

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA**

CAMILA BETINA MALDANER

**ANEMIA FALCIFORME: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

CAXIAS DO SUL

2023

CAMILA BETINA MALDANER

**ANEMIA FALCIFORME: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina pela Universidade de Caxias do Sul (UCS), da Área do Conhecimento de Ciências da Vida.

Orientadora: Prof.^a Ma. Lílíana Portal Weber

CAXIA DO SUL

2023

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA**

Prezadas avaliadoras,

O presente artigo foi redigido conforme as diretrizes da revista: Saúde UNG. A revista Saúde UNG é publicada somente no formato eletrônico com periodicidade trimestral. Para facilitar a correção e a arguição do mesmo, o artigo teve as páginas numeradas.

As diretrizes se encontram presentes ao final do trabalho, após as referências.

Atenciosamente,

Camila Betina Maldaner

Caxias do Sul, 20 de
novembro de 2023

ANEMIA FALCIFORME: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

SICKLE CELL ANEMIA: CLINICAL MANIFESTATIONS AND LABORATORY DIAGNOSIS

ANEMIA DREPANOCÍTICA: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Camila Betina Maldaner¹ Liliana Portal Weber²

RESUMO

Introdução: a anemia falciforme é uma doença hematológica hereditária com o distúrbio da hemoglobina no gene da β -globina. Caracterizada pela presença de drepanócitos cujo conteúdo predominante é a hemoglobina S em condições de hipóxia **Objetivo:** analisar quais são os aspectos clínicos da Anemia Falciforme e quais são os métodos para a realização do diagnóstico. **Método:** revisão de literatura, no qual obteve consultas em livros, dissertações e artigos científicos selecionados através de busca nas bases de dados online, entre o período de 2013 a 2023. **Resultados:** O diagnóstico das hemoglobinopatias é complexo e envolve uma análise que deve considerar dados clínicos, herança genética, idade, sexo, entre outros fatores. **Conclusão:** as alterações fisiopatológicas da anemia falciforme, podem por vezes intervir seriamente no cotidiano de indivíduos portadores, compreendendo que a identificação precoce é essencial, trazendo uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

DESCRIPTORIOS: Anemia falciforme; Hemoglobina S; Diagnósticos; Hemoglobina; Hemoglobinopatias.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell anemia is a hereditary hematological disease with a hemoglobin disorder in the β -globin gene. Characterized by the presence of drepanocytes whose predominant content is hemoglobin S in conditions of hypoxia **Objective:** to analyze what are the clinical aspects of Sickle Cell Anemia and what are the methods for making the diagnosis. **Method:** literature review, in which consultations were obtained in books, dissertations and scientific articles selected through a search in online databases, between the period 2013 and 2023. **Results:** The diagnosis of hemoglobinopathies is complex and involves an analysis that must be considered, in addition to clinical data and genetic inheritance, several factors such as the age of the individuals. **Conclusion:** the pathophysiological changes of sickle cell anemia can sometimes seriously interfere in the daily lives of individuals with it, understanding that early identification is essential, bringing an improvement in the quality of life of patients.

DESCRIPTORS: Sickle cell anemia; Hemoglobin S; Diagnostics; Hemoglobin; Hemoglobinopathies.

RESUMEN

Introducción: La anemia falciforme es una enfermedad hematológica hereditaria con un trastorno de la hemoglobina en el gen de la β -globina. Caracterizado por la presencia de drepanocitos cuyo contenido predominante es hemoglobina S en condiciones de hipoxia **Objetivo:** analizar cuáles son los aspectos clínicos de la Anemia Falciforme y cuáles son los métodos para realizar el diagnóstico. **Método:** revisión de la literatura, en la que se obtuvieron consultas en libros, disertaciones y artículos científicos seleccionados mediante una búsqueda en bases de datos en línea, entre el período 2013 y 2023. **Resultados:** El diagnóstico de las hemoglobinopatías es complejo e implica un análisis que debe considerarse datos clínicos, herencia genética, edad, sexo, entre otros factores. **Conclusión:** los cambios fisiopatológicos de la anemia falciforme pueden en ocasiones interferir gravemente en la vida cotidiana de los individuos que la padecen, entendiéndose que la identificación temprana es esencial, trayendo consigo una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

DESCRIPTORIOS: Anemia falciforme; Hemoglobina S; Diagnóstico; Hemoglobina; Hemoglobinopatías.

¹ Acadêmica em Biomedicina da Universidade de Caxias do Sul - UCS, Caxias do Sul, Brasil
Endereço eletrônico: mila.maldaner@hotmail.com

² Docente do curso de Biomedicina da Universidade de Caxias do Sul - UCS, Caxias do Sul, Brasil.
Endereço eletrônico: lpweber@ucs.br

INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias são doenças de origem genética provenientes de alterações da hemoglobina, sendo uma proteína presente nos glóbulos vermelhos, que transportam oxigênio dos pulmões para os tecidos. Além disso, a hemoglobina é responsável por dar a cor avermelhada ao sangue. As alterações na molécula de hemoglobina através de mutações nos genes, levam às mudanças estruturais ou de produção da hemoglobina resultando em doenças de origem genética.¹

