, tóxicas, como as causadas por micro-organismos como bactérias ou vírus ⁽⁵⁾.
- Hemólise causada por mecanismos hereditários nos quais alterações por mutações ou deleções, resultam em produções proteínas defeituosas ou em excesso, ou mesmo em determinadas produções de proteínas, gerando assim algum defeito que seja no eritrócito ⁽⁶⁾. A anemia falciforme se enquadra neste subtipo, onde uma mutação de ponto no cromossomo 11 causa a substituição do ácido glutâmico pela valina. Desta forma o objetivo geral ao desenvolver este estudo foi identificar as principais peculiaridades que envolvem a anemia falciforme, considerando ser esta uma doença que atinge grande parte da população brasileira, que se origina de diferentes povos negros.

Diante do exposto o presente estudo tem como objetivo citar as principais peculiaridades que envolvem a anemia falciforme assim como o diagnóstico laboratorial e tratamento da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Revisar as principais peculiaridades que envolvem a anemia falciforme, bem como seu diagnóstico, tratamento da anemia em questão.

2.2 Objetivo Específicos

- Citar as patologias que são acarretadas diante da anemia falciforme;
- Relatar os achados laboratoriais envolvidos a anemia em questão e
- Expor a prevenção de dores e outras enfermidades que estão diretamente ligadas à anemia.

3 HEMOGLOBINAS

“A hemoglobina (Hb) é uma molécula de proteína composta de dois pares de cadeias globínicas, polipeptídicas. Cada cadeia contém uma molécula heme que é responsável pelo transporte de oxigênio”⁽⁴⁾.

A sua estrutura (figura 1) é de uma proteína esferóide, globular, formada por quatro subunidades iguais duas a duas, composta de dois pares de cadeias globínicas, polipeptídicas, sendo um par denominado de cadeias do tipo alfa e outra do tipo não-alfa. Sua estrutura é quimicamente unida a um núcleo prostético de ferro, a ferroprotoporfirina IX (heme), que detém a propriedade de receber ou liberar o O₂ nos tecidos

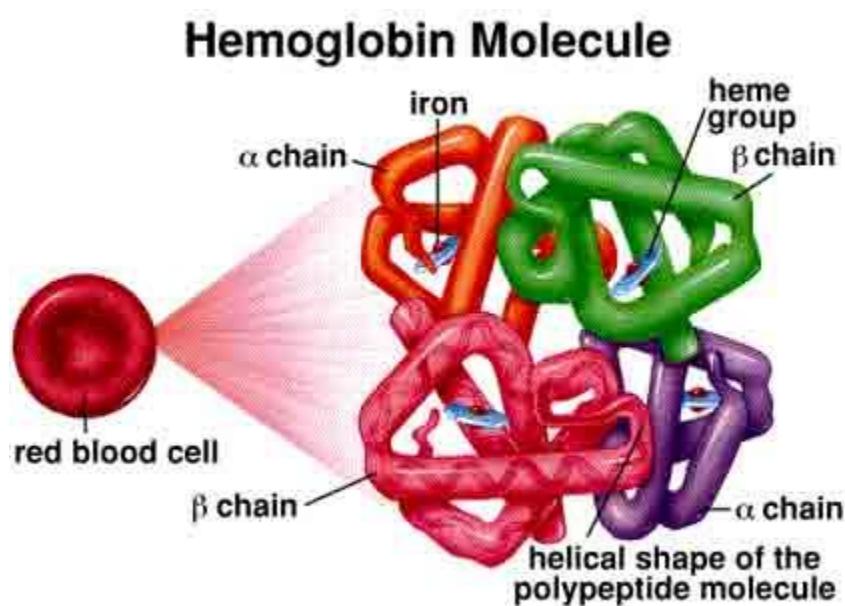


FIGURA 1 - Hemoglobina (Hb). Representação da estrutura quaternária da hemoglobina possui quatro cadeias polipeptídicas, duas cadeias alfa e duas cadeias beta. Cada cadeia polipeptídica contém um grupo prostético heme ao qual se liga o O₂, formando o tetrâmero da Hb.

