



**FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE**

**JONIGLEY QUEIROZ DA SILVA**

**ANEMIA FALCIFORME E A IMPORTÂNCIA DO  
ACONSELHAMENTO GENÉTICO**

ARIQUEMES - RO  
2013

**Jonigley Queiroz da Silva**

**ANEMIA FALCIFORME E A IMPORTÂNCIA DO  
ACONSELHAMENTO GENÉTICO**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Profª Orientadora: Esp. Rosineide  
Vieira Gois

ARIQUEMES - RO  
2013

**Jonigley Queiroz da Silva**

## **ANEMIA FALCIFORME E A IMPORTÂNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel.

### **COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Orientador Esp. Rosineide Vieira Gois  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

---

Prof<sup>a</sup>. Esp. Fernanda Torres  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

---

Prof<sup>a</sup>. Esp. Cacilda de Figueredo Jardim  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Ariquemes, 06 de julho de 2013

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus por ter me concedido a vida;

À minha família pelo incentivo creditado, para que o sonho se tornasse realidade, e tornou-se!

À minha esposa, Crislane, pela paciência e compreensão pelos momentos de ausência, obrigado por você fazer parte da minha vida, te amo!

À minha querida orientadora Rosineide Gois, pelo apoio, dedicação e acompanhamento deste trabalho;

À todos que contribuíram de alguma forma para a concretização desse trabalho, o meu muito obrigado!

## RESUMO

A doença de células falciformes (DCF) é a doença hematológica hereditária mais comum no mundo. A hemoglobina S é produzida a partir da substituição de uma base no gene que codifica a subunidade beta da hemoglobina, resultando na substituição do ácido glutâmico pela valina. No Brasil, a anemia falciforme tem significativa importância epidemiológica em virtude da prevalência e da morbimortalidade que apresenta e, por isso, tem sido apontada como uma questão de saúde pública. O aconselhamento genético não diretivo dos pais de crianças com a anemia falciforme, mesmo que não altere as suas decisões reprodutivas, poderá atingir um outro importante objetivo médico: o de alertá-los para a importância do diagnóstico neonatal de outros filhos que venham a ter. A prevenção das hemoglobinopatias deve começar precocemente, compreendendo o primeiro passo para reduzir a morbimortalidade dos indivíduos com doença falciforme e fornecendo informações para evitar o nascimento de indivíduos portadores desta patologia genética, que pode ser letal.

**Palavras-chave:** Anemia Falciforme, Aconselhamento Genético e Tratamento.

## ABSTRACT

The sickle cell disease (CHD) is the most common inherited blood disease in the world. Hemoglobin S is produced from a base substitution in the gene encoding the beta-subunit of hemoglobin, resulting in a substitution of glutamic acid for valine. In Brazil, the SCD has significant epidemiological importance because of the prevalence and morbidity of presenting and therefore has been identified as a public health issue. The nondirective genetic counseling of parents of children with sickle cell anemia, even they do not change their reproductive decisions, could reach another important medical goal: to alert them to the importance of neonatal diagnosis of other children who may have. Prevention of hemoglobinopathies should begin early, comprising the first step to reduce morbidity and mortality in individuals with sickle cell disease and providing information to prevent the birth of individuals with this genetic condition, which can be lethal.

**Keywords:** Sickle Cell Anemia, Genetic Counseling and Treatment.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia Falciforme
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CHCM	Concentração de hemoglobina média
DF	Doença falciforme
DNA	Ácido desoxirribonucléico
FAZ	Hemoglobina fetal, normal A e Hemoglobina S
GAG	Ácido glutâmico
GTG	Valina
HbA	Hemoglobina normal
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina falciforme
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HmG	Hemograma
HCT	Hematócrito
HPCL	Cromatografia Líquida
HU	Hidroxiuréia
MS	Ministério da Saúde
NO	Óxido nítrico
PCR	Reação de cadeia polimerase
OMS	Organização Mundial da Saúde
pH	Potencial hidrogênico
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
PTN	Programa de Triagem Neonatal
RN	Recém-nascido
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
Th	Talassemia

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	10
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>11</b>
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>12</b>
4.1 HISTÓRICO .....	12
4.2 A DOENÇA DAS CÉLULAS FALCIFORMES.....	12
4.3 RESISTÊNCIA À MALÁRIA .....	13
4.4 IMPORTÂNCIA DAS HEMOGLOBINOPATIAS NO BRASIL .....	14
<b>5 FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME</b> .....	<b>15</b>
<b>6 ACONSELHAMENTO GENÉTICO</b> .....	<b>19</b>
6.1 AS MODALIDADES DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	19
<b>7 ASPECTOS CLÍNICOS</b> .....	<b>21</b>
<b>8 DIAGNÓSTICO</b> .....	<b>23</b>
<b>9 TRATAMENTO</b> .....	<b>26</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>27</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>28</b>

## INTRODUÇÃO

A doença de células falciformes (DCF) é a doença hematológica hereditária mais comum no mundo (LOUREIRO & ROZENFELD, 2005).

A origem desta doença ocorre a partir de uma herança recessiva gerada pela mutação do gene regulador da síntese de Hemoglobina A (JESUS, 2010).