Entre as hemoglobinopatias mais frequentes está a anemia falciforme (AF). A AF é uma doença hereditária fortemente presente entre os afrodescendentes. É caracterizada pela presença de eritrócitos cujo conteúdo predominante em condições de hipóxia a hemoglobina S. Descrita pela primeira vez em 1910 por James Herrick, como sendo uma doença hematológica hereditária com a mutação no gene da β -globina. A mutação genética provoca a substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina na posição 6 da subunidade β da hemoglobina que leva à produção da hemoglobina S (HbS).² A HbS é originada na ausência de oxigenação, apresentando caráter insolúvel e, mediante a isso, ocorre a formação de fibras polimerizadas, resultando na produção das hemácias em forma de foice, assim o nome falciforme, decorrente da polimerização da hemoglobina S.³

Essa anemia é causada pela alteração estrutural, que leva a hemácia ter meia-vida mais curta (aproximadamente 10-20 dias). A deformação das hemácias, ocorre principalmente sob condições de baixa oxigenação, com isso acontece um agrupamento das hemácias em vasos sanguíneos, bloqueando o fluxo sanguíneo neste local. Sendo que acaba desencadeando as manifestações clínicas predominantes na anemia falciforme, como: crise de dores, infecções e febre, icterícia, crise de sequestro esplênico (retenção de sangue no baço), úlceras de pernas, entre outros.⁴ Nascerem aproximadamente 300.000 a 400.000 crianças por ano com hemoglobinopatias em todo o mundo, sendo que no Brasil esta estimativa de prevalência é de 70.000-100.000 indivíduos.⁵ A incidência de AF em recém-nascidos varia substancialmente entre os estados brasileiros, refletindo a sua heterogeneidade étnica. Sendo que no ano de 2015 a incidência de anemia falciforme foi calculada em 1:650 recém-nascidos triados no estado da Bahia, 1:300 no estado do Rio de Janeiro, 1:13.500 em Santa Catarina e 1:4000 em São Paulo. Em todo o País, em 2016, 1071 recém-nascidos tiveram o diagnóstico de Doença Falciforme (DF) e com uma estimativa de 30.000 indivíduos com diagnóstico de DF.⁶

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente uma média de 1.900 crianças nasçam todos os anos no Brasil com AF. De acordo com o Ministério da Saúde (MS), a doença tem incidência entre 2% e 6% da população residente nas diferentes regiões do país, na qual a sua maioria, são indivíduos com origens afrodescendentes. No Brasil o diagnóstico passou a ser obrigatório em todos os estados da Federação, isso devido às altas taxas de prevalência. Em 2001 foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), que é um conjunto de ações preventivas que, após o nascimento, é responsável por diagnosticar precocemente indivíduos com doenças metabólicas, genéticas, enzimáticas e endócrinas.⁷⁻⁸

O diagnóstico laboratorial precoce e acompanhamento clínico diferenciado a cada caso tem influência significativa na melhor qualidade de vida, a ponto de evitar complicações graves e morte

prematura. Contudo, é de extrema importância um diagnóstico mais brando e rápido que possa trazer uma melhor expectativa de vida ao indivíduo.⁹ A confirmação da AF é dada pela detecção da HbS, sendo que a técnica de eletroforese e de hemoglobina em acetato de celulose ou agarose com um pH variando de 8 a 9 é a mais indicada para a detecção da HbS. Os exames bioquímicos demonstram hiperbilirrubinúria não conjugada; concentrações elevadas de lactato desidrogenase; e baixas concentrações de haptoglobina.¹⁰⁻¹¹

Por fim, esse artigo tem como objetivo geral analisar os aspectos clínicos da anemia falciforme e quais são os métodos de diagnóstico. Ademais, descrever os aspectos clínicos, os aspectos bioquímicos e hematológicos da anemia falciforme e analisar a epidemiologia da anemia falciforme.

METODOLOGIA

O tipo de pesquisa realizada neste trabalho, foi uma revisão de literatura qualitativa, no qual obteve consultas em dissertações e artigos científicos selecionados através de busca nas bases de dados online como Google acadêmico, U. S. National Library of Medicine (PubMed), Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde, PortalCapes. A busca bibliográfica foi realizada por meio dos seguintes descritores: Anemia falciforme. Hemoglobina S. Diagnósticos. Hemoglobina. Hemoglobinopatias. A pesquisa compreendeu o período de 2013 a 2023. Foram selecionados apenas artigos que cumpriram os critérios de inclusão, sendo: título, resumo e abordagem, e os critérios de exclusão estabelecidos, sendo artigos que não abordaram as ideias e conceitos principais a serem expostas nessa revisão. Ao total foi possível encontrar 48 artigos que poderiam ser usados, entretanto pelos critérios de inclusão e exclusão, resumiu-se a um total de 20 artigos selecionados para a pesquisa e assim concluir o objetivo.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Hemoglobina

A hemoglobina é uma proteína tetraédrica que está localizada no interior dos eritrócitos. Ela é composta por quatro cadeias de globina (parte proteica) e um grupo heme (grupo prostético) ligado a cada uma delas, que são compostas por 2 cadeias alfa e 2 cadeias não alfa (β , γ , δ). A porção heme é constituída por um anel de protoporfirina e um átomo de ferro ferroso, permitindo assim, a ligação com uma única molécula de oxigênio. A afinidade do ferro ferroso com o oxigênio é determinada pela pressão parcial do oxigênio dissolvido no sangue permitindo que a molécula de hemoglobina seja um transportador de oxigênio do pulmão para os tecidos. As formas que mais predominam no indivíduo após o nascimento normalmente são: hemoglobina A (HbA) formada por 2 cadeias alfas e duas cadeias betas; a hemoglobina A2 (HbA2) constituída por duas cadeias alfas e duas cadeias deltas e a hemoglobina fetal (HbF) composta por duas cadeias alfas e duas cadeias gamas.³