FONTE: http://www.kacr.or.kr/img/gene_expression/hemoglobin.jpg

A cadeia beta (β) possui 146 aminoácidos, e a cadeia alfa (α) 141. Sendo esta uma molécula de proteína a qual contém toda a informação genética do ser humano em sua estrutura do Ácido Desoxirribonucleico (DNA). A função da hemoglobina é carregar o oxigênio para os tecidos. Cada molécula de hemoglobina carrega quatro moléculas de

oxigênio, cada qual ligada a um dos grupos heme, quanto totalmente saturada. A estrutura tetramétrica da hemoglobina é essencial para o transporte de oxigênio. A molécula tem duas conformações associadas com os estados oxigenado e desoxigenado. Durante a oxigenação, as duas cadeias beta se movem juntas, levando a uma maior avidez pelo oxigênio. Qualquer alteração estrutural na cadeia globínica pode interferir com o movimento molecular normal e assim, modificar a capacidade de liberação de oxigênio pela molécula de hemoglobina⁽⁷⁾.

Durante o desenvolvimento humano nas fases embrionária, fetal e após o nascimento, encontramos seis tipos diferentes de Hb. As hemoglobinas expressas na fase embrionária são: Gower1, Gower2 e Portland que deixam de ser produzidas no início da fase fetal quando predomina e expressão da hemoglobina fetal (HbF). À medida que se aproxima o nascimento, a síntese da hemoglobina do adulto (HbA) aumenta compensando a diminuição da HbF. Ao nascer encontramos cerca de 60% de HbF e ao longo dos primeiros seis meses a HbA passa a predominar. Em adultos, encontramos somente 1% da HbF do total da hemoglobina⁽⁸⁾.

Embora essencial para a vida, por ser responsável pela oxigenação dos tecidos, ao longo dos milhões de anos, pressões evolutivas regionais levaram a expressão preferencial de genes anormais para as cadeias globínicas. Os dois grupos de alterações hereditárias na molécula de Hb são as hemoglobinopatias estruturais, sendo as variantes HbS, C e E as mais frequentes; e as por alterações quantitativas de síntese de cadeia globina ou talassemias, onde encontramos a talassemia, alfa, beta e gama ou também a heditariedade da H. Fetal⁽⁹⁾.

4 EPIDEMIOLOGIA DA HbS

Desde que foi descoberta até os dias atuais ocorreu um importante avanço em seu diagnóstico e tratamento porém, os motivos que levaram a mutação do gene de Hb normal (HbA) para o gene de hemoglobina S, ainda são desconhecidos, bem como, ainda não foi encontrada uma cura para este mal que afeta milhões de pessoas em todo o mundo ⁽¹⁰⁾.

A preocupação com a anemia falciforme no Brasil é uma questão que envolve a construção de sua população e o processo de miscigenação ⁽¹¹⁾. O Brasil apresenta população com diferentes origens raciais e como diversificados graus de miscigenação em suas respectivas regiões.

As hemoglobinopatias são alterações que resultam da estrutura ou da síntese das cadeias da Hb, podendo ser representadas pelas síndromes falciformes ou pelas talassemias, sendo as principais enfermidades genéticas em todo o mundo ⁽¹²⁾. Dentre as diversas hemoglobinopatias hereditárias que acometem a população brasileira em todas as regiões do Brasil é preciso citar a anemia falciforme, com presença mais acentuada nas regiões em que existe a predominância de negros nas gerações antepassadas ⁽¹²⁾.

4.1 PADRÃO DE HERANÇA DA HbS

Descrito na literatura médica por Herrick em 1910, a Anemia Falciforme é uma doença hereditária, monogênica, de herança, codominante autossômica, ou seja, a heterozigose não causa doença mais é detectável; a homozigose ou a heterozigose combinada com outro mutante do gene da β -globina é necessária para a doença. A substituição do ácido glutâmico pela valina no sexto aminoácido da cadeia de β -globina (β S 6 Glu \leftrightarrow Val) resulta na HbS. A substituição de uma adenina (A) por uma timina (T), GAG \leftrightarrow GTG no sexto códon do gene da globina β ⁽¹³⁾.

A prevalência da AF, na população em geral, é de um para mil recém-nascidos, sendo uma doença genética 22 hereditária, que apresenta elevado índice de morbimortalidade, tendo como principal característica o fato de que os glóbulos vermelhos perdem sua forma bicôncava e adquirem um formato em forma de foice distorcido ⁽¹⁴⁾.

5 FISIOPATOLOGIA

A hemoglobina A desempenha importante papel no organismo, atuando no transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos e, no transporte do gás carbônico até os pulmões⁽⁹⁾.