A hemoglobina S é produzida a partir da substituição de uma base no gene que codifica a subunidade beta da hemoglobina, resultando na substituição do ácido glutâmico pela valina. A Hemoglobina S na forma desoxigenada perde sua complexa estrutura quaternária e adquire uma estrutura primária (polimerização hemoglobínica). A partir da polimerização, torna-se insolúvel, alterando a forma eritrocitária (que normalmente é um disco bicôncavo) para uma estrutura que lembra uma foice: fenômeno da "eritrofalциformação". Resultam, assim, em menor perfusão de oxigênio para os tecidos e dor. Algumas células falcêmicas aderem ao endotélio levando a vaso-occlusão (SILVEIRA, 2010).

A percepção da anemia falciforme como uma doença de negros é antiga, a distribuição populacional da anemia falciforme e especialmente a sua maior prevalência em indivíduos negros não tem nada a ver com a etnia, mas sim com geografia. A frequência do gene alterado da anemia falciforme na África, não é visto nas populações de regiões geográficas da África nas quais a malária não é endêmica. A anemia falciforme não é uma "doença de negros" nem uma "doença africana", mas sim uma doença eminentemente geográfica, produto de uma estratégia evolucionária humana para lidar com a malária causada pelo *Plasmodium falciparum* (PENA, 2000).

A doença falciforme é caracterizada por: síndrome dolorosa, anemia hemolítica, falência orgânica, infecções e comorbidades (HOOFBRAND, ET AL., 2008). Os sintomas para o indivíduo homocigoto estão presentes já no início da vida, caracterizados pela anemia hemolítica e distúrbios do desenvolvimento.

Sendo uma doença crônica e por hora incurável, o tratamento desta doença é sintomático. O maior avanço no controle da doença falciforme são os Programas de Triagem Neonatal, vacinas ou profilaxia com antibióticos, com uma marcante redução da mortalidade por infecção durante os primeiros anos de vida. (WEATHERALL, 2011).

O aconselhamento genético na doença falciforme tem o objetivo assistencial 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 (RAMALHO, 2006).

Estratégias preventivas e profiláticas também devem ser utilizadas para minimizar as complicações e comorbidades. O manejo clínico consiste no uso de analgésicos, na antibioticoprofilaxia, na prevenção de glomerulonefrites, e no uso de Hidroxiuréia (MILLER *et al.*, 1982 *apud* PRINTES, 2002).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever sobre a anemia falciforme e os benefícios da investigação e do diagnóstico, permitindo auxiliar os indivíduos decidirem de forma consistente e equilibrada sobre a sua reprodução.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Destacar a prática do aconselhamento genético para indivíduos portadores do traço falciforme, como instrumento para prevenir o aumento dos casos da doença;
- Discutir o impacto social e político da prática do Aconselhamento genético sobre os aspectos epidemiológicos e preventivos da Anemia falciforme;
- Relacionar os avanços das ações no campo da genética em saúde pública, bem como as políticas públicas de saúde existentes no Brasil, com relação à prática do Aconselhamento genético na Anemia falciforme.

### 3 METODOLOGIA

Este estudo é do tipo de revisão de literatura, desenvolvido com base em material previamente elaborado por outros autores, e sua busca foi realizada utilizando-se as plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e os portais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Ministério da Saúde (MS), além de livros que abordam o assunto. A estratégia de busca inclui artigos, manuais normativos, dissertações, teses, e a pesquisa se realizou entre os meses de agosto de 2012 a junho de 2013.

Na elaboração do trabalho, utilizou-se materiais pertinentes aos principais aspectos da Anemia Falciforme.

As palavras-chave utilizadas na busca do material foram, Anemia Falciforme, Aconselhamento Genético e Tratamento.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 HISTÓRICO

A primeira descrição na literatura médica de um caso clínico de anemia falciforme deveu-se à observação de hemácias alongadas e em forma de foice no esfregaço sangüíneo de um jovem negro, originário de Granada (Índias Ocidentais) (HERRICK, 1910).

Em 1917, Emmel observou a transformação da hemácia na sua forma original, bicôncava, para a forma de foice, in vitro, e em 1922, o termo anemia falciforme foi utilizado por Manson. Em 1927, Hanh e Gillepsie descobriram que a falcização dos eritrócitos ocorria como conseqüência da exposição das células a uma baixa tensão de oxigênio (O<sub>2</sub>). Em 1947, Accioly, no Brasil, pela primeira vez havia sugerido que a falciformação ocorria como conseqüência de uma herança autossômica dominante, mas só em 1949, através dos trabalhos de Neel e Beet, é que se definiu a doença somente em estado de homozigose, sendo os heterozigotos portadores assintomáticos (FIGUEIREDO, 1993). No mesmo ano, Linus Pauling et al. demonstraram que havia uma diferente migração eletroforética da hemoglobina de pacientes com anemia falciforme quando em comparação com a hemoglobina de indivíduos normais.

Posteriormente, coube a Ingram (1956) elucidar a natureza bioquímica desta doença, quando, através de um processo de fingerprint (eletroforese bidimensional associada com cromatografia), fracionou a hemoglobina e estudou os seus peptídeos. Ficou caracterizado que a anemia falciforme era ocasionada pela substituição do ácido glutâmico por valina na cadeia beta da hemoglobina, dando origem ao conceito de doença molecular. Em 1978, com os estudos de Kan e Dozy, novo impulso foi dado ao estudo da Hb S, para introdução de técnicas de biologia molecular (NAOUM, 1997).

