



## ANEMIA FALCIFORME: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

MACHADO, Angélica<sup>1</sup>; LOURENÇO, Gabriela<sup>1</sup>; HAMMES, Thais<sup>1</sup>;  
PARISI, Mariana<sup>2</sup>..

**RESUMO:** A anemia falciforme foi descrita pela primeira vez em 1910 por Herrick, é uma doença que afeta principalmente os povos de origem mediterrânea. É um distúrbio da hemoglobina do gene da  $\beta$ -globina que causa o afoçamento dos eritrócitos e é o distúrbio de hemoglobina mais comum do mundo. Cerca de 312 mil recém nascidos em 2010 foram afetados pela doença, sendo a principal região afetada a África Subsaariana, que possui cerca de 75% dos casos, tendo uma mortalidade consideravelmente alta. O Brasil, sendo um país com uma grande população imigrante, contém casos provenientes desses imigrantes principalmente da população afrodescendente. Ela causa crises dolorosas, infecções, febre, icterícia, crise de sequestro esplênico (retenção de sangue no baço), trombose e acidente vascular cerebral (AVC), seu tratamento é feito com hidroxiuréia ou transfusões sanguíneas. O aconselhamento genético, que tem como objetivo permitir aos indivíduos que tomem decisões precisas relacionadas à procriação e ajudar a compreender alguns aspectos da doença, torna-se um componente importante da conduta médica. O presente estudo foi embasado no método bibliográfico, buscando estudos que dissertem sobre esse tipo de anemia.

**Palavras-chave:** Anemia Falciforme; interferentes eritrocitários; falcização; aconselhamento genético.

**ABSTRACT:** Sickle cell anemia was first described in 1910 by Herrick, a disease that mainly affects people of Mediterranean origin. It is a hemoglobin disorder of the  $\beta$ -globin gene that causes erythrocyte drooping and is the most common hemoglobin disorder in the world. Approximately 312,000 newborns in 2010 were affected by the disease, the main region being sub-Saharan Africa, which has about 75% of the cases, and a considerably high mortality rate. Brazil being a country with a large immigrant population contains cases from these immigrants, mainly from the Afrodescendant population. It causes painful crises, infections, fever, jaundice, splenic sequestration (retention of blood in the spleen), thrombosis and stroke (cerebrovascular accident), its treatment is performed with hydroxyurea or blood transfusions. Genetic counseling, which aims to enable individuals to make accurate decisions related to procreation and help understand some aspects of the disease, becomes an important component of medical conduct. The present study was based on the bibliographic method, searching for studies that report on this type of anemia.

**KEY WORDS:** Sickle cell anemia; erythrocyte interferons; falcization; genetic counseling.

1. Acadêmicas de Biomedicina da Universidade de Cruz Alta [ang3licasm@gmail.com](mailto:ang3licasm@gmail.com)  
[paty\\_cris18@hotmail.com](mailto:paty_cris18@hotmail.com) Gabriela-campos [1997@hotmail.com](mailto:1997@hotmail.com)
2. Docente da Universidade de Cruz Alta [mparisi@unicruz.edu.br](mailto:mparisi@unicruz.edu.br)



## INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF), descrita pela primeira vez em 1910 por Herrick, é uma doença que afeta povos de origem Mediterrânea. Essa doença afeta cerca de 40% da população da África equatorial e acredita-se que essa doença é uma forma de resistência à malária, pois o formato que o eritrócito assume dificultaria a invasão do *Plasmodium sp.* (MONTEIRO et. al, 2015). Essa anemia é um distúrbio da hemoglobina do gene da  $\beta$ -globina que causa o afoijamento dos eritrócitos e é o distúrbio de hemoglobina mais comum do mundo. Cerca de 312 mil recém nascidos em 2010 foram afetados pela doença, sendo a principal região afetada a África Subsaariana, que possui cerca de 75% dos casos, tendo uma mortalidade consideravelmente alta. O Brasil sendo um país com uma grande população imigrante contém casos provenientes desses imigrantes principalmente da população afrodescendente.(MANFREDINI et. al, 2007)

