ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PÓS GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL

NAYARA SEVERINO

DOENÇA FALCIFORME

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2022

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é uma das patologias hereditárias de maior incidência no Brasil e no mundo, tendo como principais fatores um conjunto de alterações genéticas, caracterizadas pela presença do gene da globina beta S em homozigose, em dupla heterozigose com outras variantes, ou associada com talassemias[1,2].

A mutação do gene da HbS, ocorre devido a substituição da base nitrogenada adenina, pela timina, causando a troca do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta. Essa alteração de aminoácidos leva a HbS a adotar uma nova configuração, que modifica a morfologia bicôncava das hemácias, para o formato de foice *(sickle cell),* tornando-as mais rígidas e diminuindo o seu tempo de vida na circulação sanguínea, que normalmente é de aproximadamente 120 dias, para em média 10 dias[2].

Alguns fatores podem propiciar ou dificultar o processo de falcização, para que ocorra a agregação das moléculas de HbS, sua concentração deve estar elevada, e estarem desoxigenadas, caso ocorra nova oxigenação na hemoglobina, a falcização não ocorre[3.]

OBJETIVO

O objetivo desta revisão bibliográfica foi demonstrar e apontar as principais características da doença falciforme, assim como formas de diagnóstico e possíveis tratamentos.

METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado através de pesquisa descritiva, por meio de revisão bibliográfica de literatura, nas bases de dados: Google Acadêmico, *PubMed, Scielo*, e livros para levantamento e análise dos dados produzidos sobre o tema abordado.

HISTÓRIA DA DOENÇA FALCIFORME

A origem da mutação da HbS se deu no continente africano, e está associada à descendência de populações da África subsaariana, Índia, Arábia Saudita e países mediterrâneos, sendo atualmente a DF encontrada em diversas populações e regiões no mundo. A endemicidade da malária e os movimentos migratórios populacionais impulsionaram sua distribuição geográfica; sugere-se que a malária teve um papel importante nessa mutação, a partir da adaptação do *Plasmodium falciparum*, observou-se que indivíduos com presença do gene S, possuíam maior proteção contra a malária grave (90% a menos de probabilidade de ter malária grave em comparação aos indivíduos com Hb normal)[4].

Em 1910, James Herrik publicou o primeiro artigo sobre a DF, relatando a presença de células em foice através da microscopia, a partir de então vários casos semelhantes foram divulgados, e em 1949, Linus Pauling publicou um artigo, descrevendo a anemia falciforme, onde através da eletroforese, identificou a hemoglobina anormal, denominada de *sickle hemoglobin* (hemoglobina falcizante)[5].

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia das DF envolve mecanismos complexos, e decorre principalmente da adesão das hemácias falciformes ao endotélio e das alterações que ocorrem nos mecanismos de transporte de íons, como a desidratação e a polimerização da Hb. As hemácias falcizadas aderem mais facilmente ao endotélio vascular e as proteínas da matriz extracelular, pelo fato de expressarem maior número de moléculas de adesão na superfície externa, que em condições normais estão restritas à superfície interna da membrana celular, favorecendo o processo de vaso-oclusão, e também podendo causar hipóxia local[3].

Os indivíduos com DF manifestam um estado inflamatório crônico, em decorrência de diversos fatores que, interrelacionados, desencadeiam um ciclo inflamatório contínuo, mobilizando as células inflamatórias agudas e crônicas, e pode ser mais intenso na presença de necrose tecidual. A depleção do óxido

nítrico decorrente das lesões microvasculares contribui para a vasoconstrição e ativação da inflamação, e alterações na coagulação[3,6].

A gravidade e manifestação clínica da DF são variáveis, muitos indivíduos apresentam as formas crônica e grave da doença e são acometidos pela chamada “crise de dor”, que é a mais frequente manifestação da doença, e ocorre principalmente nas extremidades do corpo, coluna vertebral e abdome. A vaso-oclusão microvascular é responsável pelos episódios de priapismo, síndrome torácica aguda e úlceras crônicas nos membros inferiores. Estenoses e alterações no sistema nervoso central desencadeadas durante muitos anos podem causar acidente vascular cerebral. Também sofrem com a disfunção esplênica secundárias aos infartos, acarretando em asplenia funcional ou autoesplenectomia, tornando-os mais suscetíveis às infecções bacterianas. As diversas alterações orgânicas da DF, podem desencadear complicações cardíacas, renais, oculares, pulmonares, neurológicas, endocrinológicas, nutricionais, osteoarticulares e psicológicas[7].

DIAGNÓSTICO E TRIAGEM NEONATAL

As manifestações clínicas da DF podem surgir ainda no primeiro ano de vida, e até o quinto ano, ocorrem as maiores ocorrências de óbitos e complicações graves, mostrando a importância do diagnóstico precoce[2].

A triagem neonatal fornece o diagnóstico de doenças metabólicas, genéticas, enzimáticas e endocrinológicas, e possui em seu escopo os testes para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase, possibilitando aos pacientes o tratamento oportuno, aumento da expectativa e qualidade de vida[8].

No Brasil, a implantação da Triagem Neonatal no Sistema Único de Saúde (SUS) iniciou-se com a realização de testes para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, com a publicação da publicação da Portaria nº 22, de 15 de janeiro de 1992 do Ministério da Saúde. Em 2001, foram incluídos os testes para triagem das hemoglobinopatias, através da Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001 do Ministério da Saúde, sendo criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), e em 14 de agosto de 2005, através da Portaria nº 1.391, foram

instituídas no âmbito do SUS, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias[9].