### 4.2 A DOENÇA DAS CÉLULAS FALCIFORMES

A doença de células falciformes (DCF) é a doença hematológica hereditária

mais comum no mundo (LOUREIRO & ROZENFELD, 2005). Esta afeta a hemoglobina (Hb) originando uma hemoglobina anormal denominada S (HbS). Em certas situações ocorre a polimerização da HbS com conseqüente deformação das hemácias em forma de foice, fenômenos de obstrução vascular, episódios de dor e lesão de órgãos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A distribuição do alelo S no Brasil é bastante heterogênea, dependendo da composição negróide ou caucasóide da população. Dessa forma, a prevalência de heterozigotos para a HbS é maior nas regiões Norte e Nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões Sul e Sudeste a prevalência é menor (2% a 3%) (CANÇADO & JESUS, 2007).

Os eritrócitos que apresentam hemoglobina S sofrem polimerização em baixas concentrações de oxigênio, provocando deformação em sua forma semelhante à de uma foice, sendo chamada de falciforme (SERJEANT, 1999; COSTA, 2001).

Os eritrócitos em forma de foice provocam obstrução do fluxo sanguíneo capilar, além de sua própria destruição precoce, acarretando graves manifestações clínicas, com maior frequência após os 3 meses de idade (SERJEANT, 1999). Indivíduos que apresentam a mutação podem ser heterozigotos (um único gene mutado) sem desenvolver manifestações clínicas, ou homozigotos (dois genes mutados) produzindo o quadro de anemia falciforme (DUCATTI et al., 2001; GUEDES & DINIZ, 2007).

#### 4.3 RESISTÊNCIA À MALÁRIA

A constatação da alta freqüência de alelos normais e falciformes em determinadas populações levou Allison a formular o conceito de polimorfismo genético – a freqüência estável do gene falciforme em regiões geográficas com malária falciparum hiperendêmica resulta da exclusão gênica balanceada em conseqüência da morte precoce dos homozigotos e da seleção gênica decorrente da proteção dos heterozigotos contra a morte por malária (BEUTLER, 1995).

O mecanismo desta “vantagem heterozigótica” não está totalmente elucidado. A célula infectada por *Plasmodium falciparum*, mas não por outra espécie, desenvolve saliências em sua superfície que provocam sua aderência ao endotélio

de pequenos vasos sangüíneos. Nesta situação há menor quantidade de oxigênio, o que favorece o fenômeno do afoçamento. Como resultado disto haverá perfuração das membranas do parasita e depleção de potássio celular impedindo a multiplicação dos parasitas. Além disso, a destruição prematura dos eritrócitos parasitados com caráter falciforme e a nutrição deficiente dos parasitas pela Hb S são fatores que impedem a sobrevivência destes parasitas (BEUTLER, 1995).

Em conseqüência dessas influências, a distribuição mundial da AF reflete o “cinturão da malária”. Nos Estados Unidos mais de 90% dos pacientes com AF são afro-americanos (EMBURY, 1997).

#### 4.4 IMPORTÂNCIA DAS HEMOGLOBINOPATIAS NO BRASIL

As hemoglobinopatias são alterações conseqüentes a problemas tanto estruturais quanto de síntese das cadeias da hemoglobina, representadas pelas síndromes falciformes e talassemias, respectivamente. Constituem as enfermidades genéticas de maior freqüência no mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mundialmente, 270 milhões de pessoas possuem genes que determinam hemoglobinas anormais. Estudos epidemiológicos mostram que 300 a 400 mil crianças nascidas vivas apresentam anemia falciforme ou alguma forma de talassemia grave (LORENZI, 2003).

No Brasil, a anemia falciforme tem significativa importância epidemiológica em virtude da prevalência e da morbimortalidade que apresenta e, por isso, tem sido apontada como uma questão de saúde pública (LORENZI, 2003).

## 5 FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme, doença genética que levou ao conceito de “doença molecular”, é caracterizada por anemia hemolítica crônica e fenômenos vaso-oclusivos que levam a crises dolorosas agudas e à lesão tecidual e orgânica crônica e progressiva (JESUS, 2010).

É causada pela substituição de adenina por timina (GAG->GTG), codificando valina ao invés de ácido glutâmico, na posição 6 da cadeia da beta-globina, com produção de hemoglobina S (HbS). Esta pequena modificação estrutural é responsável por profundas alterações nas propriedades físico-químicas da molécula da hemoglobina no estado desoxigenado. Estas alterações culminam com um evento conhecido como falcização, que é a mudança da forma normal da hemácia para a forma de foice, resultando em alterações da reologia dos glóbulos vermelhos e da membrana eritrocitária (BENDER & HOBBS, 2009).

O processo primário deste evento é a polimerização ou gelificação da desoxiHbS. Sob desoxigenação, devido à presença da valina na posição 6, estabelecem-se contatos intermoleculares que seriam impossíveis na hemoglobina normal. Estes contatos dão origem a um pequeno agregado de hemoglobina polimerizada. A polimerização progride, com adição de moléculas sucessivas de HbS à medida que a porcentagem de saturação de oxigênio da hemoglobina diminui. Os agregados maiores se alinham em fibras paralelas, formando um gel de cristais líquidos chamados tactóides (JESUS, 2010).