A medula óssea tem como finalidade a produção de células sanguíneas, dentre elas os eritrócitos. Os eritrócitos são células anucleadas com formato de disco bicôncavo, formados por uma substância denominada hemoglobina, a qual é encarregada pelo transporte de oxigênio através dos tecidos. A hemoglobina é um tetrâmero formado por dois pares de cadeias globínicas sendo cada uma delas ligada a um grupo heme. Por sua vez, o grupo heme é constituído por um anel porfirínico ligado a um átomo de ferro (SANTOS, 2012).

Em indivíduos saudáveis apresentam-se três tipos distintos de hemoglobinas, sendo essas distinguidas a partir de suas cadeias globínicas. A HbA (hemoglobina A) é composta por duas cadeias alfa e duas cadeias beta ( $\alpha_2\beta_2$ ), apresentando cerca 96% da hemoglobina total (DI NUZZO, 2004). De acordo com Santos (2012), a HbA2 (hemoglobina A2) representa cerca de 2,5 à 3% da hemoglobina presente no organismo, estando essa sintetizada logo após o primeiro trimestre após o nascimento. Por sua vez, a HbF (hemoglobina fetal), é constituída por duas cadeias alfa e duas cadeias gama ( $\alpha_2\gamma_2$ ), apresentando-se em baixas concentrações durante a vida adulta.

O objetivo deste estudo foi buscar na literatura atual um maior esclarecimento a respeito do assunto, tendo em vista um aprofundamento teórico. Observa-se que estudos a respeito do assunto tornam-se cada vez mais relevantes tendo em vista as grandes lacunas do conhecimento que ainda existem em relação a mecanismos e tratamentos eficazes.



## MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento do presente estudo, foi realizada uma busca em artigos indexados em três bases de dados: EBSCO, Pubmed e Scielo, além de pesquisa nos sites da OMS e ANVISA. A busca dos artigos foi realizada no período de 12 de março a 14 de abril de 2018, e os descritores utilizados para a busca dos artigos, de acordo com os descritores em ciências da saúde (DeCS), publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, foram combinados entre si: *sickle cell anemia, erythrocyte interferons, epidemiology, genetic counseling*.

Os critérios de inclusão foram artigos originais de pesquisa, publicados a partir de 2002, nos idiomas de português ou inglês. Dessa forma, foram identificados 39 estudos nesse período, sendo excluídos os que não apresentaram contribuições relevantes para o presente trabalho. Destes, foram selecionados 21 artigos científicos que relacionassem especificamente à temática proposta, que foram utilizados como referencial teórico.

## EPIDEMIOLOGIA

Através de mecanismos que não estão totalmente elucidados, se sabe que heterozigotos (HbAS) tem uma vantagem considerável em zonas onde a Malária é endêmica. Estudos realizados na África, Ásia e Oceania com mais de 29.000 pessoas, sendo 12.000 com grave quadro de Malária e 17.000 controle, mostraram uma redução de 86% em indivíduos HbAS (WILLIAMS, 2018).

A Anemia Falciforme é vista como um problema de saúde pública em todo o mundo, levando em conta sua cronicidade e sua taxa de morbimortalidade, estima-se que de 50 a 90% das crianças vivendo na África Subsaariana morrerão até os 5 anos de idade, antes mesmo que o diagnóstico seja estabelecido (BELLATO, 2013). O continente africano é de onde a doença se originou e foi difundida graças a grande quantidade de imigrantes escravos (MANFREDINI, 2007). O Brasil, devido a sua grande população afrodescendente, possui de 0,1 a 0,3% da população vivendo com AF, sendo prevalente nas regiões sudeste e nordeste do país (FELIX, 2010). Segundo o ministério da saúde, esse número pode chegar de 25 a 30 mil, e ainda outras estimativas mostram que esse número pode aumentar até 3.500 novos casos por ano (HOKAZONO, 2011).