Com relação à hemoglobina S, esta constitui a mutação da hemoglobina A, formada a partir da substituição de uma base nitrogenada adenina por timina (GAC \diamond GTT), no sexto códon do cromossomo 11 codificando o aminoácido valina no lugar do ácido glutâmico, na posição 6 da cadeia beta globina⁽¹¹⁾.

A propriedade de deformação das células falciformes são determinadas pela extensão da polimerização da HbS e pela concentração de HbS. A presença de HbF, por exemplo, interfere na polimerização da HbS. Adicionalmente, o grau de desidratação celular, o pH devido ao edema celular causado pela desoxigenação, o tempo de trânsito dos glóbulos vermelhos na microcirculação, influenciam na polimerização⁽⁹⁾.

O papel da rigidez dos eritrócitos falcizados, tradicionalmente considerada como necessária e suficiente para a oclusão da microvasculatura e, por conseguinte, para as manifestações veno-occlusivas características da AF, tem sido bastante discutido. Uma série de alterações em moléculas de adesão, e seu papel no fenômeno vaso-occlusivos (VOs) 26 foram recentemente revisados. Foi observada a expressão anormal das proteínas como anquirina, banda 3, espectrina, VLA-4 e CD36 na membrana celular dos reticulócitos falcêmicos; e de moléculas que promovem o aumento da adesão ao endotélio como o fator de Von Willebrand, trombospondina, fibronectina, integrina $\alpha 5\beta 3$, ICAM-1 (intercellular cell adhesion molecule), laminina, e VCAM-1 (vascular cell adhesion factor). O fenômeno de adesão de eritrócitos falciformes com a laminina via receptor de BCAM/LU (basal cell adhesion molecule) nos pacientes com AF foi também caracterizado. Adicionalmente, a fosfatidilserina (PS), molécula de adesão presente em maior quantidade na parte interna da membrana celular das hemácias normais, está expressa na membrana das hemácias falciformes⁽⁹⁾.

A hipóxia tecidual decorrente da VO desencadeia fenômenos inflamatórios, que são tão mais intensos quanto maior a necrose tecidual. A presença de citocinas inflamatórias na microambiente lesado também aumenta a expressão de molécula de adesão estimulando, entre outras interações, a quimiotaxia dos leucócitos. A lesão vascular se acentua pela liberação de H₂O₂ liberada por estes fagócitos⁽¹⁵⁾.

Em modelo animal de AF, o fenômeno da vaso-occlusão (Figura 2) foi observado dinamicamente e parece acontecer a partir da adesão dos glóbulos vermelhos falcizados ou

não, de leucócitos ou plaquetas entre si no endotélio vascular (figura 7) refutando a teoria antes aceita havendo uma obstrução mecânica pelo formato anormal do eritrócito ⁽⁹⁾.