A falcização dos eritrócitos ocorre pela polimerização reversível da HbS dentro da célula, sob condições de desoxigenação. Sob completa desoxigenação formam-se células em forma de foice, clássicas da anemia falciforme. Sob desoxigenação parcial podem existir pequenas quantidades de polímeros sem anormalidades morfológicas visíveis. A quantidade de polímeros aumenta progressivamente com a desoxigenação, até que as células vermelhas assumem a forma de foice. Este fenômeno é reversível com a oxigenação, desde que a membrana da célula não esteja definitivamente alterada. Quando isto ocorre formam-se os eritrócitos irreversivelmente falcizados, que permanecem deformados independentemente do estado da HbS intracelular (JESUS, 2010).

As propriedades reológicas das células falciformes são determinadas pela extensão da polimerização da HbS. Os polímeros, por serem viscosos, diminuem a

deformabilidade dos eritrócitos, diminuindo o seu trânsito através da microcirculação (KATO et al., 2009).

Vários fatores influenciam o grau de polimerização da desoxiHbS nas células vermelhas: a porcentagem de HbS intracelular, o grau de desidratação celular, a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), o tempo de trânsito dos glóbulos vermelhos na microcirculação, a composição das hemoglobinas dentro das células (% de HbS e % de Hb não-S), o pH, entre outros (JESUS, 2010).

Em geral, quanto maior a quantidade de HbS, mais grave é a doença. Os pacientes homocigóticos para HbS têm quadro clínico, em geral, mais grave do que os pacientes com hemoglobinopatia SC, SD, SO, etc. A associação com persistência hereditária de hemoglobina fetal confere melhor prognóstico à doença (ZAGO, 2007).

A desidratação celular aumenta a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), facilitando a falcização, por aumentar a possibilidade de contato entre as moléculas de HbS. A associação entre HbS e talassemia, que tende a reduzir a CHCM, pode associar-se a quadros clínicos menos graves, em alguns casos (ZAGO., 2007).

O espaço de tempo durante o qual a HbS permanece desoxigenada também é importante. A polimerização aumenta com qualquer aumento do tempo de trânsito dos eritrócitos através da microcirculação. Assim, existe maior tendência à falcização nos locais do organismo onde a circulação, através dos sinusóides, é lenta, como acontece por exemplo no baço (ZAGO, 2007).

A presença de outras hemoglobinas dentro da célula influencia a falcização porque exerce um efeito de diluição, diminuindo a oportunidade de contato entre as moléculas de desoxiHbS. A influência sobre a polimerização da HbS varia com o tipo de hemoglobina não-S que está presente dentro da célula. A hemoglobina que menos participa do polímero é a hemoglobina fetal (BUNN & FORGET, 1986; WU et al., 2004; ALABDULAALI, 2007).

Quanto maior é a porcentagem de hemoglobina fetal, menor é a polimerização da HbS. Clinicamente, níveis elevados de hemoglobina fetal associam-se à menor gravidade da doença (BALLAS, 2005).

A acidose, por sua vez, diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, aumentando a polimerização, através do aumento da quantidade de desoxiHbS dentro da célula (ZAGO, 2007).

Além do distúrbio na deformabilidade celular, que altera as propriedades de fluxo das células vermelhas na microcirculação, a polimerização da HbS causa também alterações na membrana celular. Após repetidos episódios de falcização e desfalcização, as células falciformes tendem a perder K<sup>+</sup> e água, tornando-se desidratadas. Isto resulta em aumento da concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM) com provável aumento na polimerização. A membrana da célula vermelha torna-se alterada, assumindo uma conformação rígida e anormal, constituindo as células irreversivelmente falcizadas (ZAGO, 2007).

Como resultado da polimerização da HbS, do aumento da CHCM e das alterações de membrana, os eritrócitos são sequestrados e prematuramente destruídos pelo sistema monocítico fagocitário. A destruição aumentada de eritrócitos, levando à anemia hemolítica crônica, é uma manifestação clínica importante das doenças falciformes. A ausência de anemia ao nascimento e seu início, acompanhando a queda de hemoglobina fetal pós-natal e a síntese de HbS, indicam que a falcização é necessária para a indução das anormalidades celulares responsáveis pela destruição dos glóbulos vermelhos. A acentuada variação nos graus de anemia entre os pacientes e, às vezes no mesmo paciente ao longo do tempo, sugere que múltiplos mecanismos estão envolvidos na remoção das hemácias da circulação (MANFREDINI *et al.*, 2007).

A redução dos valores da hemoglobina e do hematócrito, associada ao aumento do número de reticulócitos e à diminuição da vida média dos eritrócitos, são alterações presentes nas anemias hemolíticas e estão presentes nas doenças falciformes. Outras alterações laboratoriais indicativas de hemólise aumentada também ocorrem: aumento de bilirrubina indireta, aumento de desidrogenase láctica e diminuição da haptoglobina (BALLAS, 2005).

A hemólise ocorre por destruição extravascular e intravascular dos eritrócitos. A contribuição precisa de cada mecanismo ainda não está bem estabelecida. O mecanismo dominante é a hemólise extravascular, que decorre do reconhecimento e fagocitose das células vermelhas que sofreram falcização e/ou lesão oxidação-induzida da membrana celular. A hemólise intravascular, estimada em um terço da hemólise total, provavelmente decorre da lise dos eritrócitos falciformes complemento-induzida e da fragmentação celular (MANFREDINI *et al.*, 2007).

A falcização tem um papel fundamental na indução das anormalidades celulares responsáveis tanto pela hemólise intravascular quanto pela extravascular

(ZAGO, 2005).

