Anemia Falciforme: aspectos gerais

Thaís Rodrigues Neves de Sá[1] ; Paulo Cesar Naoum [2]

[1]Biomédica e aluna do curso de pós-graduação da Academia de Ciência e Tecnologia, Instituto Naoum de Hematologia – São José do Rio Preto – SP, Brasil; [2]Biomédico e Professor DR. do curso de Hematologia e Banco de Sangue. Orientador.

RESUMO

A anemia falciforme é a doença genética de maior prevalência na população brasileira e comumente apontada como uma questão de saúde publica. Este artigo de revisão teve como objetivo principal analisar a importância do diagnóstico precoce da anemia falciforme e diferenciá-la do traço falciforme. O diagnóstico laboratorial é feito através da eletroforese de hemoglobina, que com a sua inclusão nos teste de triagem neonatal representou um passo importante no reconhecimento das hemoglobinopatias como problema de Saúde Pública no Brasil.

PALAVRAS CHAVES: Anemia Falciforme, Diagnóstico precoce, Traço Falciforme.

Endereço para correspondência: Rua Ana Raquel Soares Milhomem, 406 – Pedro Afonso – Tocantins/ TO – CEP: 77710-000

ABSTRACT

Sickle cell anemia is a genetic disorder most prevalent in the Brazilian population and it is considered a matter of public health. This review aimed to analyze the importance of early diagnosis of sickle cell disease and differentiate it from the sickle cell trait. The laboratory diagnosis is made by hemoglobin electrophoresis, which with its inclusion in newborn screening test was an important step in the recognition of these abnormalities as public health problem in Brazil.

KEY WORDS: Sickle cell anaemia , diagnosis early, sickle cell trait.

1.0 - INTRODUÇÃO

Doença de caráter genético, descrita pela primeira vez em 1910 por Herrick[1,2], freqüente, mas não exclusiva, em indivíduos de origem africana, é originada por uma mutação no cromossomo 11[2] que resulta na substituição de um ácido glutâmico pela valina na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia da globina, dando origem à hemoglobina S. Os eritrócitos cujo conteúdo predominante é a hemoglobina S assumem, em condições de hipóxia, forma semelhante à de uma foice — daí o nome falciforme —, decorrente da polimerização da hemoglobina S[3,4].

Os glóbulos vermelhos em forma de foice não circulam adequadamente na microcirculação, resultando tanto em obstrução do fluxo sangüíneo capilar como em sua

própria destruição precoce. Este mecanismo fisiopatológico acarreta graves manifestações clínicas, com maior freqüência após os 3 meses de idade (Tabela 1)[3]. Durante os 6 primeiros meses de vida, esses indivíduos são geralmente assintomáticos devido aos altos níveis de hemoglobina F[1].

Tabela 1 - Manifestações clínicas da doença falciforme

Vaso-oclusão
Necrose avascular da medula óssea (crises álgicas/síndromes mão-pé/necrose da cabeça do fêmur)
Filtração esplênica alterada (aumento do risco de infecção por germes encapsulados)
Fibrose esplênica progressiva
Osteomielite
Síndrome torácica aguda
Vasculopatia cutânea (úlceras crônicas)
Priapismo
Retinopatias proliferativas
Acidente vascular encefálico
Acometimento renal (tubulopatia/insuficiência renal crônica
Sequestro de glóbulos vermelhos (agudo ou crônico)
Crescimento e desenvolvimento puberal atrasados
Hemolíse
Anemia (Hb entre 6 a 9 g/100ml
Hiperbilirrubinemia, icterícia e pigmento biliar
Expansão da medula óssea
Crise de aplasia induzida pelo parvovírus humano B19

O gene da hemoglobina S é um gene de alta freqüência em toda a América, e no Brasil é mais freqüente nas regiões sudeste e nordeste[5]. Na África Equatorial, 40% da população é portadora, e a doença falciforme atinge uma prevalência de 2 a 3% da população[1]. As hemoglobinopatias constituem uma das principais e mais freqüentes doenças genéticas que acometem seres humanos; e, dentre elas, a anemia falciforme é a doença hereditária mais prevalente no Brasil[5,6], chegando a acometer 0,1 a 0,3% da população negróide, com tendência a atingir parcela cada vez mais significativa da população, devido ao alto grau de miscigenação em nosso país[5]. De fato, estudos populacionais têm demonstrado a crescente presença de hemoglobina S em indivíduos caucasóides[6].