De acordo com a ANVISA (2002), a prevalência de indivíduos heterozigotos, ou seja, tendo o traço falciforme, é de 2% na região sudeste do país, podendo chegar de 6 a 10% entre negros. Estima-se que algo em torno de 2 milhões de pessoas tenham o gene HbS.



## FISIOPATOLOGIA

A anemia falciforme é uma doença hemolítica de caráter autossômico recessivo, presente em indivíduos homocigotos para Hemoglobina S (HbS). É gerada por uma mutação na posição 6 da extremidade N - terminal do cromossomo 11, onde acontece a substituição de um ácido glutâmico pela valina. A HbS é responsável pela polimerização dos eritrócitos em condições de hipóxia, fazendo com que esses assumam o formato de foice (BRUNETTA, 2010). Esses polímeros podem lesar a estrutura da membrana eritrocítica, provocando hemólise. A diminuição do número de eritrócitos pela hemólise associada à alta destruição das hemácias pelo baço leva ao quadro de anemia comum em pacientes falciformes. (YADAV, 2016).

Devido à mutação, ocorre a alteração da estrutura molecular da membrana celular da hemácia (que é bicôncava) em concentrações baixas de oxigênio circulante no sangue, transformando-lhe na forma de foice, o nome dado a hemoglobina alterada é hemoglobina S (ALMEIDA, 2016).

Enquanto ocorre o evento de falcização a membrana da hemácia em foice enrijece, fazendo com que haja aumento no contato da superfície celular com moléculas de adesão que estão circulando no sangue. Essa ação impede a circulação adequada dessas hemácias na corrente sanguínea, causando dificuldade para o transporte de oxigênio celular e tecidual, além de contribuir para o processo de vaso-oclusão causado pela aderência dessas células no endotélio vascular, ocasionando nos processos inflamatórios e infecciosos (SILVA-PINTO, 2014).

Os genótipos da Doença Falciforme determinam a presença ou não dos sintomas clínicos e também a sua gravidade. A HbS-beta-talassemia, a HbSC e HbSD são classificados como genótipos de gravidade média, enquanto que os genótipos HbAS, que é encarregado pelo traço falciforme, e HbSS, que caracteriza a Anemia Falciforme, dispõem maior relevância clínica (DOMINGOS, 2016).

No traço falciforme, o indivíduo apresenta heterozigose para Hemoglobina S, sendo portador de um gene de hemoglobina normal (HbA) e um gene com a mutação falciforme (HbS), formando o genótipo HbAS. O indivíduo HbAS é assintomático (CARVALHO, 2014). Pacientes com anemia falciforme são mais vulneráveis a infecções, sejam elas causadas por vírus ou bactérias. Dentre os casos virais há o parvovírus B19, onde as hemácias imaturas são atacadas, gerando hiperplasia dos demais eritrócitos, morte dos glóbulos



vermelhos imaturos e aumento da anemia já existente. Quando ocorre esse processo é comum o indivíduo apresentar: febre, mal estar e sintomas leves tanto gastrointestinais quanto respiratórios. Esse quadro ocorre com mais frequência durante o inverno e primavera, sendo diagnosticado através de testes sorológicos (pesquisa de IgG e IgM). Após o diagnóstico é iniciado o tratamento, que baseia-se na transfusão de concentrados de hemácia e uso de imunoglobulinas. Após esses procedimentos a recuperação ocorre em torno de 7 à 10 dias. (DI NUZZO, 2004).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A dactilite falcêmica, crises dolorosas, infecção e febre, icterícia, crise de sequestro esplênico (retenção de sangue no baço), úlceras de pernas, priapismo (ereção dolorosa e prolongada do pênis) e acidente vascular encefálico (AVE) são sintomas e ocorrências derivadas da doença falciforme reduzindo, assim, a expectativa de vida de 42 a 53 anos para os homens e 48 a 58 anos para as mulheres (TRUELAND, 2014).