Em virtude de modificações genéticas, a estrutura da hemoglobina pode sofrer alterações, levando a diferentes condições. As hemoglobinopatias são patologias hematológicas genéticas que se dão pela formação anormal das hemoglobinas. A deleção e substituição ou a inserção de aminoácidos, são mudanças genéticas que acontecem nas cadeias polipeptídicas resultando assim na formação de variantes moleculares de hemoglobina. Contudo, essas alterações genéticas são responsáveis por

gerar disfunções referentes à forma celular e à propriedade de transporte de oxigênio.⁴

Anemia falciforme

A partir 1920, o papel da desoxigenação foi descoberto por Hahn e Gillespie e, com isso, a hipótese de que anemia poderia ser uma doença hereditária foi levantada, mas foi só em 1951 que Linus Pauling e Harvey Itano confirmaram que esse tipo de anemia era hereditário.¹¹ Assim, entende-se que é um distúrbio da gene β -globina da hemoglobina que causa o afoiçamento das hemácias e é o mais comum do mundo.¹⁰ A anemia falciforme é caracterizada pela mutação do gene que produz hemoglobina A, que passará a gerá-la com características morfológicas diferentes, a hemoglobina S, sendo considerada um agravo genético e degenerativo que não possui cura e tem um elevado índice de morbimortalidade. Decorrendo de várias manifestações clínicas que acometem os indivíduos desde o início de suas vidas.

De acordo com Araújo (2020) a anemia falciforme possui grande incidência na população brasileira, apresentada predominantemente entre os afrodescendentes. Pela constituição racial da população brasileira, grande parte dos artigos sobre hemoglobinopatias no Brasil abordam, sobretudo a hemoglobina S. Sendo considerada como um problema de saúde pública, principalmente nas regiões norte e nordeste.⁸ O indivíduo com anemia falciforme possui hemoglobina defeituosa como foi visto acima, essa mutação se dá pela troca de um aminoácido por outro.

Essa mutação acontece após a troca de uma base nitrogenada do códon Citosina, Timina e Citosina (CTC) para Citosina, Adenina e Citosina (CAC) no DNA, levando a substituição do ácido glutâmico (GLU) pela valina (VAL), pelo acontecimento da mutação, valina altera a carga cadeia de globina.⁷ O ácido glutâmico é um aminoácido carregado negativamente e a valina é neutra, com esta alteração de carga elétrica, a hemoglobina sofre uma mutação estrutural em baixas tensões de oxigênio (desoxigenação) sofrendo processo de falcização, o que causa a formação de cristais, tornando o eritrócito rígido e com formato de foice. Dentro do processo de falcização há alterações da funcionalidade da bomba de sódio e potássio e, em consequência, acaba ocorrendo o efluxo de potássio. Assim há o aumento de cálcio intracelular e da membrana e a formação de polímeros da hemoglobina com proteínas da membrana. Essas três situações, fazem com que a falcização se torne irreversível.¹²

É a doença hereditária de maior prevalência no país, cerca de 8% a população negra foi diagnosticada, sendo observada também em decorrência da alta taxa de miscigenação, em parcela cada vez mais significativa da população caucasiana brasileira. O autor Figueiredo (2016) diz que se estimam que 5% a 6% da população carregam o gene da hemoglobina S (HbS), e que a incidência fica em torno de 700 – 1000 novos casos por ano.¹³ No Brasil, entre 2014 e 2020, a média anual de novos casos de crianças diagnosticadas com DF no PNTN foi de 1.087, em uma incidência de 3,78 a cada 10 mil nascidos vivos. Estima-se que, em 2021 houve entre 60 mil e 100 mil indivíduos com DF no país.¹⁴

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas são variáveis, alternando entre indivíduos assintomáticos e sintomáticos que acabam necessitando de idas frequentes em hospitais. A maioria dos indivíduos

homozigóticos (SS), em que os genes foram herdados da mãe e do pai, apresentam o quadro clínico mais grave se comparado aos indivíduos heterozigóticos (AS) (que são assintomáticos) que têm genes herdados apenas de um dos progenitores.¹¹

Os recém-nascidos portadores da DF possuem elevadas concentrações de hemoglobinas fetal (HbF), não apresentando quadro clínico relevante. Tendo sinais mais relevantes a partir dos seis meses de vida, devido à redução significativa da concentração das hemoglobinas fetal. A HbF é encontrada em concentrações residuais no sangue humano em adultos, estando presente durante o período de vida intrauterina.¹¹ Portanto, ela constitui-se como um dos fatores modificadores da polimerização da HbS, representando uma esperança no tratamento adequado da AF. Seus níveis, inclusive, podem ser utilizados como fatores indicadores do prognóstico de tal doença, apesar de não serem os únicos medidores observados.¹⁵

Sendo que, a persistência da HbF atribui um melhor prognóstico, pois essa hemoglobina possui maior afinidade com o oxigênio, diminuindo a polimerização, assim quando elevada em pacientes portadores da doença falciforme é benéfica, pois inibe a polimerização da HbS, evitando a falcização dos eritrócitos, as crises dolorosas, a anemia hemolítica e melhorando a clínica do paciente. Os portadores de anemia falciforme têm períodos com ausência de sintomas equivalentes à fase estável da doença, que pode ser interrompida por manifestações agudas denominadas de crises de falcização classificadas em crises vasoclusivas, crises aplásticas, quadros hemolíticos e de sequestro esplênico.⁸