Dados da literatura internacional mostram que o diagnóstico precoce, e o tratamento adequado melhoram drasticamente a taxa de sobrevivência e a qualidade de vida dos doentes com anemia falciforme.

Configurando uma fase de consolidação, em 16 de agosto de 2005 foi publicada a Portaria de nº 1.391, que institui, no âmbito do SUS, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (DF) e outras Hemoglobinopatias[7]. A inclusão da eletroforese de hemoglobina nos testes de triagem neonatal representou um passo importante no reconhecimento da relevância das hemoglobinopatias como problema de Saúde Pública no Brasil e também o início da mudança da história natural da doença em nosso país. Ao incluir a detecção das hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal, essa portaria corrigiu antigas distorções e trouxe vários benefícios, sobretudo a restauração de um dos princípios fundamentais da ética médica, que é o da igualdade, garantindo acesso igual aos testes de triagem a todos os recém-nascidos brasileiros, independentemente da origem geográfica, etnia e classe socioeconômica.

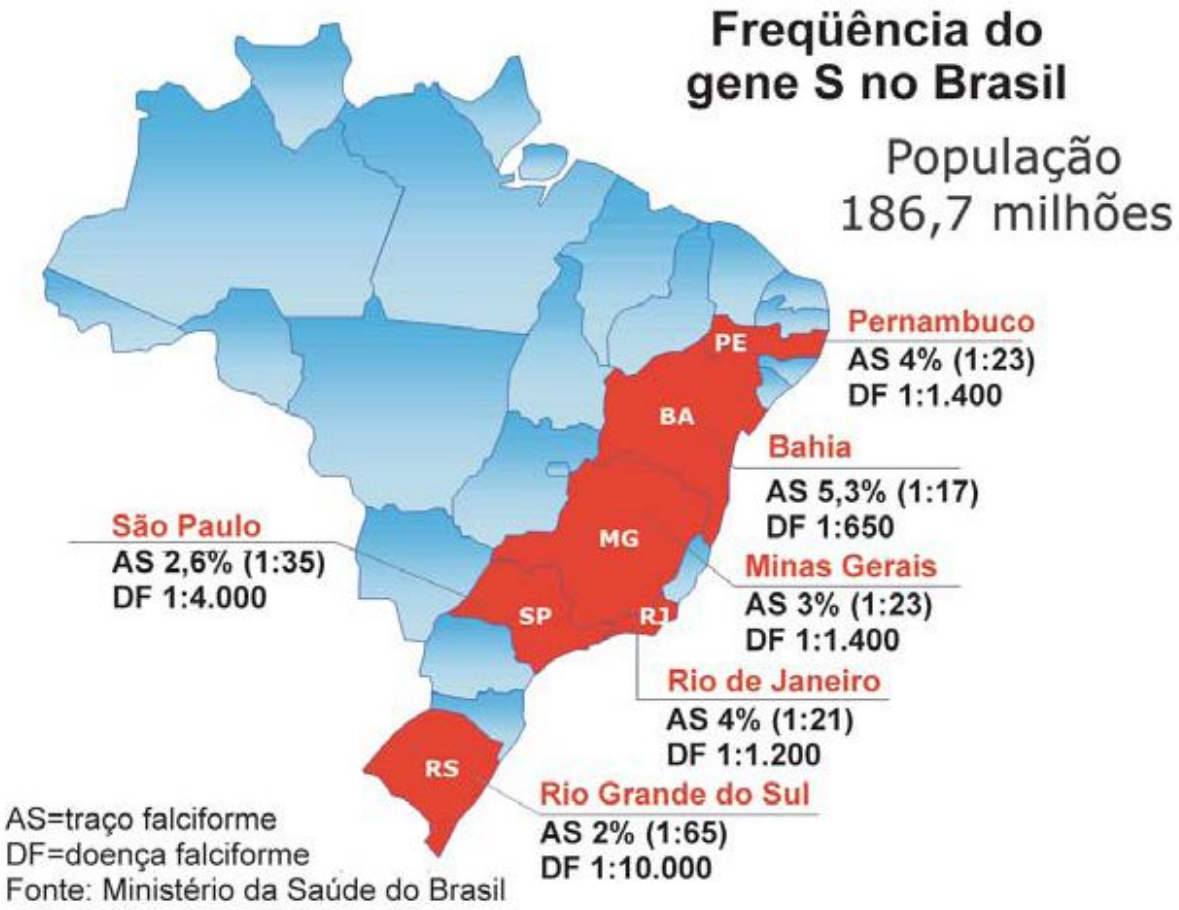

Figura 1 – Freqüência do gene S no Brasil.

