

# REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DOS ASPECTOS GENÉTICOS DA ANEMIA FALCIFORME

ODA, Victória S. A.; CARMO, Alípio de Oliveira  
vicky\_oda@hotmail.com  
Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

**Resumo:** Anemia falciforme ou Doença falciforme (DF) é uma doença genética comum no Brasil e no mundo, que ocorre com mais frequências em indivíduos com afro descendente e foi descrita primeira vez em 1910 por Herrick, como eritrócito “peculiarmente alongados e em forma de foice”, no sangue de um indivíduo anêmico de origem africana, e no Brasil em 1933 por Castro. Dependendo do tipo de alteração presente na hemoglobina, pode-se classificar essa hemoglobinopatia em formas clínicas distintas. Existem diversos métodos utilizados para a pesquisa diagnóstica de alguma hemoglobinopatia. O objetivo deste trabalho é demonstrar os aspectos genéticos da Anemia falciforme e os possíveis diagnósticos dela.

**Palavras-chaves:** Anemia falciforme. Doença falciforme. Síndrome falciforme. Teste do pezinho

**Abstract:** Sickle Cell Anemia or Sickle Cell Disease (SCD) is a common genetic disease in Brazil and worldwide, which occurs most often in individuals with African descent and was first described in 1910 by Herrick as “peculiarly elongated and sickle-shaped erythrocyte”, in the blood of an anemic individual of African origin, and in Brazil in 1933 by Castro. Depending on the type of alteration present in hemoglobin, this hemoglobinopathy can be classified into distinct clinical forms. There are several methods used for diagnostic research of some hemoglobinopathy. The aim of this paper is to demonstrate the genetic aspects of sickle cell anemia and its possible diagnoses.

**Keywords:** Sickle cell anemia. Sickle cell disease. Sickle cell syndrome. Foot test

## 1. INTRODUÇÃO

Em cada hemácia há uma hemoglobina, composta por quatro cadeias globinas, ou seja, dois pares, um par de cadeia  $\alpha$ -símiles e o outro par de cadeia  $\beta$ -símiles. Em adultos, estas cadeias são chamadas de cadeia  $\alpha$  e cadeia  $\beta$ . E cada cadeia de globina possuem estruturas similares, onde cada cadeia possui uma sequência de 141 aminoácidos (cadeia  $\alpha$ ) e 146 aminoácidos (cadeia  $\beta$ ). A ordem de cada aminoácido é determinada pelo código genético (ZAGO, 2013).

De acordo com Zago (2013), cada indivíduo adulto normal possui um par de genes  $\beta$ . Caso aconteça uma alteração em um dos pares, isso poderá afetar metade da hemoglobina deste indivíduo e são chamados de heterozigotos. Normalmente quem apresenta este tipo de alterações são os portadores de HbS ou HbC, também conhecidas como hemoglobinas mutantes. Mas se caso acontecer uma alteração nos dois genes  $\beta$  isso será chamado de homozigose para o defeito do gene  $\beta$ , que resulta na ausência de HbA. Por outro lado, cada indivíduo adulto normal apresenta dois pares de genes  $\alpha$ , onde um par é o gene  $\alpha$ -1 e o outro é o gene  $\alpha$ -2. Se acontecer uma alteração em um dos pares deste gene, apenas 15 a 25% da hemoglobina será afetada ou pode acontecer de ter uma homozigose para um defeito de gene  $\alpha$ . Neste caso, ainda restará um par de genes  $\alpha$  normal, o que garantirá com que o indivíduo produza uma certa quantidade aceitável de HbA.

Muitas das mutações que afetam os genes de globinas são muito comuns e variadas. Algumas são alterações genéticas mais comuns, mas apenas uma pequena porcentagem delas é suficientemente grave, o que resulta em uma doença, como por exemplo a anemia falciforme (ZAGO, 2013).

De acordo com o que foi descrito por Zago (2013) as manifestações clínicas da anemia ocorrem devido a redução da capacidade de transportar oxigênio no sangue e consequentemente a baixa oxigenação dos tecidos. Vários mecanismos fisiológicos atuam no sentido de compensar esta redução de oxigênio no sangue, o que minimiza a hipóxia. Os sinais e sintomas das anemias se refletem na hipóxia não corrigida nos tecidos, bem como na participação dos mecanismos compensatórios.

O objetivo deste estudo é demonstrar as alterações genéticas que causa a anemia falciforme e seus tipos.

## 2. ANEMIA FALCIFORME

Anemia falciforme ou Doença falciforme (DF) é uma doença genética comum no Brasil e no mundo, que ocorre com mais frequências em indivíduos com descendência africanas (GOMES et.al., 2018).