Através da eletroforese de hemoglobina, é possível detectar a presença da HbS, e diagnosticar a DF, bem como outras hemoglobinopatias, as metodologias recomendadas pelo PTNT são a *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) ou Focalização Isoelétrica, pela maior especificidade e sensibilidade. Devido ao efeito protetor da hemoglobina fetal, o recém-nascido com DF é normalmente assintomático. As amostras utilizadas para realização dos testes são de cordão umbilical ou de sangue seco em papel-filtro, coletadas do calcanhar do recém-nascido após 48 horas da primeira alimentação, e até o quinto dia útil de vida da criança[2,10].

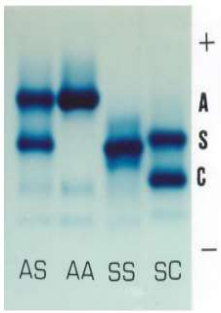

Figura 1: Eletroforese alcalina de hemoglobinas em acetato de celulose, pH 8.6.

Fonte: Naoum (2010).

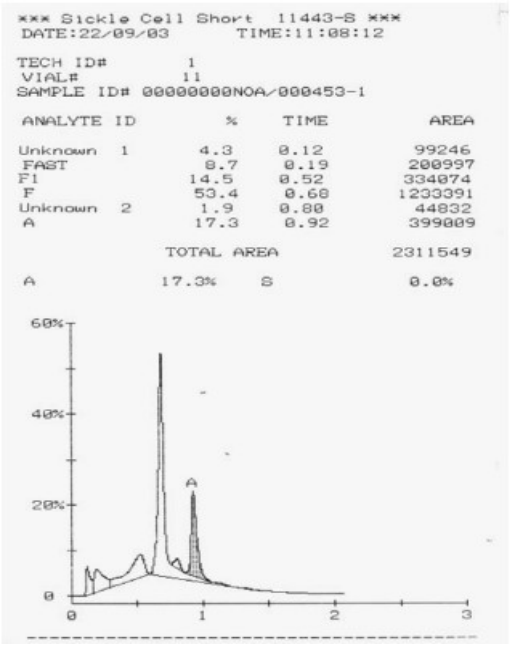

Figura 2: Cromatograma de amostra normal de recém-nascido (HPLC)

Fonte: Ferraz; Murao (2007).

EPIDEMIOLOGIA

A incidência mundial de indivíduos com hemoglobinopatias é de 5%, estima-se que nasçam 5.476.407 crianças com o traço falciforme (AS) por ano e 312.302 com DF (SS). No Brasil, a estimativa é de que anualmente nasçam cerca de 3 mil crianças com DF, com incidência de 1 por 1000 neonatos com DF (SS), e de 1 por 35 para traço falcêmico (AS). E na África estimam-se que nasçam cerca de 500 mil crianças por ano com DF[2.11].

A sobrevida mediana de indivíduos com DF era de 20 anos de idade no ano de 1970, as infecções eram causas frequentes de óbitos em crianças com DF antes da implantação da triagem neonatal universal, após esse advento, através da profilaxia com penicilina e imunização, ocorreu diminuição da morbidade e mortalidade por infecções[12].

Crianças com DF de até 5 anos de idade sem cuidados de saúde apresentaram letalidade de 80,0% (sobrevida média 8 anos), em contrapartida as que tiveram cuidados de saúde apresentaram letalidade de 1,8% (sobrevida média de 45 anos). No Brasil, a distribuição do gene S ocorre de forma heterogênea, com uma prevalência maior de heterozigotos para a HbS nas regiões norte e nordeste (6% a 10%), e menor nas regiões sul e sudeste (2% a 3%)[2,13].

TRATAMENTO

O aumento das possibilidades de diagnósticos e tratamentos, contribuiu para o aumento da mediana de sobrevida dos pacientes com DF, como a antibioticoterapia profilática com uso de penicilina até os 5 anos de idade, imunizações, hemotransfusões, transplante de células tronco hematopoiéticas, terapia com hidroxiureia (HU) e utilização de novos fármacos[14].

CONCLUSÃO

A DF é uma das patologias genéticas mais comuns no Brasil, devido a sua alta incidência foram criadas políticas públicas no SUS, como a triagem neonatal para realização do diagnóstico precoce, no início da vida do indivíduo

portador da HbS, contribuindo para um aumento da sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

O fortalecimento dessas políticas públicas e os avanços na terapêutica são de extrema importância para propiciar aos pacientes um bom prognóstico, através de acesso oportuno à atenção médica, multidisciplinar e assistência de qualidade.

REFERÊNCIAS

1. Naoum FA. Doenças que alteram os exames hematológicos – 3. ed. – Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

3. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007;29(3):207-214.

4. Kato GJ et al. Doença falciforme. Nature Reviews Disease Primers 4.1 (2018): 1-22.

5. Naoum PC. Eletroforeses – hemoglobinopatias, Proteínas Séricas, Lipoproteínas, DNA. São Paulo: Livraria Santos, 2010.

6. Sonati MF, Costa FF. Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias. Jornal de Pediatria, v. 84, n. 4, p. S40-S51, 2008.

7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de eventos agudos em doença falciforme / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009. 50 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal / Ministério da Saúde,

Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação Geral de Atenção Especializada. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

10. Ferraz MHC, Murao M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, v. 29, n. 3, p. 218-222, 2007.

11. Mota FM et al. Análise da tendência temporal da mortalidade por anemia falciforme no Brasil. Revista Brasileira de Enfermagem 75, 2022.

12. Meier ER; Rampersad A. Doença falciforme pediátrica: sucessos passados e desafios futuros. Pesquisa pediátrica, v. 81, n. 1, pág. 249-258, 2017.

13. Cançado, RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 29, n. 3, pág. 204-206, 2007.

14. Pompeo, CM et al. Sobrevida de pacientes com doença falciforme: recomendações sistemáticas durante a triagem neonatal revisão. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, v. 10, n. 11, pág. e95101119329-e95101119329, 2021.