A síndrome mão-pé ou dactilite falcêmica é um sinal característico nos primeiros dois anos de vida, caracterizada pela inflamação aguda que acomete os dedos das mãos e dos pés, em que ocorrem edema, rubor, dor e calor. A inflamação pode ser limitada à falange ou metacarpo ou a todos os ossos da região. A dor é intensa o que pode ser semelhante às crises álgicas em adultos. As crises álgicas são uma das manifestações clínicas mais predominantes da anemia falciforme, sendo que a incidência e prevalência variam de acordo com a idade, sexo, genótipo e alterações laboratoriais dos indivíduos.³

O processo de oclusão dos vasos sanguíneos é frequentemente representado pelo aparecimento de crises dolorosas no abdome, coluna e membros do corpo como manifestações mais comuns. A ocorrência de obstrução vascular, principalmente em pequenos vasos, é um evento fisiopatológico determinante subjacente à grande maioria dos sintomas presentes no quadro clínico dos pacientes com anemia falciforme, como: dores e crises hemolíticas, úlceras de perna, síndrome torácica aguda, sequestro do baço, priapismo, necrose femoral asséptica, retinopatia, insuficiência renal crônica, auto esplenectomia e acidente vascular cerebral.¹¹

O mecanismo mais dominante é a hemólise extravascular, que vem do reconhecimento e fagocitose dos eritrócitos que sofreram falcização. Contudo, 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 vãos-occlusão, o que ocasionam fibrose e atrofia do baço.¹⁰

Crise de sequestro esplênico

A crise de sequestro esplênico pode ser definida como uma diminuição nos níveis de concentração de hemoglobina em pelo menos 2 g/dL em relação ao nível basal do paciente, com

evidências de resposta medular compensatória (reticulocitose persistente ou eritroblastose) e aumento rápido do baço. A manifestação clínica caracteriza-se por súbito mal-estar piora progressiva da palidez e dor abdominal acompanhadas de sudorese, taquicardia e taquipneia. Ao exame físico observa-se palidez intensa, esplenomegalia, polidipsia e sinais de choque hipovolêmico.⁹ É responsável pelas altas taxas de morbimortalidade na infância, devido à retenção de eritrócitos principalmente no baço. Em crianças homocigotas da HbS as crises de sequestro podem ter início já aos dois meses, com redução progressiva até em torno dos três anos de idade, uma vez que o baço sofre o que se pode chamar de autoesplenectomia, resultando em trombose, múltiplos infartos com subsequente trombose.²

Síndrome Torácica Aguda (STA)

A anemia falciforme está associada à STA em crianças, mas também é um fenômeno desencadeado em adultos, porém os dois mecanismos passam a estar presentes em todos os pacientes, após a instalação do quadro de vaso-oclusão. Seus sintomas são: dor torácica, tosse, febre, dispneia com infiltrado pulmonar, sendo sua etiologia relacionada com infecções virais, por micoplasma ou *Chlamydia pneumoniae*. Acomete 15 a 43% dos pacientes, com recorrências causadoras de fibrose pulmonar e mortalidade elevada em adultos, particularmente no pós-operatório.¹⁶ As maiores causas são infecciosas, em crianças, complexa, em adultos (virose, pneumonites, embolia gordurosa e infartos pulmonares). Pode manifestar-se agudamente ou após 2 a 3 dias de crise vaso-oclusiva intensa, assim como complicação de cirurgia e anestesia geral. Pode evoluir rapidamente para falência respiratória e morte. No exame físico é visto dor torácica, com ou sem febre, hipoxemia, leucocitose e lesões radiológicas, móveis. Tratamento: suporte respiratório, oxigênio, antibióticos e transfusão.²

DIAGNÓSTICOS PARA ANEMIA FALCIFORME

O diagnóstico das hemoglobinopatias é complexo e envolve uma análise que deve considerar, além dos dados clínicos e herança hereditária, vários fatores como idade, ocasião da coleta, tempo de estocagem da amostra e as condições de armazenamento, entre outras.¹³ O diagnóstico para anemia falciforme é, normalmente, realizado com base em dados clínicos e nos parâmetros laboratoriais, sendo eles: hemograma, teste de falcização, teste de solubilidade, dosagem de HbF, focalização isoelétrica e cromatografia líquida de alta pressão (HPLC).⁷

O hemograma é um exame importante na avaliação das alterações da AF, pois, é possível visualizar ao microscópio óptico a drepanocitose eritrocitária (Figura 3) presente no sangue total do indivíduo afetado. Neste exame é possível avaliar a série vermelha e observar as alterações de Volume Corpuscular Médio (VMC) e a Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM), que podem se apresentar em níveis baixos, mas normalmente apresentando em estado normocromica e normociticas, em razão da fagocitose eritrocitária das células falciformes. A contagem elevada de reticulócitos é uma característica comum nos processos hemolíticos, juntamente com a elevação da bilirrubina indireta. A anemia falciforme é normocromica, com exceção da talassemia ou deficiência de ferro concomitante. Além disso, o aumento da fragilidade mecânica, perda de flexibilidade e plasticidade são processos diretamente proporcionais à quantidade de HbS.¹¹ Desta forma, o hemograma pode ser utilizado tanto na triagem de um paciente com suspeita clínica, bem como no acompanhamento ao

longo da vida de um indivíduo com AF.