Existe forte correlação entre a porcentagem de células irreversivelmente falcizadas, que constituem uma subpopulação de células densas, desidratadas e a taxa de hemólise. As evidências de que a população de células densas exibe níveis aumentados de imunoglobulinas ligadas à superfície, levando ao seu reconhecimento pelos monócitos e macrófagos e de que estas células são mais sensíveis à lise pelo complemento e fragmentação mecânica, dá suporte à hipótese de que esta subpopulação de glóbulos vermelhos exerce um papel chave na hemólise da anemia falciforme (MANFREDINI *et al.*, 2007).

Estes são os eventos que constituem a base para o encurtamento da vida média dos eritrócitos, com conseqüente anemia hemolítica, e para a oclusão da microcirculação com isquemia e eventual infarto tecidual, que resulta em lesão orgânica crônica e em crises dolorosas agudas, manifestações mais típicas das doenças falciformes (BALLAS, 2005).



**Figura 1.** Hemácia falcizada

Fonte: Adaptado de [www.defiers.com/sc.jpg](http://www.defiers.com/sc.jpg)

## 6 ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético na doença falciforme tem o objetivo assistencial 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 (RAMALHO, 2006).

As pessoas 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 demais conotações clínicas dessa doença. O aconselhamento genético não é, portanto, um procedimento opcional ou de responsabilidade exclusiva do geneticista, mas um componente importante da conduta médica, sendo a sua omissão considerada uma falha grave. Por outro lado, o aconselhamento genético apresenta 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, dentro dos mais rigorosos padrões éticos (BERNARD, 2000).

A maioria das políticas de saúde tem um caráter preventivo, pois direciona suas ações educativas às pessoas portadoras do traço falciforme mais do que aos doentes da anemia falciforme. Essa preferência pela prevenção vai de encontro com o reconhecimento das limitações das terapias gênicas, pois ainda não há cura para a anemia falciforme. Embora saudáveis, casais heterozigotos falcêmicos são considerados potenciais geradores de crianças com anemia falciforme, por isso, o esforço sanitário em identificá-los e orientá-los quanto ao risco genético, antes mesmo que iniciem seus projetos reprodutivos, crescem nos centros de doação de sangue no Brasil (SERJEANT, 2001).

### 6.1 AS MODALIDADES DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético apresenta três modalidades básicas, que dependem do grau de envolvimento pessoal do aconselhando com a condição genética, bem como da sua necessidade de tomar uma decisão reprodutiva no

momento, ou seja:

- Aconselhamento genético propriamente dito ou consultoria genética: os aconselhados (geralmente um casal) apresentam um risco real, já estabelecido por vínculo reprodutivo estável, de gerar filhos com doença falciforme relevante (homozigoto ou heterozigotos duplos). Esses casais, geralmente constituídos por dois heterozigotos, são impropriamente chamados de "casais de risco", o que deve ser evitado, pois implica uma rotulação indesejável desses indivíduos. Da mesma forma, a designação de "transmissores de genes" deve ser evitada. O aconselhamento genético ideal é aquele solicitado espontaneamente pelos clientes. A situação mais freqüente, no entanto, é aquela em que o casal é encaminhado (por algum programa de triagem, por um profissional de saúde, por algum familiar, etc.) para receber o aconselhamento genético. Nesse caso, os indivíduos devem ser informados antes a respeito dos objetivos e do caráter opcional (para o cliente) do aconselhamento genético (RAMALHO, 2006);

- Orientação genética: o aconselhado está envolvido pessoalmente com a alteração genética, mas não necessita tomar uma decisão reprodutiva naquele momento. Na maioria das vezes, esse indivíduo apresenta um risco potencial de gerar filhos com doença falciforme, risco esse geralmente dependente do genótipo hemoglobínico de um futuro parceiro reprodutivo. Trata-se da situação mais comum nos programas voluntários de detecção de heterozigotos adultos, bem como entre familiares de pacientes (RAMALHO, 2006);

- Informação genética: trata-se de processo de divulgação da doença falciforme para um público não necessariamente envolvido com esta doença (pelo menos em um primeiro momento). Tal processo educativo, realizado por meio de folders, cartazes, palestras, aulas, atuação na mídia, etc., é fundamental para que a forma ideal de aconselhamento genético, ou seja, o solicitado espontaneamente pelos indivíduos, possa ocorrer na população (RAMALHO, 2006).

Do exposto, é evidente que a informação genética pode gerar uma orientação genética e esta, por sua vez, gerar um aconselhamento genético propriamente dito (RAMALHO, 2006).

## 7 ASPECTOS CLÍNICOS

Os glóbulos vermelhos em forma de foice não circulam adequadamente na microcirculação, resultando tanto em obstrução do fluxo sanguíneo capilar como em sua própria destruição precoce. Este mecanismo fisiopatológico acarreta graves manifestações clínicas, com maior frequência após os três meses de idade. Durante os seis primeiros meses de vida, esses indivíduos são geralmente assintomáticos devido aos altos níveis de hemoglobina fetal (HbF) (DI NUZZO & FONSECA, 2004).

Uma das manifestações da doença de células falciformes é a dor, que pode ser classificada em aguda ou crônica. Os episódios agudos, com grande participação dolorosa, são a síndrome torácica aguda (STA), colicestite, síndrome mão-pé, priapismo, síndrome do hipocôndrio direito, seqüestro esplênico e crise vasclusiva (CVO). A dor crônica é devida à artrite, artropatia, necrose asséptica, úlceras de perna, colapso de corpos vertebrais e síndromes neuropáticas. No entanto, freqüentemente, os episódios dolorosos são mistos, assim como as complicações citadas podem estar superpostas (ÂNGULO, 2003).