Os avanços no conhecimento de novos aspectos moleculares, celulares e clínicos da DF confirmam que se trata de uma doença inflamatória crônica permeada de episódios agudos clinicamente controláveis.

1.1 - Hemograma na Anemia Falciforme

Na anemia falciforme a hemoglobina é usualmente da ordem de 7 a 8 g/dl, mas com limites mais amplos entre 4 a 11 g/dl. Os níveis mais altos de hemoglobina são características dos árabes.

A distensão sanguínea típica mostra anisocitose, anisocromia, drepanócitos, ou eritrócitos falciformes, eritrócitos em alvo, policromatocitose, pontilhado basófilo, eritrócitos nucleados, ocasionais células irregularmente contraídas e esferócitos. Depois da primeira infância, sinais de hipoesplenismo: corpos de Howell-Jolly, corpos de Papenheimer e eritrócitos em alvo mais numerosos.

A contagem de reticulócitos é de 10 a 20%. As contagens de leucócitos, neutrófilos e plaquetas são freqüentemente um pouco elevadas.

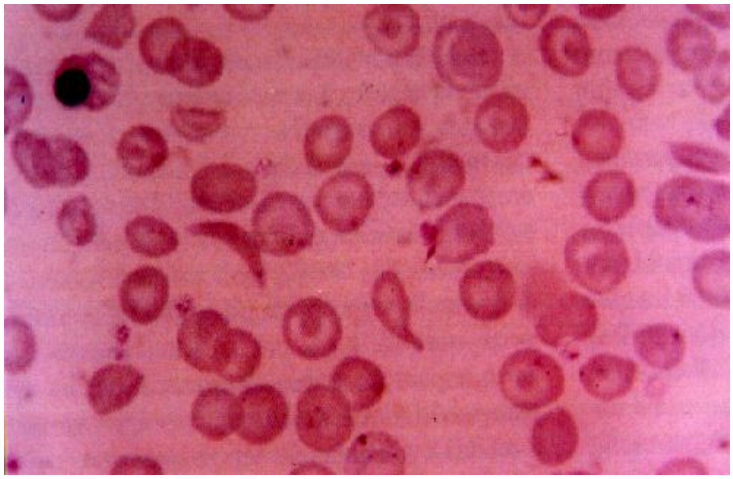

Figura 2 - Hemácias falcizadas formadas pela exposição de eritrócitos de um paciente com anemia falciforme a ação redutora do metabisulfito de sódio sob uma lamínula seca.

1.2 - Diagnóstico Laboratorial

O teste de falcização com metabissulfito de sódio a 2% é positivo na presença da Hb S, mas não distingue a doença falciforme do traço falciforme ou outras síndromes com a hemoglobina S.