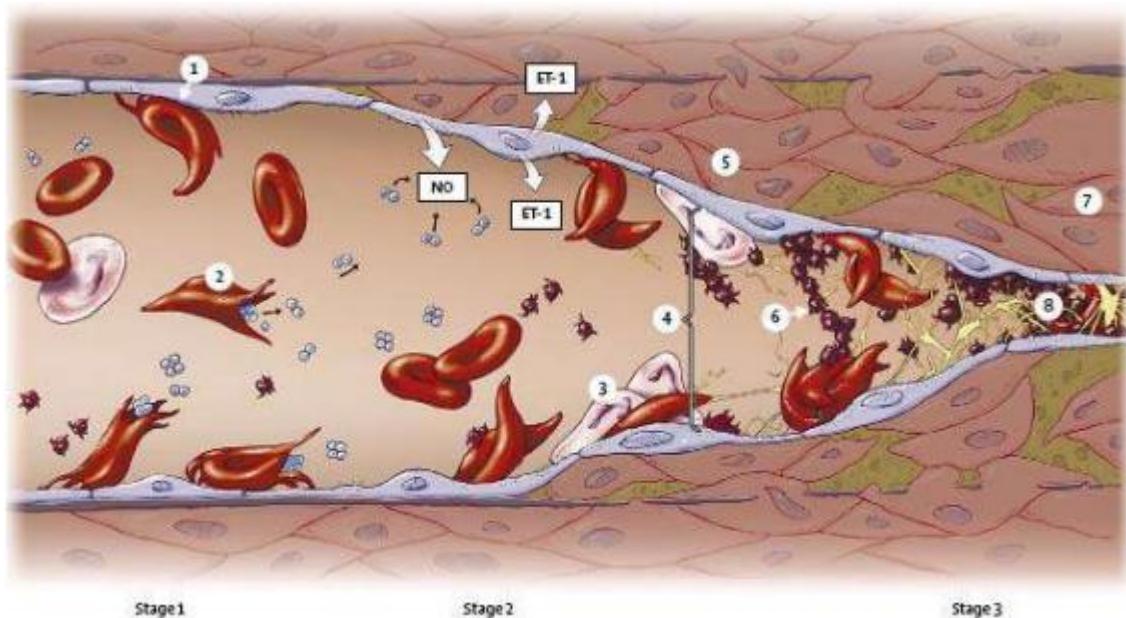


FIGURA 2 - (1) O eritrócito falciforme adere ao endotélio vascular anormal; (2) Hemólise. Estes fatores resultam num estado pró-inflamatório manifestado em parte pela adesão de leucócitos (3) e agregação plaquetária (6). O aumento da endotelina-1 e seqüestro do NO pela hemoglobina livre resulta num aumento do tônus vascular (4). O estreitamento do lúmen vascular acontece secundário a proliferação de célula muscular lisa e fibroblasto na íntima (5). O resultado final é vasculopatia (7) e oclusão (8)

FONTE: Adaptado por Switzer e cols 2006.

A hemólise parece também desempenhar um papel significativo na fisiopatogenia da doença falciforme. É sabido que leva à liberação de hemoglobina no plasma e esta converte o óxido nítrico (NO) em nitrato inativo. Paralelamente, a lise de eritrócitos libera arginase que destrói Larginina, substrato para a produção de NO, contribuindo na diminuição da concentração de NO. O NO é importante cofator da enzima guanilase-ciclase, responsável pela conversão de GTP (trifosfato de guanonisa) em cGMP (monofosfato de guanina cíclica) responsável pelo relaxamento dos músculos lisos vasculares e vasodilatação. A baixa bioavaliabilidade de NO altera a homeostasia vascular, aumentando a ativação plaquetária e a adesão de moléculas ao endotélio, levando ao desvio do balanço constrição-relaxamento em direção a uma maior vaso-constrição, facilitando a oclusão vascular ⁽¹⁶⁾.

Como se observa na Figura 2, a forma da célula causa a isquemia da microcirculação da medula óssea, ocorre ainda lesão tecidual e percepção de intensa dor, com sensações de queimação ou dormência⁽¹⁷⁾.

5.1 Anemia

Os pacientes com anemia falciforme apresentam um aumento da bilirrubina indireta, hiperplasia eritróide na medula óssea e elevação dos reticulócitos. O elevado “tumover” celular eritróide leva a carência de folato e aumento a susceptibilidade a crises aplásicas. O grau de anemia é variável de paciente para paciente, geralmente com níveis de hemoglobina em torno de 7g/dl. As crises hemolíticas, o sequestro esplênico e a aplasia podem levar à queda abrupta destes níveis, colocando a vida dos pacientes em risco. A anemia crônica, independentemente do componente vascular desta patologia, pode levar à insuficiência cardíaca e acentuar a deficiência funcional de vários órgãos⁽⁷⁾.

5.2 Lesões Osteoarticulares

Observa-se que na ressonância magnética aparece a predominância da cor vermelha na medula óssea, apresentando-se como um hipossinal difuso da medula óssea nas sequências ponderadas⁽¹⁸⁾.

A osteonecrose da cabeça femoral incide em 10% a 30% da população falcêmica. Quando não ocorre o tratamento adequado, há redução do fluxo sanguíneo na cabeça “[...] femoral provoca degeneração na arquitetura trabécular, colapso do osso subcondral e artrose secundária, em até 70% dos casos⁽¹⁹⁾.

5.3 Crises Dolorosas em Ossos e Articulações

As crises dolorosas em ossos e articulações são constantes nos pacientes que sofrem de AF, sendo que isto ocorre devido a obstrução da micro circulação, que se origina no afoiçamento das hemácias, estas crises álgicas ocorrem de forma inesperada e interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes⁽²⁰⁾.