O teste de falcização, trata-se de colocar as hemácias para serem testadas a uma baixa concentração de oxigênio para fazer com que sejam absorvidos pelo metabissulfito de sódio. Sendo que esse composto irá reduzir a tensão de oxigênio. Realiza uma avaliação qualitativa que determina a presença ou ausência de HbS nos eritrócitos. Seu princípio se baseia na indução da falcização por meio da desoxigenação da hemoglobina por drogas redutoras num microambiente formado no espaço entre lâmina e lamínula. Vários fatores interferem na sensibilidade e reprodutibilidade do teste, entre os quais se destacam a proporção entre os volumes de sangue e da droga redutora, falha na vedação do microambiente e tempo de reação. Sendo assim, este método é pouco recomendado pois sua resolução é baixa, o que pode distorcer o resultado.⁷

O teste de solubilidade é um teste que se baseia na insolubilidade da desoxihemoglobina S, pois as hemoglobinas normais são solúveis. É realizado em solução hipertônica contendo droga redutora (ditionito de sódio). Ao qual após realizar a mistura com o sangue do paciente com a solução hipertônica redutora, pode ocorrer ou não a turvação da mistura. Sendo que a turvação indica insolubilidade da HbS, enquanto a transparência da mistura indica a ausência de HbS. Com isso é utilizado com frequência como triagem em emergências ou como teste confirmatório para HbS, entretanto não tem boa sensibilidade no diagnóstico em recém-nascidos prematuros, pois os seus eritrócitos ainda não realizaram a transição dos eritrócitos fetais para hemoglobina adulta podendo apresentar resultado falso negativo.⁷⁻¹¹

A confirmação da AF é dada pela detecção da HbS, sendo que a técnica de eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose ou agarose com um pH variando de 8 a 9 é a mais indicada para a detecção da HbS. A dosagem da concentração de HbF é fundamental em duas situações específicas: anemia falciforme e HbS/talassemia beta. Há uma relação direta entre concentração de HbF associada à HbS, e o nível de hemoglobina total (g/dL) e o hematócrito. Da mesma forma, a elevação da concentração de HbF nos diferentes haplótipos de HbS reduz a intensidade da gravidade clínica. A concentração de HbF é usualmente determinada por meio do teste bioquímico da resistência alcalina desta hemoglobina. Entretanto, há outras formas de avaliação quantitativa da HbF por metodologia imunológica e por densitometria do fracionamento obtido na eletroforese ácida de hemoglobina. A metodologia imunológica tem boa sensibilidade e reprodutibilidade, porém o seu custo é alto. A densitometria da HbF dificilmente apresenta resultado coincidente com o obtido pela determinação bioquímica da resistência alcalina, isto se explica devido à densitometria ser um método essencialmente físico, enquanto a resistência alcalina é química.¹⁷

A eletroforese alcalina em acetato de celulose, distingue as hemoglobinas A (hemoglobina de cadeia alfa normal) e hemoglobinas F (fetais), e a variante HbS. Contudo, como a HbS aparece na mesma posição (banda) do gel eletroforético que as outras hemoglobinas (HbA, HbE, HbC). Com isto, é necessário a realização da eletroforese ácida em ágar citrato ou agarose para a confirmação do resultado. Sendo que a eletroforese ácida em ágar citrato ou agarose pode confirmar a presença das hemoglobinas HbA, HbF, HbC e HbS, servindo, como diagnóstico confirmatório para doença falciforme quando apresenta HbS positivo no exame.⁸⁻¹⁰

A eletroforese de hemoglobina preconizada pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal

(PNTN) é realizada pela metodologia do High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) ou da Focalização Isoelétrica, que são métodos de maior especificidade e sensibilidade e, portanto, mais seguros quanto ao diagnóstico de certeza.¹⁸ Cabe salientar que esses dois métodos também favorecem as análises em maior quantidade de amostras em menos tempo, características essas que se aplicam a triagem em massa.

A partir dos 4 meses de idade, o diagnóstico pode ser feito por quaisquer das metodologias existentes para eletroforese de hemoglobina. Quanto mais precoce for o diagnóstico e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma linha de cuidado à saúde, maiores serão os benefícios individuais para as pessoas com anemia falciforme. Os exames são compatíveis com a doença falciforme ao detectar bandas ou picos de hemoglobinas S (SS, SC, SD ou S BetaTal). Se a HPLC tiver sido o método escolhido pelo programa de triagem neonatal da doença falciforme, os casos alterados nesse exame devem ser confirmados por focalização isoelétrica e serem igualmente reportados para no diagnóstico.⁸

Em uma pesquisa realizada por Silva (2017), 334 crianças foram submetidas ao teste focalização isoelétrica, sendo de 3 a 30 dias de vida. Com isso, 76 (22,8%) estavam na faixa de 3 a 5 dias de vida, 256 (76,6%) realizaram a triagem entre o sexto e o trigésimo dia de vida e somente 2 (0,6%). Ao final duas, uma com 4 dias de vida e outra com 10 dias, das crianças apresentaram o resultado positivo para anemia falciforme.⁷

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é um teste específico e sensível para o diagnóstico da AF que funciona em conjunto com um teste especial que visa analisar genótipos de interesse por meio de marcadores. A PCR distingue-se por um método qualitativo que é adequado para indicar a capacidade do marcador *Restriction Fragment Length Polymorfism* – RFLP, que é uma análise que visa a identificação de mutações pontuais e polimorfismos genéticos. Com isso, é possível que as enzimas de restrição sejam utilizadas para alvejar sítios específicos de DNA.⁵⁻¹¹