Para o diagnóstico laboratorial das síndromes falcêmicas os diferentes genótipos de HbS, são detectados e diferenciados por meio dos seguintes procedimentos técnicos:

Eletroforese alcalina (pH 8 a 9) em acetato de celulose, agarose, agar-amido. A eletroforese de focalização constitui-se no meio mais avançado de tecnologia básica, capaz de diferenciar as mobilidades entre HbS E HbD que são semelhantes nas eletroforeses alcalinas. A eletroforese alcalina em acetato de celulose distingue com boa sensibilidade a presença da HbS, e muitas outras variantes, permitindo, inclusive, avaliá-las quantitativamente por eluição das frações, ou por densitometria.

Eletroforese ácida em agar e agarose com tampão citrato pH 5 a 6, ou tampão fosfato pH 6,2 é utilizada para diferenciar a HbS da HbD. Além disso, possibilita avaliar semi-quantitativamente a presença de HbS.

Teste de avaliação quantitativa: falcização e solubilidade. Ambos, com pouca sensibilidade e reprodutibilidade, só acusam a presença de HbS.

Dosagem de Hb Fetal: é um teste sensível que avalia a presença de Hb Fetal, por meio da sua resistência alcalina. É muito útil nas doenças falciformes, especialmente na Hb SS, HbS/beta talassemia, Hb S/alfa talassemia e Hb S/PHHF.

A realização do hemograma, com especial atenção á morfologia eritrocitária contribui muito para se chegar a um resultado seguro. Outros testes mais específicos, por exemplo: pesquisa intraeritrocitária de HbH, por meio de incubação a 37°C do sangue do paciente com o corante azul de cresil brilhante, é fundamental para identificar a interação Hb S/Talassemia alfa.

Os diferentes genótipos falcêmicos estão descritos na (tabela 2).

Tabela 2 - Genótipos Falcêmicos

Anemia falciforme	Hb SS
Doença SD	Hb SD
Doença SC	Hb SC
S/β Talassemia	Hb SF
S/α Talassemia	Hb SH
S/PHHF	Hb SF
Traço falciforme	Hb AS

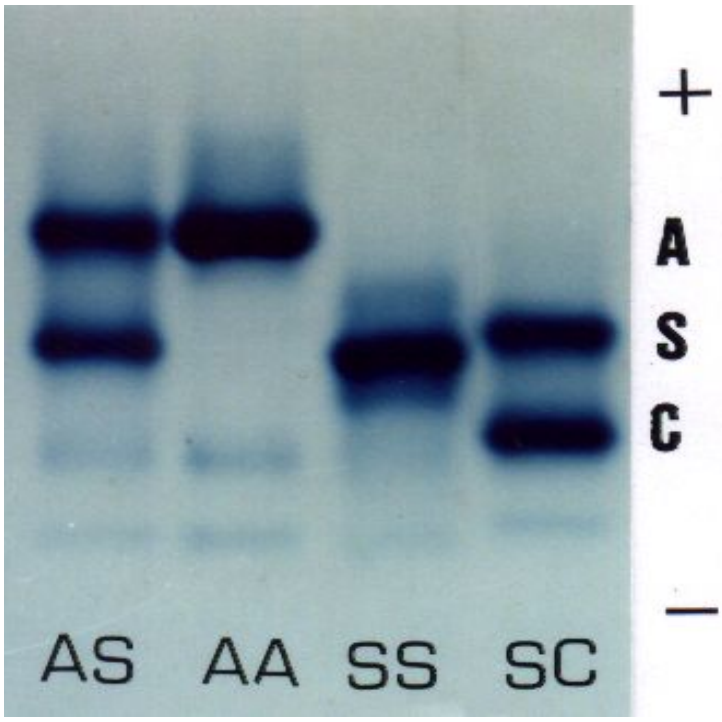

Figura 3 - Eletroforese de hemoglobina alcalina: identifica as hemoglobinas normais e grande parte das hemoglobinas variantes.