As crises se constituem nos eventos mais frequentes aumentando a grande morbidade. Os indivíduos mais afetados costumam precisar de hospitalização frequentes, para analgesia intra venosa diversas vezes ao longo de um ano. É comum a adição de opiáceos e isso se

constitui em um fator adicional de morbidade. As crises podem ser desencadeadas por infecções, frio ou calor acentuado, exercícios físicos ou por estresse psíquico ⁽¹³⁾.

5.4 Doença Cardiovascular

A cardiomegalia devido à sobrecarga cardíaca pela anemia crônica, oclusões recorrentes das arteríolas pulmonares e hemossiderose cardíaca é bastante frequente nos adultos. As doenças cardiovasculares não são comuns nas pessoas com doenças falciformes, no entanto, existem dados registrados com casos altamente graves, causando o aumento da morbimortalidade ⁽²¹⁾.

Existem frequentes queixas dos pacientes com doenças falciformes de palpitações, dispnéia ao fazer esforços físicos e, em casos menos frequentes dores torácicas, sendo que o infarto agudo do miocárdio é raro, porém é possível sua ocorrência ⁽²²⁾.

5.5 Doença do Sistema Nervoso Central

Os doentes falciformes podem ter problemas como doenças do sistema nervos central, como as complicações do sistema nervoso central, principalmente na forma de cefaléias, convulsões, hemiplegia e acidentes vasculares cerebrais (AVC). O AVC é uma das piores complicações do anemia falciforme, cerca de 5% a 10% das crianças, poderão desenvolver AVC, a prevalência em pacientes brasileiros com AF é de 9,1% ⁽²³⁾.

Os infartos cerebrais ocorrem mais em crianças, nos adultos predominam a hemorragia cerebral, os níveis baixo de hemoglobina e a contagem de granulócitos e plaquetas, leva a lesões de grandes artérias cerebrais, havendo um estreitamento acentuado ou oclusão completa das artérias: carótida, cerebral média e inferior, isso têm sido apontados como fatores de risco para AVC ⁽²⁴⁾.

5.6 Doença Renal

A Nefropatia é comum dentre os pacientes com doença falciforme, atinge aproximadamente 1/3 dos adolescentes e adultos, além de ser uma das importantes causas de mortalidade entre adultos ⁽²⁵⁾.

5.7 Úlcera de Perna

A úlcera de perna é uma complicação que ocorre com maior freqüência em pacientes homozigotos SS, do sexo masculino acima de 10 anos de idade. Depende vários fatores seu aparecimento como fenômeno de vaso-occlusão, hipóxia tecidual, hemólise, fatores genéticos, são dolorosas e podem ser únicas ou múltiplas, a maior ocorrência são em áreas com menor tecido subcutâneo e pele fina, como a região maleolar externa e interna, tibial anterior. Pode aparecer espontaneamente ou em consequência de pequenos traumas, a recorrência é freqüente e processo de cicatrização pode ser lenta⁽²⁶⁾.

6 DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FALCIFORME

Baseia-se nos achados da hemoglobina, prova de falcização, solubilidade, eletroforese, exames com técnicas genéticas moleculares, entre outros.

6.1 Hemograma

O hemograma normalmente revela anemia na maioria das vezes normocrômica e normocítica (podendo ser hipocrômica e eventualmente macrocítica), além de sinais indiretos de hemólise caracterizados por hiperbilirrubinemia indireta e reticulocitose. Leucocitose com neutrófila moderada não necessariamente relacionada à infecção e trombocitose completam o quadro hematológico, notadamente durante as crises vasooclusivas. Plaquetopenia pode ocorrer em quadros de sequestro esplênico⁽¹⁵⁾.

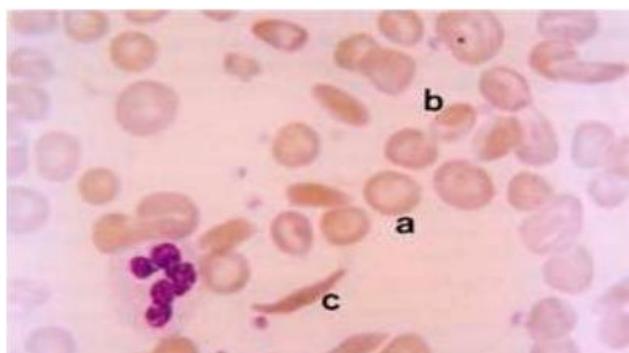


FIGURA 3 – Microscopia óptica de esfregaço obtido de amostra de sangue com diagnóstico de anemia falciforme (a) células com Hb S na forma discóide – SS; (b) --- momento inicial da polimerização caracterizada pela condensação de HbS numa parte da célula discóide densa – SS; (c) célula falciforme irreversível – SS.