Crise de seqüestro esplênico é uma complicação aguda grave, caracterizada por diminuição nos valores do número de eritrócitos, podendo evoluir para choque hipovolêmico, sendo causa de grande morbidade e mortalidade em pacientes falcêmicos. Os pacientes com síndrome de seqüestro esplênico apresentam mal estar, piora progressiva da palidez e dor abdominal, acompanhados de sudorese, taquicardia e taquipnéia. No exame físico é observado aumento do baço. Muitas vezes a crise de seqüestro esplênico está associada a infecções virais ou bacterianas (BRUNIERA, 2007).

O acúmulo de eritrócitos falcizados – os drepanócitos – nos vasos sanguíneos provoca a obstrução dos mesmos, produzindo lesão tecidual por hipóxia.

Os órgãos que sofrem maiores riscos são aqueles com sinus venoso, onde a circulação sanguínea é lenta e a tensão de oxigênio e o pH estão em baixas concentrações como rins, fígado e medula óssea. Olhos e cabeça do fêmur, por apresentarem limitada suplementação de sangue arterial, também podem sofrer lesão tecidual (MANFREDINI et al., 2007).

Estima-se que 50% dos pacientes eritrofalcêmicos são acometidos por pelo menos um episódio de síndrome aguda do tórax no decurso da doença, sendo responsável por 25% dos óbitos e representando a segunda causa mais freqüente

de hospitalizações destes pacientes. Os sintomas apresentados são febre, dor torácica, leucocitose e opacidade radiológica pulmonar (YOO et al., 2002).

Tabela 1- podem ser observadas as principais manifestações agudas e crônicas dos pacientes com anemia falciforme (CANÇADO, 2007).

<b>ANEMIA FALCIFORME</b>	
<b>Manifestações Agudas</b>	<b>Manifestações Crônicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crise dolorosas</li> <li>• Infecção</li> <li>• Síndrome torácica aguda</li> <li>• Acidente vascular cerebral</li> <li>• Crise de seqüestração esplênica</li> <li>• Crise aplástica</li> <li>• Priaprismo</li> <li>• Necrose papilar aguda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor</li> <li>• Disfunção cardíaca / pulmonar</li> <li>• Disfunção renal / hepática</li> <li>• Retinopatia</li> <li>• Úlcera isquêmica</li> <li>• Osteonecrose</li> <li>• Relacionada à transfusão de hemácia</li> </ul>

**Fonte:** Prática hospitalar, 2007

## 8 DIAGNÓSTICO

Em geral, o diagnóstico é facilmente estabelecido a partir dos achados clínicos e dos aspectos do esfregaço de sangue periférico. Pode ser confirmado através de vários testes para afoiçamento que, em geral, baseiam-se na mistura de uma amostra de sangue com um reagente que consome oxigênio, como metabissulfito de sódio à 2% em solução extemporânea, para induzir o afoiçamento. A eletroforese da hemoglobina é outro método largamente utilizado, pois é o mais eficaz (SOARES, 2013).

O diagnóstico laboratorial da anemia falciforme é feito através de eletroforese de hemoglobina para detecção da hemoglobina S, além de hemograma e dosagem de hemoglobina fetal (DOMINGOS, 2002), realizada de acordo com as normas criadas pela portaria do Ministério da Saúde nº 822/01 (RAMALHO et al., 2003). Para o diagnóstico neonatal podem ser utilizadas amostras de sangue seco em papel-filtro, coletadas do calcanhar do neonato (teste do pezinho) ou sangue de cordão umbilical. Estes métodos de triagem apresentam alta especificidade e sensibilidade (FERRAZ & MURAO, 2007).

A hemoglobina normal do feto é chamada de hemoglobina fetal (HbF) e a hemoglobina normal do adulto é chamada de hemoglobina A (HbA). Os testes laboratoriais utilizados identificam as hemoglobinopatias em ordem crescente de concentração. O perfil hemoglobínico normal do feto é HbFA, pois possui alta concentração da hemoglobina fetal (HbF) em relação a hemoglobina normal do adulto (HbA). Crianças com anemia falciforme, ou portadoras do traço falciforme, possuem também, grande quantidade de HbF. De acordo com a herança genética as possibilidades fenotípicas de uma criança com anemia falciforme são: presença de S em maior concentração que A (HbFSA), presença de S com outras variantes hemoglobínicas, na ausência de A (HbFSC), e presença de S e ausência de A (HbFS). Além da hemoglobina S, outras variantes podem ser encontradas (FERRAZ & MURAO, 2007; RAMALHO, 1986). Portanto, os métodos utilizados identificam crianças homozigotas (doença falciforme) e heterozigotas (traço falciforme), além de outras hemoglobinopatias (EMBURY et al., 1994; NAOUM, 1987).

Independentemente do fenótipo apresentado pela criança, todos os recém-nascidos diagnosticados na triagem neonatal como possíveis doentes falciformes deverão passar por uma reavaliação laboratorial, após o sexto mês de vida

(FERRAZ & MURAO, 2007; DOMINGOS, 2002).



**Figura 2** - Eletroforese de hemoglobinas em acetato de celulose, pH 8.6, mostrando da esquerda para a direita os genótipos Hb AS (heterozigoto de Hb S); Hb AA (padrão normal); Hb SS (homozigose de Hb S) e Hb SC (dupla heterozigose de Hb S e Hb C).