Processos fisiológicos do endotélio são alterados devido às alterações fisiopatológicas da doença. O óxido nítrico (ON) é um vasodilatador de meia vida curta produzido por células endoteliais que quando inibido leva ao aumento da pressão arterial e diminuição da circulação regional. No indivíduo com anemia falciforme a hemólise constante leva a uma diminuição da meia vida, agravando ainda mais os quadros de doenças vasculares (USAMI, 2018).

Há relatos de infarto esplênico em indivíduos heterozigotos (HbAS) relacionado a altitudes e em voos despressurizados, porém não há descrições em voos comerciais (MURAO, 2007).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico para anemia falciforme é, normalmente, realizado com base em dados clínicos e nos parâmetros laboratoriais, tais como: hemograma, teste de solubilidade, teste de falcização, dosagem de hemoglobina fetal e hemoglobina A2, focalização isoelétrica, imunoenensaio e triagem em neonatal (AREND; et al, 2005). A confirmação dessa anemia se dá pela detecção da HbS, sendo que a técnica de eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose ou em agarose, com pH variando de 8 a 9 a mais indicada (DAIGAVANE, 2013).

O mecanismo dominante é a hemólise extravascular, que decorre do reconhecimento e fagocitose dos eritrócitos que sofreram falcização. Por sua vez, a hemólise intravascular,



decorre da lise das hemácias falciformes. Em relação a outras anemias hemolíticas, portadores de anemia falciforme não costumam apresentar esplenomegalia devido aos repetidos episódios de vaso-oclusão, quais ocasionam fibrose e atrofia do baço. Contudo é comum o paciente apresentar-se pálido ou icterico (ANVISA, 2002).

Por sua vez, os exames bioquímicos demonstram hiperbilirrubinúria não conjugada; concentrações elevadas de lactato desidrogenase; e baixas concentrações de haptoglobina. (AREND, 2005).

O primeiro passo do diagnóstico laboratorial é o hemograma, pois é possível visualizar as hemácias falciformes que estão presentes no esfregaço sanguíneo, o número de leucócitos elevado. A heterozigose de HbS-Beta-Talassemia apresenta VCM e CHCM baixos devido à diminuição nos níveis de hemoglobinas em razão da fagocitação eritrocitária das células falciformes (BOK YOO, 2002).

A eletroforese alcalina em acetato de celulose, distingue as hemoglobinas A (hemoglobina de cadeia alfa normal) e hemoglobinas F (fetais), e as variantes HbS e HbC. No entanto, como as HbS aparecem na mesma posição (banda) do gel eletroforético que as outras hemoglobinas (HbA, HbF, HbC e HbS), torna-se necessária a realização da eletroforese ácida em ágar citrato ou agarose para confirmação do resultado (DUARTE, 2014). Já a eletroforese ácida em ágar citrato ou agarose confirma a presença das hemoglobinas HbA, HbF, HbC e HbS, servindo, como diagnóstico confirmatório para doença falciforme quando apresenta HbS positivo no exame.(ZANATTA e MANFREDINI, 2009).

A triagem de doença falciforme em neonatos engloba o teste do “pezinho” (teste de solubilidade) e a eletroforese de hemoglobina, sendo esta atualmente substituída pelos exames de focalização isoelétrica e pela HPLC (FIGUEIREDO, 2014).

Ainda de acordo com Figueiredo, o diagnóstico precoce dessa patologia torna possível o acompanhamento da criança desde antes do surgimento da sintomatologia e suas complicações, além de permitir iniciar a profilaxia antibiótica desde o primeiro trimestre de vida, em conjunto com a vacinação contra germes encapsulados, diminuindo de maneira significativa os óbitos relacionados a esta enfermidade, principalmente por problemas infecciosos (de 30 para 1%), além de proporcionar a chance de melhorar a qualidade de vida. Em países onde o *screening* neonatal para hemoglobinopatias foi montado, demonstrou-se que a assistência dessas crianças em centros especializados pode reduzir a mortalidade por infecções pneumocócicas de 40 para 10% e a mortalidade geral de 8 para 1,8%.