FONTE: www.hemoglobinopatias.com.br

6.2 Bilirrubina

Como relata Naoum (1997), a bilirrubina é o principal produto do metabolismo do grupo heme da Hb, 70% são provenientes da destruição dos eritrócitos velhos, 15% de fontes hepáticas, e 15% é devido a destruição de eritrócitos defeituosos na medula óssea. Nas doenças falciformes, a excessiva quantidade de eritrócitos defeituosos, faz com que ocorra sua destruição precoce, e eleva a 45 concentração de bilirrubina indireta para valores acima 5mg/dL⁽²⁷⁾.

6.3 Teste de falcização

O teste de falcização é um teste em que os eritrócitos que contem hemoglobina S, quando desoxigenados pela adição de uma substância redutora, como metabissulfito de sódio, adquirem a forma de foice, porém o teste não permite distinguir a anemia falciforme dos demais estados falciformes⁽⁷⁾.

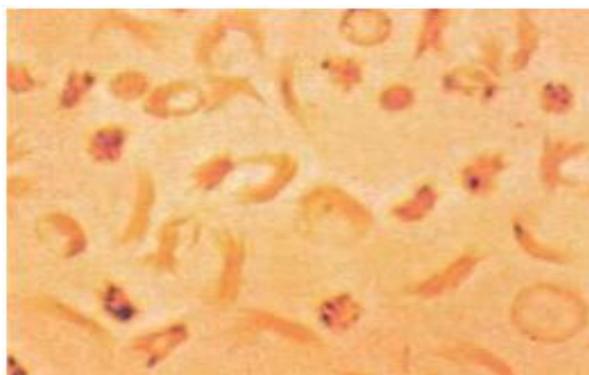


FIGURA 4 – Teste de falcização positivo em portador de traço falciforme (HbAS)

FONTE: (NAOUM, 1997).

6.4 Eletroforese de Hemoglobina Alcalina e Ácida

A detecção efetiva das diversas formas de Doenças Falciformes requer um preciso diagnóstico, baseada principalmente em técnicas eletroforéticas na separação dos componentes do sistema por meio de aplicação de um campo elétrico. A anormalidade química da HbS era devida à substituição do ácido glutâmico pela valina, na posição número 6 da cadeia beta, produzindo a perda de duas cargas negativas por molécula de Hb, tornando a HbS menos negativa em relação a hemoglobina A. Esta mudança de carga faz com que a HbS se mova lentamente em direção ao ânodo em eletroforese alcalina e ácida, quando comparada com a HbA⁽²⁸⁾.

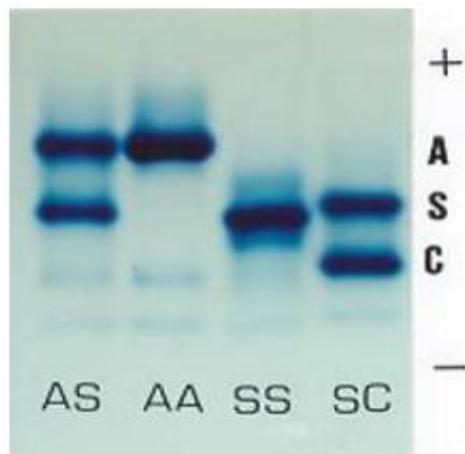


FIGURA 5 – Eletroforese alcalina de hemoglobinas em acetato de celulose, pH 8.6.

FONTE: (NAOUM, 1999).

O portador heterozigoto do gene hemoglobina S é assintomático. No entanto, seu diagnóstico é de grande importância para evitar cruzamentos com outros portadores AS promovendo o nascimento de pacientes com anemia falciforme, e também, entre AS e portadores do gene AC ou talassêmico, o que poderia resultar em pacientes com doenças SC ou microdrepanocitose, respectivamente. Estes indivíduos apresentam um hemograma normal, com morfologia eritróide normal; falciteste positivo (devido possuírem de 30 a 45% de HbS, o que é suficiente para tornar os eritrócitos em forma de foice – nas condições 48 de baixa tensão de O₂ no teste *in vitro*); teste de solubilidade positivo; e eletroforese em pH alcalino, em fitas de acetato de celulose apresenta mancha na posição A e outra S, confirmadas na eletroforese em ágar ácido pH 6,2 onde se verifica posições em A e outra na posição S⁽¹³⁾.