Contudo, a eletroforese de hemoglobina preconizada pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) é o mais adequado método de diagnóstico. Sendo o mais precoce possível e de maior especificidade e sensibilidade pois é realizado com horas após o nascimento do bebê, antes mesmo de sair da maternidade, ao qual dá a oportunidade da realização de um bom tratamento.⁸

Tratamento

O tratamento da anemia falciforme consiste, principalmente, em medidas preventivas como: a educação dos pacientes e cuidadores, aconselhamento nutricional, imunização e profilaxia com penicilina na prevenção de infecção por pneumococos. Essas medidas são dadas para a redução de morbimortalidade e melhora na qualidade de vida dos pacientes. A criança com AF, tem que receber todas as vacinas recomendadas no calendário de vacinação. As vacinas anti- *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite B fazem parte do esquema vacinal habitual no primeiro ano de vida, devendo ser verificado através da consulta à carteira de vacinação se a criança recebeu o esquema completo.¹⁵

Os pacientes com anemia falciforme são susceptíveis às infecções, visto que a função esplênica é perdida devido ao progressivo infarto no baço. Graças ao diagnóstico precoce realizado através da Triagem Neonatal, é possível introduzir precocemente a profilaxia com a penicilina e essa é

a mais importante intervenção no manejo da criança com doença falciforme para prevenção da infecção pneumocócica.¹²

O tratamento da AF é baseado também em medicamento a base de opioides contra a dor e anti-inflamatórios. O uso de hidroxiuréia, sendo que o seu mecanismo de ação ocorre através da inibição da proliferação de células do sangue. Ou seja, ela faz com que haja uma diminuição da produção dos três tipos de células sanguíneas (as plaquetas e os glóbulos vermelhos e brancos). Utilizada com o intuito de evitar as crises dolorosas e as complicações como Acidente Vascular Cerebral (AVC), priapismo, entre outras patologias. Outros medicamentos usados no tratamento da AF: ácido fólico (age na formação das células do sangue), analgésicos e anti-inflamatórios, disponíveis no componente básico de assistência farmacêutica.¹⁰⁻¹¹

Quelantes de ferro podem ser indicados para tratamento da sobrecarga de ferro, e devem seguir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro, do MS.¹⁵ Apesar do tratamento da AF ser basicamente de natureza preventiva, o transplante de células tronco hematopoiéticas e o uso de hidroxiuréia são as alternativas mais estudadas atualmente. Estas, associadas a outras formas de métodos profiláticos, ajudam a conduzir o indivíduo portador de anemia falciforme ao controle dos sintomas e melhora da expectativa de vida.⁴

A transfusão sanguínea na DF tem por objetivo aumentar a capacidade de transporte de oxigênio e diminuir a proporção de HbS em relação à HbA para prevenir ou reverter as complicações da vaso-oclusão. As hemácias podem ser administradas como transfusão simples (infusão de hemácias do doador sem retirar do receptor) ou transfusão com troca (remoção do sangue do receptor antes ou durante a infusão de hemácias do doador). Há três benefícios da transfusão com troca, relacionados principalmente à remoção de hemácias falciformes do destinatário, que incluem: (1) aumentar o percentual de hemoglobina normal (HbA) remanescente após a transfusão; (2) permitir a transfusão de um maior volume de sangue do doador, sem aumentar o hematócrito para os níveis que elevam excessivamente a viscosidade sanguínea; e (3) reduzir o volume transfundido líquido, o que reduz a sobrecarga de ferro.¹⁰⁻¹⁵

Casos clínicos

O autor Filho (2019), relata um caso clínico ao qual há um paciente masculino de 3 anos e branco, em atendimento médico no serviço de emergência pediátrica, com o diagnóstico de AF desde os 6 meses de vida, ao qual começou a apresentar tosse seca e rinorreia hialina dois dias antes da consulta ao médico. Evoluindo com febre (T 38,6°C), sem sudorese noturna ou calafrios, associada à dor de forte intensidade em membros inferiores. O acompanhante relata que as queixas eram principalmente na região entre joelhos e tornozelos, paciente sem edema ou sinais flogísticos na região, contudo, uma mudança no padrão da tosse, tornando produtiva com secreção esverdeada. Nega-se ter falta de ar, dor torácica ou abdominal. O paciente tem o uso frequente de ácido fólico, hidroxiuréia e penicilina V em casa.¹⁹

O exame físico foi realizando, mostrando que estado geral era regular, fácies de dor, febril ao toque, hipocorado (2+/4+), desidratado, paciente irritado e choroso durante o exame, incursões respiratórias por minuto de 44, frequência cardíaca de 115 bpm, saturação de oxigênio de 95%,

Murmúrios vesiculares universalmente presentes, mas rudes; com presença crepitações e roncos em hemitórax direito. A visão do abdome mostrou plano, sem presença de lesões cutâneas ou abaulamentos e ruídos hidroaéreos presentes, já a palpação do abdome, mostrou tensão, sem dor, massas ou visceromegalias palpáveis. Foi pedido então pelo médico exame hemograma completo

No hemograma completo foi possível analisar anisocitose acentuada, (variação do tamanho das hemácias) anisocromia (diferença de coloração entre as hemácias); presença de drepanócitos e hemácias em alvo e 36 eritroblastos ortocromáticos em um cálculo de 100. O hemograma mostrou anemia (hemoglobinas 7,5) e plaquetas normais. Nos exames complementares como no Proteína C Reativa (PCR) apresentou 14,65 mg/dL mostrando uma infecção. Exames para avaliação da função renal e hepática (ureia, creatinina e alanina aminotransferase (ALT)) apresentaram-se normais, o raio-x do tórax indica presença de consolidação em terço médio no pulmão direito, ao final do exame, foi possível o diagnóstico de Síndrome Torácica Aguda.¹⁹