Fonte: (NAOUM, 1997)

**Tabela 2.** Principais aspectos do diagnóstico diferencial das síndromes falciformes

Síndromes Falciformes	Hemoglobinas Presentes	% hbA2	VCM	Hemólise Crises de Falcização
Hb SS	S, F, A2	Normal	Normal	Presente
HbSB° tal	S, F, A2	Aumentada	Diminuído	Presente
HbSB+ tal	S, F, A2, A (10-30%)	Aumentada	Diminuído	Presente
HbS/□β	S, F, A2	Normal ou Diminuída	Diminuído	Presente
HbSS/α tal	S, F, A2	Normal	Normal ou Diminuído	Presente
Hb SC	S, F, C, A2	Normal	Normal	Presente
Hb SD	S, F, D, A2	Normal	Normal	Presente
Hb S/PHHF	S, F, A2	Normal	Normal	Presente
Hb AS	A (maior que 60%) S, F, A2	Normal	Normal	Presente

Fonte: Domingos, 2002

É importante lembrar que os neonatos diagnosticados como possíveis portadores de doenças falciformes deverão ser reavaliados laboratorialmente após o sexto mês de vida, e o estudo familiar dos possíveis casos deverá ser realizado. Nas associações de Hb S com talassemias a quantificação de hemoglobinas Hb A<sub>2</sub> e Hb F são fundamentais para elucidar o diagnóstico laboratorial (DOMINGOS, 2002).

## 9 TRATAMENTO

O tratamento da anemia falciforme permanece basicamente de apoio. As crises dolorosas são tratadas com muita hidratação, suplementação de oxigênio e analgésicos. Os pacientes com qualquer indício de infecção devem receber antibióticos. Os pacientes com anemia sintomática devem receber transfusões: a transfusão exsangüínea está indicada para pacientes com síndrome torácica, acidente vascular cerebral, necrose medular e priapismo. As indicações mais controversas para transfusão exsangüínea incluem dor refratária e resposta lenta a outras medidas de apoio. O objetivo da transfusão exsangüínea é atingir um nível de 30 a 40% de Hb S (OTTO, 1998).

O avanço mais significativo no tratamento da anemia falciforme foi a introdução da hidroxiuréia como base terapêutica para pacientes com sintomas graves. A hidroxiuréia aumenta a hemoglobina fetal e também pode exercer benefícios na hidratação dos eritrócitos, na aderência da parede vascular e na inibição das contagens de granulócitos e reticulócitos. Na verdade, a dosagem é titulada para manter a contagem de leucócitos entre 5.000 e 8.000 mm<sup>3</sup>. Os leucócitos e reticulócitos podem desempenhar um papel importante na crise da célula falciforme e a supressão dessas células pode ser um benefício importante do tratamento com hidroxiuréia (ROCHA, 2004).

Já o transplante de medula óssea tem se mostrado como uma solução curativa para os pacientes com anemia falciforme. Estudo piloto desse tratamento experimental realizado em crianças falcêmicas tem demonstrado, em amostras selecionadas, erradicação da doença com um índice aceitável de mortalidade e morbidade pós-transplante (HANRY, 1995).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

Como a população do Brasil apresenta genes com frequências variáveis para hemoglobinas anormais, a detecção dos portadores destas alterações genéticas é de extrema importância, pois representam fonte de novos heterozigotos e de possíveis homozigotos.

Nesse aspecto, o aconselhamento genético não diretivo dos pais de crianças com a anemia falciforme, mesmo que não altere as suas decisões reprodutivas, poderá atingir outro importante objetivo médico: o de alertá-los para a importância do diagnóstico neonatal de outros filhos que venham a ter.

A prevenção das hemoglobinopatias deve começar precocemente, compreendendo o primeiro passo para reduzir a morbimortalidade dos indivíduos com doença falciforme e fornecendo informações para evitar o nascimento de indivíduos portadores desta patologia genética, que pode ser letal.

## REFERÊNCIAS

ALABDULAALI MK. **Blood Antioxidant Parameters in Sickle Cell Anemia Patients in Steady State.** Annals of Thoracic Medicine- Vol 2 , issue4, oct-cdec 2007.

ÂNGULO, I.L. **Crises falciformes.** Medicina, 36: 427-430. 2003.

Ballas SK. **Pain Management of Sickle Cell Disease.** Hematology Oncology Clinics Of North America. 2005;19:785–802.

Bender MA, Hobbs W. **Sickle Cell Disease.** In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2009.

BERNARD, J. et al. **Hematologia.** 9. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000.

BEUTLER E: **The sickle cell diseases and related disorders** In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al. (Ed) 5 ed. McGraw-Hill, 1995.

BRUNIERA, P. **Crise de seqüestro esplênico na doença falciforme.** Rev Bras hematol hemoter, 29: 259-261. 2007.

Bunn, H., and Forget, B. (1986) **Hemoglobin: Molecular, Genetic, and Clinical Aspects**, pp. 333–343, W. B. Saunders, Philadelphia.

CANÇADO R.D, JESUS J.A. **A doença falciforme no Brasil.** Rev bras hematol hemoter, 29: 203-206.2007.

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.

DI NUZZO, D.V.P. & FONSECA, S.F. **Anemia falciforme e infecções.** J Pediatr, 80: 347-54. 2004.

DOMINGOS, C.R.B. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes**,1.ed. Brasília : ANVISA, 2002.