## TRATAMENTO

O traço falciforme é uma característica genética prevalente em virtude da quantidade de negros na população e do processo de miscigenação. Os estudos entre doadores de sangue mostram que a prevalência do traço falciforme é maior nos estados da Região Nordeste, Bahia, onde há maior presença de negros, e o traço falciforme é encontrado em 5,5% da população que doa sangue, ao contrário, por exemplo, de cidades nas regiões Sul e Sudeste do país, onde a quantidade de negros é menor e, conseqüentemente, diminui a prevalência do traço falciforme (ZAGO, 2001).

O tratamento com hidroxiuréia é comprovadamente eficaz em crianças e adultos vivendo com AF. Seus mecanismos não estão totalmente elucidados, entretanto o que se sabe é que a hidroxiuréia induz a produção de hemoglobina fetal HbF, e ajuda a inibir a falcização celular. A sua baixa toxicidade também tem sido um fator de influência para a escolha desse tipo de tratamento. Entretanto estudos feitos *in vitro* com animais indicam que o tratamento não seria adequado para regiões endêmicas da Malária, pois aumentariam a adesão do parasita ao endotélio, além de aumentar os níveis do fator de necrose tumoral  $\alpha 12$  o que agravaria ainda mais o quadro de Malária (OPOKA, 2017).

## ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O traço falciforme é encontrado em todas as regiões brasileiras e, assim sendo, a anemia falciforme é considerada uma das doenças genéticas mais importantes no cenário epidemiológico brasileiro (SILVA, 2006).

A real morbidade do traço falciforme é um assunto bastante controverso. As complicações clínicas são muito incomuns para alguns heterozigotos AS, enquanto que, para outros, são relativamente constantes, facultando ao traço falcêmico uma significativa importância clínica (GUIMARÃES, 2006).

Conforme Failace (2006),

*Embora os heterozigotos apresentem teste de afoçamento positivo, eles são sadios. A HbS, em concentrações inferiores a 50% nos eritrócitos, não cristaliza nas tensões de oxigênio existentes in vivo, exceto em raras eventualidades de extrema anoxemia, tais como subida a grandes altitudes, falta de O<sub>2</sub> durante a anestesia, sobrevivência a afogamento, etc.*



O aconselhamento genético tem como objetivo permitir aos indivíduos que tomem decisões precisas relacionadas à procriação e ajudar a compreender alguns aspectos da doença, tais como o sofrimento, tratamento e prognóstico, além de apresentar importantes implicações psicológicas, sociais e jurídicas, acarretando um alto grau de responsabilidade às instituições que o oferecem. Assim sendo, é imprescindível que ele seja fornecido por profissionais habilitados e com grande experiência, incorporados nos mais rigorosos padrões éticos (DAUDT, 2002).

Os indivíduos que apresentam risco de gerar filhos com síndromes falciformes têm o direito de serem informadas, através do aconselhamento genético, a respeito dos aspectos hereditários e clínicos dessa doença. Sendo assim, o aconselhamento genético deixa de ser um procedimento opcional ou de responsabilidade exclusiva do geneticista, e passa a ser um componente importante da conduta médica, sendo a sua omissão considerada uma falha grave. (GARNIER, 2016).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia falciforme, por ser uma doença genética de grande destaque no cenário epidemiológico brasileiro, tem recebido atenção especial de inúmeros especialistas, pesquisadores, movimentos sociais e do governo.

É fundamental o diagnóstico precoce de indivíduos portadores de anemia falciforme, para, assim, ter uma melhoria significativa da qualidade de vida.