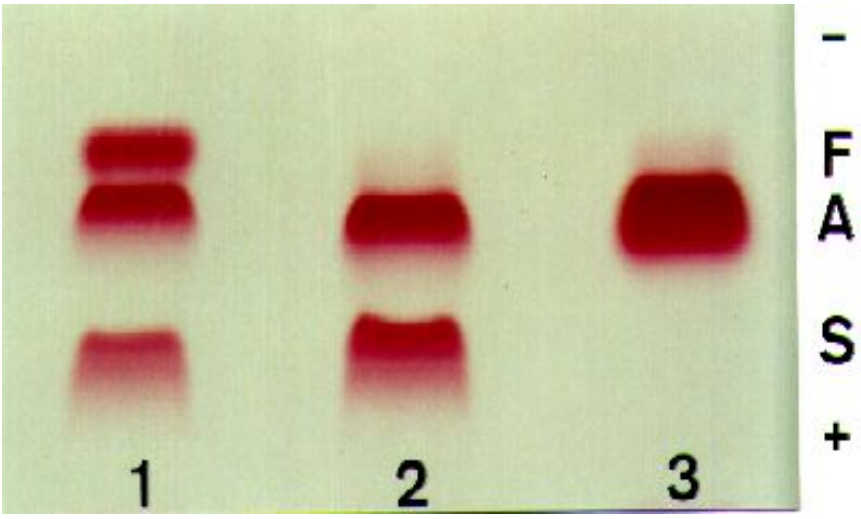

Figura 4 - Eletroforese de hemoglobina ácida; teste confirmatório da presença de hemoglobina S.

1.3 - Diagnóstico precoce

A prevalência das anemias hereditárias na população é variável entre as várias regiões brasileiras, pois está intimamente ligada ao processo de formação étnica de cada uma delas[8]. É com essa consciência que os casos de anemia hereditária devem ser pesquisados habitualmente em todos os pacientes que tenham ou não alteração no eritrograma, uma vez que, quanto mais precocemente houver o diagnóstico, acompanhamento médico e aconselhamento genético, mais chances de diminuição da morbidade, mortalidade e transmissão gênica[9].

As anemias hereditárias, que englobam as hemoglobinopatias e talassemias são doenças determinadas geneticamente. Na maioria dos casos os heterozigotos são assintomáticos e desconhecem o defeito genético do qual são portadores. De uma forma geral existe uma deficiência no diagnóstico clínico e laboratorial para a investigação destas doenças que acometem uma parcela significativa da população brasileira[10].

O diagnóstico e o tratamento precoce dessas hemoglobinopatias aumentam significativamente a sobrevivência e a qualidade de vida dos seus portadores, diminuindo as suas seqüelas e atenuando as suas complicações clínicas. Daí a importância do seu diagnóstico neonatal.

A natureza incurável das hemoglobinopatias reforça a importância da sua prevenção, sendo assim, o aconselhamento genético, em um contexto educativo, pode contribuir para

reduzir a sua incidência[11]. De fato, embora o objetivo principal do aconselhamento genético seja o de permitir a indivíduos e famílias a tomada de decisões conscientes e equilibradas a respeito da procriação, ele pode ter, secundariamente, efeitos preventivos[12].

O aconselhamento genético apresenta, no entanto, importantes implicações psicológicas, sociais e jurídicas acarretando um alto grau de responsabilidade às instituições e aos profissionais que o oferecem. Assim sendo, é imprescindível que ele seja fornecido por profissionais habilitados e com experiência, dentro dos mais rigorosos padrões éticos e científicos.

2.0 – TRAÇO FALCIFORME

Considerando que a anemia falciforme afeta as hemoglobinas, a doença é também conhecida como um tipo de hemoglobinopatia. As hemoglobinas consideradas normais são as "hemoglobinas do tipo A", que transportam adequadamente o oxigênio[13]. Entretanto, no caso das "hemoglobinas do tipo S", responsáveis pela anemia falciforme, o transporte de oxigênio é prejudicado devido ao formato das hemácias e de condições ambientais adversas, como elevadas altitudes, ausência de oxigênio ou mesmo mudanças climáticas. Porém, o mesmo não ocorre no caso de pessoas que têm "hemoglobinas do tipo AS" ou "traço falciforme", características genéticas que não representam restrições ao metabolismo, morbidade ou mesmo riscos à vida, tal como ocorre no caso da anemia falciforme. Assim há uma diferença entre a doença anemia falciforme e o traço falciforme, uma característica genética sem maiores repercussões no metabolismo. Vale reforçar que o traço falciforme não se confunde com a anemia falciforme: o traço não é uma doença, apenas indica a presença da "hemoglobina S" em combinação com a "hemoglobina A", o que resulta na "hemoglobina do tipo AS[14,15]. Um casal com traço falciforme tem 25% de chances de ter um futuro filho com anemia falciforme.