7 TRATAMENTO

O tratamento dos pacientes com AF se trata de um diagnóstico preciso, principalmente na prevenção e cuidados médicos. Porém não há tratamento específico das doenças falciformes. São fundamentais medidas preventivas, no sentido de diminuir as consequências da AF, crises de falcização e susceptibilidade às infecções⁽¹¹⁾.

O tratamento profilático consiste nas seguintes medidas: Imunização: Deve ser realizado como toda criança, principalmente contra agentes virais e bacterianos, pneumococos, *Haemophilus influenzae*, Hepatite B, a septicemia por esses agentes são frequentes na doença falciforme⁽²⁾.

Hidratação: A desidratação e hemoconcentração precipitam crises vaso-occlusivas. Os doentes falciformes são susceptíveis à desidratação pela incapacidade de concentrar a urina e consequente perde excessiva de água, é importante a hidratação, principalmente, durante episódios febris, calor excessivo, ou situações que há diminuição do apetite⁽²⁾.

Terapia transfusional: A queda da hemoglobina pode precipitar descompensação da função cardiorrespiratória colocando em risco a vida do paciente, isso torna a transfusão de sangue um recurso de grande importância⁽¹¹⁾.

Hidroxiuréia: Agente quimioterápico capaz de aumentar a produção da Hb fetal, ocasionando um efeito inibidor sobre a polimerização intracelular, diminuindo os fenômenos vaso-occlusivo, e também o menor grau de hemólise. Pacientes que utilizam hidroxiuréia apresentaram melhora na síndrome torácica aguda e no priapismo⁽²⁹⁾.

8 PREVENÇÃO

O aconselhamento genético na doença falciforme tem o objetivo assistencial e educativo de permitir indivíduos ou famílias na tomada de decisões a respeito da procriação, exercendo também uma função preventiva, que depende da consciência dos casais que apresentam a possibilidade de gerar filhos com doença falciforme. Esses indivíduos são conscientizados, sem serem privados dos seus direitos. As decisões tomadas devem ser livres e pessoais, sem qualquer influência externa, por parte de profissionais ou instituições⁽³⁰⁾.

O único tratamento curativo é o transplante de medula óssea. No entanto, o conhecimento de que vários pacientes têm uma evolução clínica mais benigna torna a escolha por esta alternativa terapêutica, de grande morbimortalidade e, bastante difícil⁽¹²⁾.

9 CONCLUÇÃO

Considerando os estudos observados com base nesse trabalho de revisão da literatura, observados que a AF é uma doença hereditária que apresenta elevado índice de morbimortalidade da população afetada, causando muito sofrimento e dores aos acometidos. Assim, embora a medicina seja uma ciência em potencial processo evolutivo, existem doenças falciformes que ainda não possuem um tratamento ou uma cura definitiva, o diagnóstico preciso e precoce após ao nascimento da criança é o principal fator para que o tratamento seja eficaz, melhorando assim a qualidade de vida dos doentes com AF, embora não exista um tratamento específico das doenças falciformes. Desta forma a prevenção através do diagnóstico juntamente com aconselhamento genético e os cuidados médicos possam reduzir os sintomas e aumentar a taxa de sobrevivências dos doentes.