O aconselhamento genético é uma importante ferramenta no campo das doenças hereditárias, pois trata de aspectos educacionais e reprodutivos, que são indispensáveis para o bem-estar de pacientes portadores de Anemia Falciforme.

No Brasil, a principal fonte de diagnóstico e captação de portadores do traço falciforme encontra-se nos centros de referência para doação de sangue, onde são feitas também as sessões de aconselhamento genético.

O presente trabalho enfatiza as manifestações clínicas dos indivíduos portadores de anemia falciforme, a importância do diagnóstico e a necessidade do aconselhamento genético, na tentativa de diminuir os casos de óbitos e aumentar a expectativa de vida dos portadores.



## REFERÊNCIAS

ANVISA. **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes**. Brasília, 2002. Disponível em <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>> acesso em 15 de março de 2018.

AREND; et al. Tratado de medicina interna. 22<sup>a</sup> Ed. **Rio de Janeiro: Elsevier**, 2005.

BOK YOO, B. Syndrome as the first manifestation of sickle cell disease in a middle aged adult. **J. Pneumologia**, vol 28. Rio de Janeiro, 2002.

BRUNETTA, M; et al. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. **Revista Medicina**. Ribeirão Preto, 2010.

DI NUZZO, D; FONSECA, S. Sickle cell disease and infection. **Jornal de Pediatria Copyright**, Porto Alegre, v. 80, 2004.

DINIZ, G. Um caso de discriminação genética: o traço falciforme no Brasil. **Revista Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 2007.

SANTOS, J. Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. **Revista Quím. Nova**, São Paulo , v. 35, 2012.

USMANI, A; MACHADO, R. Vascular complications of sickle cell disease. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, v. 68, Chicago, Illinois, 2018.

WILLIAMS, T; Thein, S. Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. **Annual Review of Genomics and Human Genetics** v. 19:4, Seattle, 2018.

MANFREDINI, V, et. al. A fisiopatologia da anemia falciforme. **Infarma**, v.19, São Paulo, 2007.



MONTEIRO, A.C.B, et. al. Anemia falciforme, uma doença caracterizada pela alteração no formato das hemácias **Saúde em Foco**, v.7, São Paulo, 2015.

FELIX, A; et al. Epidemiologic and social aspects of sickle cell disease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.32, São Paulo, 2010.

SANTOS, L.; CHIN, C. Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. **Revista Química Nova**, São Paulo, 2012.

HOKAZONO, M; et al. Results from transcranial Doppler examination on children and adolescents with sickle cell disease and correlation between the time-averaged maximum mean velocity and hematological characteristics: a cross-sectional analytical study. **São Paulo Med.** vol 129. São Paulo, 2011.

ALMEIDA, R; BERETTA, A. Sickle Cell Disease and laboratory approach: a brief literature review. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2016. Disponível em <http://www.rbac.org.br/artigos/anemia-falciforme-e-abordagem-laboratorial-uma-breve-revisao-de-literatura/>> acesso em 22 de março de 2018.

GUIMARÃES, C. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, vol 15. São Paulo, 2010.

GARNIER, Y; et al. Differences of microparticle patterns between sickle cell anemia and hemoglobin SC patients. **Revista PLOS ONE**, 2016.

YADAV, R; et al. Sickle cell disease in Madhya Pradesh, Central India: A comparison of clinical profile of sickle cell homozygote vs. sickle-beta thalassaemia individuals. **Revista Hematology**, vol 21. Indian, 2016.

TRUELAND, J. Rising to the sickle cell challenge. **NURSING STANDARD**, vol 28. New York, 2014.



DAIGAVANE, M; et al. Perinatal Outcome in Sickle Cell Anemia: A Prospective Study From India. **Informa Healthcare USA**, Inc. 2013.

DAUDT, L; et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, RS, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, vol. 18. Porto Alegre, 2002.

FAILACE, R. **Hemograma: manual de interpretação**. 4ª ed. São Paulo: Artmed; 2006.