2.1 - Hemograma no Traço Falciforme

A distensão sangüínea costuma ser normal, mas pode mostrar microcitose ou eritrócitos em alvo.

As contagens sangüíneas são normais ou há redução do VCM (volume corpuscular médio) e do HCM (hemoglobina corpuscular média). A redução do VCM é mais comum nos negros com traço falciforme do que nos outros negros.

3.0 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo tenta mostrar a importância do diagnóstico precoce, analisando os diferentes genótipos falcêmicos enfatizando a implantação de um programa de atenção integral às pessoas com a doença falciforme.

Vale ressaltar que a anemia falciforme não deve ser confundida com traço falciforme, uma vez que a anemia falciforme é uma doença genética e hereditária, causada por uma anormalidade da hemoglobina dos glóbulos vermelhos do sangue, responsáveis pela retirada do oxigênio dos pulmões, transportando-os para os tecidos. Já o traço falciforme não é uma doença, significa que a pessoa herdou de seus pais a hemoglobina (A) e (S), sendo considerada uma pessoa saudável e podendo levar uma vida normal.

Haja vista que a inclusão da eletroforese de hemoglobina nos testes de triagem neonatal representou um passo relevante no reconhecimento das hemoglobinopatias como problema de Saúde Pública no Brasil e também o inicio da mudança da historia natural da doença em nosso país.

4.0 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Gómez-Chiari M, Puigbert JT, Aramburu JO. Drepanocitosis: experiência de um centro. *An Pediatr.* 2003;58:95-9.

2 - Iníguez ED, López MAC, Julian MEC, García PG. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en La comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An Pediatr*. 2003;58:146-55.

3 - Serjeant GR. A doença da célula falciforme. *Anais Nestlè*. 1999;58:11-22.

4 - Costa FF. Anemia Falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini *R. Hematologia* . Fundamentos e Prática. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001. p. 289-307.

5 - Bandeira FM, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM, Marques NM. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. *J Pediatr*. (Rio J). 1999;75:167-71.

6 - Silla LMR. Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil. *J Pediatr* (Rio J). 1999;75:145-6.

7 - Portaria no 1.391/GM de 16 de Agosto de 2005. Art. 1º Instituir, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, como diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. http://dtr2001.saude.gov. br/sas/gab05/gabago05.htm

8 - Viana-Baracioli LMS, Bonini-Domingos CR, Pagliusi RA, *et al*. Prevenção de hemoglobinopatias a partir do estudo em gestantes. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2001;23(1):31-39.

9 - Ramalho AS, Teixeira RC, Teixeira PA, Compri MB, Stella MB, Polimeno NC. Genética e saúde pública no Brasil: Os programas comunitários de hemoglobinopatias hereditárias. *Anais da Academia Nacional de Medicina* 1996;152:13-18.

10 - *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2006;28(2):149-152

11 - ZAGO, M. A., 2002. Considerações gerais sobre as doenças falciformes. In: *Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes* (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, org.), pp. 9-11, Brasília: Ministério da Saúde.

12 - RAMALHO, A. S., 2002. Aconselhamento genético. In: *Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes* (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, org.), pp. 35-39, Brasília: Ministério da Saúde.

13 - ZAGO, M. Anemia falciforme e doenças falciformes. In: HAMANN E; TAUIL P. (Org.). *Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população afro-descendente*. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. p. 13-35.

14 - LOBO, C. *et al*. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Revista Panam Salud Publica*, v. 13, n. 2/3, p. 154-159, 2003.

15 - ROCHA, H. *Anemia falciforme*. Rio de Janeiro: Rubio, 2004.