Esta doença foi descrita pela primeira vez em 1910 por Herrick, como eritrócito “peculiarmente alongados e em forma de foice”, no sangue de um indivíduo anêmico de origem africana, e no Brasil em 1933 por Castro. No entanto, não é uma doença exclusivamente só de indivíduos de origem africana. Pois ela é na verdade uma mutação no cromossomo 11, que resulta na substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição  $\beta 6$  da extremidade N-terminal na cadeia  $\beta$  da globina, o que leva à produção da hemoglobina S (HbS), presente em todos os eritrócitos (DI NUZZO e FONSECA, 2004; ZAGO, 2013).

Em condições de hipóxia, a HbS sofre uma polimerização no interior das hemácias, o que resulta nas alterações estruturais da célula, isso fará com que elas adquiram um formato de foice (falcização) bem característico destas células (DE FREITAS et.al.,2018).

Estas hemácias falcizadas provocam a vaso-oclusão, ou seja, um agrupamento de células no vaso sanguíneo, o que provocará um bloqueio no fluxo sanguíneo do local e desencadeará um processo inflamatório, consequentemente uma lesão tecidual. Justamente por causa desta alteração das hemácias, os pacientes costumam apresentar diversas complicações que se iniciam na infância, e por vezes a crise de dor é tão intensa a ponto de levar à hospitalização do paciente, fato que ocorre na maioria dos casos. Devido a esta alteração estrutural da hemácia, a meia-vida é mais curta (aproximadamente 10-20 dias), provocando assim uma hemólise crônica e consequentemente uma anemia (DE FREITAS et.al. ,2018; BARROS, ASSUNÇÃO, SANTOS ,2017).

Há diversas formas da Doença falciforme, pois dependendo do tipo de alteração presente na hemoglobina, pode-se classificar essa hemoglobinopatia em formas clínicas distintas, como por exemplo: a anemia falciforme na forma homozigótica, que é a mais grave (HbSS); a hemoglobinopatia SC–HbS, que está associada a hemoglobina variante (HbC) e a S $\beta$ -talassemia (S $\beta$ -tal), que apresenta os subtipos HbS $\beta^0$ -tal ou HbS $\beta^+$ -tal (BARROS, ASSUNÇÃO, SANTOS ,2017; FÉLIX, SOUZA, RIBEIRO, 2010).

De acordo com De Freitas et.al. (2018) nas síndromes falciformes, os eritrócitos apresentam concentração de HbS superior a 50% e dentre elas está a anemia falciforme, definida pela homozigose (HbSS), em função de sua maior prevalência e gravidade clínica. No entanto o indivíduo heterozigoto é portador do traço falcêmico e por causa disto não apresenta alterações eritrocitárias e nem manifestações clínicas significativas. E os portadores desta são assintomáticos nos primeiros seis meses de vida, devido à presença de hemoglobina fetal (HbF). Após este período, a síntese das cadeias gama, formadoras da HbF, é substituída

pela das cadeias beta e isso fará com que haja a produção de globinas. Com isso, a HbS passa a ser produzida em maior quantidade, e o indivíduo perde a propriedade protetora da HbF.

Efeitos ambientais podem também ter um papel fundamental na expressão fenotípica da anemia falciforme. Temperaturas baixas podem induzir à dactilite e às crises de dor. A desnutrição, comumente encontrada nesses indivíduos, pode interferir na expressão da doença (DE FREITAS et.al, 2018).

### **3. DIFERENÇA ENTRE SÍNDROME FALCIFORME E DOENÇA FALCIFORME**

O termo “síndrome falciforme” serve para identificar as condições em que os eritrócitos sofrem a falcização, após a sofrerem hipóxia. Já o termo “doença falciforme” é reservado à situações em que a falcização das hemácias levam a manifestações clínicas, isso inclui a anemia falciforme, que representa o estado homocigoto para a hemoglobina S (SS), e as interações hemoglobina S- $\beta$  talassemia (S/ $\beta$  tal), hemoglobinopatia SC (SC), hemoglobinopatia SD (SD) e hemoglobina S-persistência hereditária de hemoglobina fetal (S/PHHF). É importante observar que, nessa definição, o estado heterocigótico para hemoglobina S (“traço falciforme”) é classificado como síndrome falciforme, mas não como doença falciforme (ZAGO, 2013).