O tratamento indicado para o paciente deve conter a antibioticoterapia que cubra os principais germes associados a STA, sendo um dos esquemas mais indicados a associação de uma cefalosporina de 3ª geração com um macrolídeo. Além disso, deve ser feita uma analgesia com opioides e medicamentos adjuvantes, como paracetamol, dipirona ou AINE (ressaltando-se que o nível de evidência com relação aos AINEs é moderado), buscando cessar as dores do paciente, bem como manter uma hidratação adequada, uma vez que é um dos fatores desencadeantes de crises álgicas e o paciente me questão se encontrava desidratado.¹⁹

O caso clínico descrito por Camelo (2018) apresenta paciente nascida em abril de 2012, 5 anos de idade, sexo feminino, negra, ao qual foi diagnosticada no teste de pezinho, por HPLC. Em entrevista com a acompanhante, as principais queixas foram: dores de cabeça e febre. As internações são em média de sete vezes por ano, ao qual a criança já recebeu sangue três vezes desde o nascimento. A terapia farmacológica é realizada com ácido fólico, complexo B e vitamina C. Quando há o processo infeccioso é administrado o antimicrobiano, amoxicilina.²⁰

Neste caso clínico, o histórico hospitalar da paciente apresentou várias visitas ao hospital, como em março que a ficha médica relatava um encaminhamento para transfusão sanguínea. Em abril a criança deu entrada no hospital com a queixa de um edema no pescoço e o histórico clínico apresentou febre, dor abdominal e no exame físico estava hipocorada, hidratada, abdômen semigloboso, doloroso em epigástrico, esplenomegalia, linfonomegalia cervical à esquerda, oroscopia e hiperemia. Foi solicitado pelo médico um hemograma, entretanto não estava em anexo ao prontuário. No mês de maio houve o relato da mãe que a criança fez a cirurgia de esplenectomia total em um hospital da rede privada de Ji-Paraná e segundo ficha cadastral da unidade houve uma requisição de concentrado de hemácias justificada pela cirurgia.²⁰

Na DF pode ocorrer o mecanismo do sequestro esplênico que é o aumento da funcionalidade do baço tentando eliminar células falcizadas, aumento da hemólise e a retirada de grande quantidade de sangue da circulação, e como consequência o comprometimento do baço.⁶ Entre as visitas aos hospitais, foi possível analisar alguns hemogramas realizados

Os achados hematológicos obtidos através das análises dos hemogramas anexados aos prontuários médicos dos referentes meses. Nestes achados hematológicos, foram observadas

alterações morfológicas eritrocitárias, como: poiquilocitose, hemácias em alvo, eritrócitos policromáticos, esferócitos e drepanocitose em grau variável. Todos os hemogramas apresentavam anisocitose, eritropenia e hipocromia, além de discreta leucocitose. Os aspectos clínicos mais recorrentes foram as crises de dores e febre, e a principal sequela foi a esplenectomia que ocorreu devido ao sequestro esplênico. A foi administrado o antiemético Dramin B6 e hidratação com solução fisiológica intravenosa. Após o tratamento a paciente recebeu alta com orientações.¹⁷⁻²⁰

Há vários sintomas e resultados diferentes de cada caso clínico, mesmo que ambos os indivíduos possuem a anemia falciforme, acabam tendo diferentes sintomas e até mesmo diagnósticos diferentes envolvendo outras enfermidades. Podendo ser visto um comparativo dos hemogramas completos de cada caso clínico no quadro 1, logo abaixo:

Quadro 1 – Comparativos dos casos clínicos

Comparativo do hemograma de cada caso clínico								
	Hemácias	hemoglobina	Hematócrito	VCM	HCM	CHCM	RDW	Plaquetas
CASO CLÍNICO 1	2,62 10 ⁶ mm ³	7,5 g/L	21,4%	81,7 fL	28,7 pg	35,1 g/dL	30,6 %	Plaquetas normais
CASO CLÍNICO 2	2,79 10 ⁶ mm ³	8,8 g/L	26,4%	94,5%	x	x	22%	Plaquetas baixas

Fonte: Próprio autor

É possível observar no quadro 1 que há uma grande diminuição no RDW entre o caso clínico 1 e o 2, mostrando que o primeiro tem a presença de eritrócitos em anisocitose, ou seja, uma grande diferença existe entre as formas dos eritrócitos. Dando início a uma pesquisa mais exploratória, juntamente com os exames adjacentes visto acima, e o exame físico, foi possível analisar que o problema estaria no baço. Sendo que, quando as hemácias ficam velhas, elas passam pelo baço, ficam presas nele, ele as destrói, retendo os produtos necessários para a produção de novas células e devolvendo-os à corrente sanguínea para que a medula possa produzir novas hemácias, contudo essa produção não estaria ocorrendo de forma adequado. Já no caso clínico 2 é visto uma diminuição das plaquetas, diferente do caso 1.