REFERÊNCIAS

1. SOTO-BLANCO, A. B. B. **Farmacologia do sistema hematopoiético.** Disponível. Acesso em: 21 Maio 2012.
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual do paciente com doença falciforme.** Brasília: Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação de Sangue e Hemoderivados. Sub-Comitê de Anemia Falciforme, 2002.
3. SOUZA, J.C. **Hematologia.** 26^a Ed. Apostila publicada em abril de 2009.
4. GALLO DA ROCHA, H. H. **Anemia falciforme.** São Paulo: Rubio, 2004.
5. LOUREIRO, M.M; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Rev. Saúde Pública.** Vol.39, n. 6, São Paulo: Dec. 2005.
6. ARAÚJO, A. Q. **Síndrome torácica aguda: revisão geral atualizada e uma proposta de protocolo para diagnóstico e conduta: Secretaria do Estado de Saúde do Distrito Federal.** Hospital Regional da Asa Sul, Brasília/DF 2011.
7. OLIVEIRA, R. A. G; POLI NETO, A. **Anemias e Leucemias** v.7 São Paulo: Ed.Roca, 2004.
8. ZAGO, M. A; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.29, n.3, p. 207-214, 2007.
9. TELEN, M.J. **Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle cell disease.** Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, Durham, p. 84-90, 2007.
10. GALIZA NETO, G. C.; PITOMBEIRA, M. S. **Aspectos moleculares da anemia falciforme.**, J. Bras. Patol. Med. Lab.Rio de Janeiro v.39, n.1, p.51-56, 2003.
11. BATISTA, A.; Anemia falciforme um problema de saúde pública no Brasil. **Rev Bras. Universidade Ciências da Saúde** n.01, p.83-99, 2005.
12. BANDEIRA, F. M. G. C.;BEZERRA, M.A.C.;SANTOS, M.N.N.;GOMES, Y.M. Importância dos programas de triagem para o gene de hemoglobina S. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.29,n.2, p.179-184, 2007.
13. NAOUM, P. C. **Doença das células falciformes.** São Paulo: Editora Sarvier, 2004.

14. KIKUCHI, B. A. Assistência de enfermagem na doença falciforme nos serviços de atenção básica., **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.29. n.3. São José do Rio Preto. July/sept. 2007.
15. ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P; PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática.** São Paulo: Atheneu, 2004.
16. BUCHANAN, T. S; LLOYD, D .G.; MANAL, K.; BESIER, T. F. J. **Applied Biomechanics.,** v.20, n.4, p.367-395, 2004.
17. LOBO, C; MARRA, V. N; SILVA, R. M. G. Crises dolorosas na doenças falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.29 n.3, p.247-258, 2007.
18. YAMAGUIZAWA, M; TABERNER, G. S; CARDOSO, F. N. de C; NATOUR, J; FERNANDES, A. R. C. Diagnóstico por imagem na avaliação da anemia falciforme. In: **Rev. Bras. Reumatol.** v.48. n.2. p.102-105. mar./abr. 2008.
19. DALTRO, G. C; FORTUNA, V. A; ARAÚJO, M. A. S.; LESSA, P. I. F.; BATISTA, S. U. A.; BOROJEVIC, R. **Tratamento da osteonecrose da cabeça femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme.** ACTA. Ortop. Bras., v.16, n.1, p.23-27, 2008.
20. MOREIRA,J. T. **Anemia falciforme.** Disponível em: Acesso em: 01 Set. 2012.
21. GUALANDRO, S. F. M.; FONSECA, G. H. H. and GUALANDRO, D. M. Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.,** v.29, n.3, p.291-298, 2007.
22. TSIRONI, M.; AESSOPOS, A. **The heart in sickle cell disease.** Acta cardiol. v.60, n.6, p.589-598, 2005.
23. HOSNI, J. S; FONSECA, M. S; SILVA, L. C. P. da; CRUZ, R. A. **Protocolo de atendimento odontológico para paciente com anemia falciforme.** Arq. Bras. Odontol. v.4, n.2, p.104-112. 2008.
24. OHENE F. K.; WEINER, J. S.; SLEEPER, A. L.; MILLER T. S.; EMBURY, S.;MOOHR, J. W.; WETHERS, D. L.; PEGELOW, C. H.; GILL, F. M. **Cerebrovascular accidents in sickle cell disease.** Rates and risk factors. *Blood*: v.91, p. 288- 290, 1998.
25. MAGALHÃES, I. Q. Alterações renais nas doenças falciformes. In: **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.29. n.3. São José do Rio Preto. July/Sept. 2007.

26. PALADINO, S. F. Úlcera de membros inferiores na anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.29, n.3, p.288-290, 2007.
27. NAOUM, P. C. Hemoglobinopatias e talassemias. São Paulo: Editora Sarvier, 1997.
28. NAOUM, P. C. **Eletroforese, técnicas e diagnósticos.** 2.ed. São Paulo: Editora Santos, 1999.
29. CANÇADO, R. D; CHIATTONE, C. S. Anemia de Doença Crônica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, vol.24, n.2, p.127-136, 2002.
30. RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A.; Aconselhamento genético do paciente com doença falciforme In: **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.29, n.3, p.229-232, 2007.