### **4. GENÉTICA POPULACIONAL DAS SINDROMES FALCIFORME**

A distribuição geográfica do gene mutado da hemoglobina S (HbS) na África se dá pela presença do protozoário *Plasmodium falciparum* (responsável pela malária), pois quando os indivíduos heterocigotos para HbS são infectados pelo *Plasmodium falciparum*, eles apresentam uma vantagem em relação aos indivíduos considerados normais. Esta vantagem está relacionada ao formato de “foice” das hemácias destes indivíduos heterocigotos para HbS. Por causa deste formato o parasita não consegue se desenvolva no interior da hemácia, o que cria uma resistência. Como consequência disto houve um aumento na frequência do gene heterocigoto HbS nas áreas onde a malária é endêmica. Muito deste aumento se deu através do tráfico de escravos, pois foi assim que está mutação genética se disseminou pelo mundo, sendo mais prevalente na população afrodescendente (BARROS, ASSUNÇÃO, SANTOS, 2017; ZAGO, 2013)

### **5. EPIDEMIOLOGIA**

Segundo Zago (2013), a anemia falciforme prevalece na raça negra, e sua maior incidência é na África, embora seja também encontrada em países mediterrâneos, principalmente Grécia, Itália e Israel, assim como na Arábia Saudita, Índia e nos negros americanos. Nos Estados Unidos, a forma heterocigota afeta aproximadamente 8% da população negra, e o número de recém-nascidos portadores da forma grave (homocigótica) nesta população está estimado em 1/625. No Brasil, as frequências são variáveis de 5 a 10% de heterocigotos nos descendentes de africanos.

Conforme foi descrito por Barros et.al. (2017) em algumas partes da África, até 45% da população tem o “traço falciforme”, ou seja, não tem a anemia falciforme, mas é portador do gene. Mais de 300.000 crianças nascem anualmente com anemia falciforme, e estima-se que 75% dos nascimentos ocorram na África subsaariana e mais de 50% morrem ainda jovens de infecção ou anemia, sem ao menos chegar ao diagnóstico.

A anemia falciforme é uma doença hereditária de maior prevalência no Brasil, podendo afetar cerca de 0,1% a 0,3% da população negra. É mais frequente no Norte e Nordeste, pois há mais negros, além de outras raças. Também podemos ver uma taxa significativa na

população caucasiana brasileira, por causa da alta taxa de miscigenação e cada vez mais vem aumentando (BRASIL, 2002; CANÇADO e JESUS, 2007; DE FREITAS, 2018).

Cerca de 2% da população da região Sudeste do Brasil é portador de pelo menos um gene mutado para HbS (heterozigose), enquanto na população negra desta mesma região a taxa é de 6-10%. No Brasil, estima-se que exista 20.000 a 30.000 pessoas com a doença e que 1 a cada 100 nascidos vivos tenha anemia falciforme. Considerando a elevada prevalência e a gravidade das complicações advindas da anemia falciforme, é considerada um problema de saúde pública (BRASIL, 2002; CANÇADO e JESUS, 2007).

No século passado, a maioria dos indivíduos com anemia falciforme morria antes da idade reprodutiva e mesmo atualmente a doença é ainda incurável (existem serviços que obtém a cura através do transplante de medula óssea, porém o procedimento é feito preferencialmente na infância e possui alta taxa de mortalidade e riscos ao paciente). A sobrevida destes pacientes tem aumentado significativamente nos países desenvolvidos nos últimos anos devido a triagem, vacinação, uso profilático de penicilina, assistência e tratamento precoce (BARROS, ASSUNÇÃO, SANTOS, 2017).

## **6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

O diagnóstico das hemoglobinopatias é complexo e envolve uma análise que envolvem: os dados clínicos, herança genética e outros fatores como: a idade, a ocasião da coleta, o tempo de estocagem e as condições de armazenamento da amostra (desnaturação da hemoglobina) e entre outras. E o diagnóstico laboratorial da doença falciforme baseia-se na detecção da hemoglobina S, que deve seguir as normas estabelecidas no PNTN7 (DE FREITAS et.al., 2018).

Segundo os relatos de Zago (2013) o diagnóstico das síndromes falciformes vai depender da identificação da hemoglobina S (HbS) através da eletroforese de hemoglobinas. Além desta técnica, existem outras técnicas que também podem ser feitas para detecção da HbS que são: a Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) ou Eletroforese com Focalização Isoelétrica (FIE). Já as alterações moleculares podem ser facilmente identificadas pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), seguida de um sequenciamento de DNA ou digestão com uma enzima de restrição apropriada. Este último método é utilizado no diagnóstico pré-natal das doenças falciformes ou em alguns casos de difícil diagnóstico pela eletroforese de hemoglobina.