CONCLUSÕES

A anemia falciforme é uma condição com alta prevalência no Brasil, e devido às suas manifestações variando de leves a complicadas, é necessário que seja dada uma atenção especial, desde o diagnóstico até o tratamento da doença em si. Há diversas técnicas para o diagnóstico como foi visto neste artigo, sendo que na maioria das vezes o teste do pezinho é o que mais diagnostica, sendo um ótimo meio para maior atenção. É possível concluir neste artigo, que as alterações fisiopatológicas das hemoglobinopatias, tendo em vista a anemia falciforme, podem por vezes intervir seriamente no cotidiano de indivíduos portadores, compreendendo que a identificação precoce é essencial, trazendo uma melhora na qualidade de vida dos pacientes a partir da atenção adequada a cada caso. Contudo, é notável a necessidade de maior frequência de atendimento médico especializado.

REFERÊNCIAS

1. Gonçalves, A. P. (Outubro de 2022). **Diagnóstico e os Tratamentos Disponíveis das Hemoglobinopatias** . *Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis* , pp. 14-19.
2. Damasceno, R. F. (2021). **Anemia Falciforme: diagnóstico e tratamento em crianças**. Vol. 5; ed.1, pp. 20-21.
3. Machado, L. S. B. Gonçalves, M. J. P. (2021). **Maria Júlia Pessanha Gonçalves. Aspectos Bioquímicos E Hematológicos Da Anemia Falciforme**; Revista Científica da FMC. - Out de 2021. - Vol. 16, pág 22 a 28.
4. Lima. E. G. (2022). **Aspectos Laboratoriais E Sociais De Paciente Portador De Anemia Falciforme**; Revista Recifaqul. - 2022. - Ed. 12; Vol. 2, pág 22 a 27.
5. Roselfild, L. G. (2016). **Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014–2015**. *Rev. Original Article*, 14-18. doi:DOI: 10.1590/1980-549720190007.supl.2
6. Miranda, A. Seuanes, F. Copeto, S. (2023). **Variantes da hemoglobina com mobilidade eletroforética semelhante à da hemoglobina S**. Hemoglobin variants with electrophoretic behavior similar to hemoglobin S, Vol. 23; ed. 5; pp. 5-8.
7. Silva N. C. H. (2017). **Principais Técnicas Para O Diagnóstico Da Anemia Falciforme: Uma Revisão De Literatura**; Rev. Ciências Biológicas e de Saúde Unit. - 2017. - Vol. 3, pág 20 a 31.
8. Araújo, F. C. (2020). **Diagnóstico precoce da anemia falciforme: uma revisão da literatura**. Rev. Research, Society and Development, Vol. 9, ed. 4. pág 45 a 53.
9. Xavier, G. (2021). **Importância Do Diagnóstico Laboratorial Precoce De Hemoglobinopatias**. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, Vol. 43, Supplement 1,. doi:<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.869>
10. Machado, A. (2018) **Anemia Falciforme: Aspectos Clínicos E Epidemiológicos** [Artigo]. - [s.l.] : Ciência e Diversidade , 2018. - XXIII Seminario Interinstitucional De Ensino. - Ed. 3 : Vol. 7, pág 46 a 54.
11. Machado, A. (2018) **Anemia Falciforme: Aspectos Clínicos E Epidemiológicos** [Artigo]. - [s.l.] : Ciência e Diversidade , 2018. - XXIII Seminario Interinstitucional De Ensino. - Ed. 3 : Vol. 7, pág 46 a 54.
12. Rangel, A. C. D. (2019). **Epidemiologia E Fisiopatologia Da Anemia Falciforme E Traço Falcêmico** [Artigo]. - [s.l.] : Rev. Saúde e desenvolvimento , 2019. - ed 2. - Vol. 5. pág 34 a 39.
13. Figueiredo, A. K. B. (2016) **Anemia Falciforme: Abordagem Diagnóstica Laboratorial** [Artigo]. - [s.l.] : Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança, 2016. - Ed. 12. - Vol. 5, pág 34 a 42.
14. Saúde, M. (2022) **Governo Federal reforça necessidade do diagnóstico precoce da Doença Falciforme** [Online] // gov.br. - Órgãos do governo, 22 de 03 de 2022. - 04 de 05 de 2023. - Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/junho/governo-federal-reforca-necessidade-do-diagnostico-precoce-da-doenca-falciforme#:~:text=No%20Brasil%2C%20entre%202014%20e,com%20Doen%C3%A7a%20Falciforme%20no%20Pa%C3%ADs>. Data de acesso: 25/04/2023
15. Faria, C. D. (2020) **Importância Da Hemoglobina Fetal Para O Tratamento Da Anemia Falciforme** [Artigo]. - [s.l.] : XIX SEPA - Seminário Estudantil de Produção Acadêmica, UNIFACS. pág 12 a 23.

16. Cunha, C. (2020). **Anemia falciforme como agravo nos casos de COVID-19.** Vol. 42, pág. 159-168. Doi: 10.1016/j.htct.2020.10.870
17. Naoum, P. C. (2016). **Diagnóstico laboratorial das doenças das células falciformes.** HEMO Saúde, pág.18-45.
18. 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. 80p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf
19. Filho, F. E. (17 de Jul. de 2019). **Um Caso Clínico de Anemia Falciforme.** Acesso em 03 de outubro de 2023, disponível em SANAR: <https://www.sanarmed.com/caso-clinico-anemia-falciforme>
20. Camelo, A. A. (2018). **Doença Falciforme Na Infância: Um Relato De Caso.** (A. d. Ji-Paraná, Ed.) Falciform Disease In Children: A Case Report, Vol. 24(9), pág. 4-9.

NORMAS DA REVISTA SAÚDE UNG

<file:///C:/Users/Usuario/Desktop/TRABALHOS%202023/TCC%20CAMILA/normas%20revista%20UNG%20SAUDE.pdf>