DUCATTI, R.P. et al. **Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter, v.23, n.1, 2001.

EMBURY SH: **Anemia falciforme e hemoglobinopatias associadas.** In: Bennett JC, Plum F (Ed). Cecil tratado de medicina interna. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

FERRAZ, M..H.C.; MURAO, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.29, n.3, p.218-222, 2007.

Figueiredo, M.S. **Efeitos da J talassemia e dos haplótipos do complexo da  $\beta$  globina nas alterações clínicas e laboratoriais da anemia falciforme no Brasil.** São Paulo, Tese (Doutorado) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, p 79, 1993.

GUEDES, C.; DINIZ, D. **Um caso de discriminação genética: o traço falciforme no Brasil.** *Physis*, v.17, n.3,p.501-20,2007.

HANRY, J.B. **Diagnóstico Clínico & Tratamento por Métodos Laboratoriais**, 18 ed., São Paulo: Manole, 1995.

Herrick JB - **Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia.** *Arch Intern Med* 1910; 6: 517-21.

HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.A.H. & PETTIT, J.E. **Fundamentos em hematologia.** Artmed. Porto Alegre, 2008. 400p.

Jesus JA. **Sickle Cell Disease in Brazil.** *Gazeta Médica da Bahia*, 2010; 80(3): 8-9.

Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. **Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes.** *Blood Rev.* 2007;21:37–47. 35. Davis RC, Hobbs FDR, Lip GYH - History and epidemiology: ABC of heart failure. *Br Med J*, 2009,320:39-42.

LAYBAUER, Gabriela Saldanha: Anemia falciforme: considerações gerais, 2007. 07 f. **Monografia.** FEVALE, 2007.

LORENZI, THEREZINHA F. **Manual de Hematologia – Propedêutica e Clínica**, 3ª ed., São Paulo: Medsi, 2003.

LOUREIRO, M. M. & ROZENFELD, S. **Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil.** *Rev Saúde Pública*, 39: 943-949. 2005.

MANFREDINI, V.; CASTRO, S.; WAGNER, S. & BENFATO, M.S. **A fisiopatologia da anemia falciforme.** *Infarma*, 19: 3-6. 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes.** Brasília (DF): Anvisa; 2002. P.9-11.

NAOUM, Paulo C. **Hemoglobinopatias e talassemias.** São Paulo: Savier, 1997.171 p.

OTTO, P. GUIMARÃES – **Genética Humana e Clínica**, São Paulo: Roca, 1998.

Pena, S. D. J. et al. **Retrato molecular do Brasil**. 2000 *Ciência Hoje*, v. 27, n. 159, p. 16-25.

PRINTES, L.D.S. Avaliação e monitoramento da cototoxicidade em pacientesportadores de anemias de células falciformes tratados com hidroxiuréia. **Trabalho de conclusão de curso**. Belém. Universidade Federal do Pará, 2002. 48p.

Ramalho AS. **Aconselhamento Genético, Orientação Genética e Informação Genética**. Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e Outras Hemoglobinopatias. Brasília, Ministério da Saúde. 2006. pp. 1-7.

ROCHA HHG. **Anemia falciforme**. Rio de Janeiro: Ed Rubio, 2004.277p.

SERJEANT, B. E.; HAMBLETON, I. R.; KERR, S.; KITTY, C. G.; SERJEANT, G. R. **Haematological response to parvovirus B19 infection in homozygous sickle-cell disease**. *Lancet*, v. 358, n. 9295, p. 1779-80, 2001.

SERJEANT, G.R. **A doença da célula falciforme**. *Anais Nestlè*, v.58, p.11-12, 1999.

SILVA, Waldecir Moraes: A importância do aconselhamento genético como prevenção da anemia falciforme. 2012, 04 f. **Monografia** (Especialização). Universidade Vale do Rio Doce, 2012.

Silveira EL, Silva LM da R, Krug BC, Amaral KM. **Doença Falciforme – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapeuticas**. 2010.

SOARES, R. DANTAS - **Anemia falciforme**, s/d, Disponível em [www.ufv.br/dbg/bioano01/div35.htm](http://www.ufv.br/dbg/bioano01/div35.htm) Acesso em 24.abril.2013.

TIMM, Graciele: Anemias, causas e implicações das alterações eritrocíticas. 2005. 41 f. **Monografia**. Universidade Federal de Pelotas, 2005.

TRINDADE, Keliane Martins: Parâmetros eritrocitários, número de hospitalizações e de transfusões antes e após o uso de hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados na fundação hemopa (Pará). 2009. 01, 02 f. **Monografia**. Universidade Federal do Pará. 2009.

ZAGO MA, Pinto ACS. **Fisiopatologia das doenças falciformes**: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev. Bras. Hematol. e Hemoter.* 2007; 29(3):207-14.

WU G, FANG YZ, YANG S, LUPTON JR, TURNER ND. **Glutathione metabolism**

**and its implications for health.** J Nutr. 134(3):489-92, 2004.

YOO, H.H.B.; PELEGRINO, N.R.; CARLOS, A.L.O.; GODOY, I. & QUELUZ, T.T.  
**Síndrome aguda do tórax como primeira manifestação de anemia falciforme em adulto.** J pneumol, 28: 237-240.2002. Acesso virtual: [www.defiers.com/sc.jpg](http://www.defiers.com/sc.jpg) - Acesso em 20 de maio de 2013.