Conforme descrito por De Freitas et.al (2018) há também outros métodos utilizados para a pesquisa de alguma hemoglobinopatia, dentre elas se destacam: a Resistência Osmótica em solução de Cloreto de Sódio a 0,36%, Eletroforese em pH alcalino em acetato de celulose, Análise da morfologia eritrocitária. Os testes de falcização (pesquisa de drepanócitos) e de solubilidade são inadequados para o recém-nascido por levarem a resultados falso-negativos, devido aos altos níveis de hemoglobina fetal (HbF) e aos baixos níveis da hemoglobina S presentes nesta ocasião. Esses testes, se feitos em um recém-nascidos, deveram ser repetidos após um ano após o nascimento. Em virtude dos níveis de HbF, que só começam a declinarem por volta do 6º mês de vida e, a partir desse período, é iniciada a produção de hemoglobinas normais do adulto (HbA).

Em 2001, através da portaria no 822/01, o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), também conhecida como “Teste do Pezinho”, HbS foi incluída neste programa de triagem, pois não apresentam características clínicas precoces, são fáceis de serem detectadas no laboratório e são economicamente viáveis, além de permitir testes de alta sensibilidade e especificidade. Apresentam sinais e sintomas que podem ser controlados ou reduzido conforme são tratados e por causa disso necessitam de um programa de acompanhamento após o diagnóstico. E tem como

objetivo diagnosticar precocemente as doenças falciformes, que habitualmente não apresentam sintomas no período neonatal e assim intervir no seu curso natural (MENDONÇA et.al., 2009).

## 7. DISCUSSÃO

De acordo com os dados coletados sobre a anemia falciforme ou Doença falciforme (DF), ela é considerada como uma doença genética e também é comum no Brasil e no mundo, ocorre com mais frequências em indivíduos com descendência africanas (GOMES et.al., 2018). E por causa disto o número de indivíduos portadores da doença vem aumentando e isso faz com que algumas destas pessoas se tornem portadoras da doença ou que apresente alterações genética, consequentemente tenha a doença.

No entanto, apesar de sabermos o mecanismo de ação dela e de existir várias maneiras de se identificar a doença e partir logo para um diagnóstico, ainda não existe um tratamento que impeça totalmente o desenvolvimento da doença ou o grau que será manifestado. Talvez um dia descubram uma maneira que bloqueiam esta mutação genética, o que impediria com que a pessoa desenvolvesse a doença, porém até atualmente este tipo de pesquisa ainda não foi divulgada. O que se tem é a atividade farmacológica do Hidroxiuréia em pacientes com anemia falciforme (SILVA et.al., 2018), mostrou ser um bom tratamento, apesar de apresentar efeitos colaterais.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia falciforme é causada pelo gene mutado da hemoglobina S (HbS) que provoca a falcização das hemácias e levam a manifestações clínicas, por isso ela é considerada como uma doença genética grave. Os sintomas não aparecem ainda no período neonatal, somente mais tarde os principais sintomas aparecem. Se estes sintomas não forem tratados imediatamente pode levar o paciente ao óbito logo que nasce, por este motivo a identificação do HbS foi inserida no “Teste do Pezinho”.

O “Teste do Pezinho” serve como uma prevenção para dos futuros sintomas da doença, porém a doença ainda não possui uma cura definitiva, o que se tem é medicamentos e tratamentos para tratar os sintomas mais graves dela. Talvez haja estudos genéticos que envolvam o bloqueio deste gene mutado, mas por enquanto ainda não houve divulgação.

## REFERÊNCIAS

BARROS, Shenyra Alves de Freitas; ASSUNÇÃO, B. R.; SANTOS, C. C. D. Anemia falciforme: uma revisão acerca da doença, novos métodos diagnósticos e tratamento. **REAS**, v. 21, n. 9, p. 856-63, 2017.

CANÇADO, Rodolfo D.; JESUS, Joice A. A doença falciforme no Brasil. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 29, n. 3, p. 204-206, 2007.

FREITAS, Felix de; et al. Qualidade de vida em adultos com doença falciforme: revisão integrativa da literatura. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 1, 2018.

DI NUZZO, Dayana VP; FONSECA, Silvana F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 5, p. 347-54, 2004.

FÉLIX, Andreza Aparecida; SOUZA, Helio M.; RIBEIRO, Sonia Beatriz F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Ver. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 3, p. 203-8, 2010.

GOMES, Camila Melgareco et al. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: ANEMIA FALCIFORME E SUAS CONSEQUÊNCIAS PARA SAÚDE. **Revista da Mostra de Iniciação Científica**, v. 1, n. 1, 2018.

MENDONÇA, Ana C. et al. Muito além do teste do pezinho. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 31, n. 2, p. 88-93, 2009.

SILVA, Ramon Freitas et al. Atividade Farmacológica Hidroxiuréia em Pacientes com Anemia Falciforme/Hydroxyurea Pharmacological Activity in Patients with Falciform Anemia. **Saúde em Foco**, p. 104-117, 2018.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R.; SPECTOR, N.; COVAS, D. T.; REGO, E. M. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.