

## ***ANEMIA FALCIFORME***

### **Introdução**

Acredita-se que a Anemia Falciforme surgiu nos países do centro-oeste africano, da Índia e do leste da Ásia, há cerca de 50 a 100 mil anos, entre os períodos paleolítico e mesolítico, e, ainda permanece desconhecido o fato que motivou a mutação do gene da hemoglobina normal (HbA) para o gene da hemoglobina S (HbS).

A **Anemia Falciforme** corresponde a uma **hemoglobinopatia** (grupo de transtornos hereditários, caracterizados por alterações estruturais dentro da molécula de hemoglobina) onde ocorrem manifestações clínicas devido a presença da hemoglobina anormal S, provocando um conjunto de anemias hemolíticas hereditárias. Portanto, a **Anemia Falciforme** ou **drepanocitose** consiste na anomalia hereditária em que os eritrócitos se apresentam sob a forma de foice (eritrócitos falciformes), podendo ser considerada como um tipo de anemia hemolítica.

As **anemias hemolíticas** são anemias que resultam do aumento da taxa de destruição (acelerada) das hemácias envolvendo, principalmente, a sobrevida tão curta das hemácias, apesar de uma resposta eritropoética vigorosa. Portanto, para se classificar como anemia hemolítica é importante lembrar que não existe a incapacidade da medula óssea da produção de hemácias (como ocorre na anemia ferropriva, megaloblásticas, e, aplásica).

A palavra **anemia** é derivada do grego an significando “sem”, e, haima o que significa “sangue”, enquanto falciforme é derivada do latim falx, falcis o que significa “foice”, e, formae significando “forma”. Apresenta o genótipo SS para a hemoglobina adulta (Hb), com 85 a 95% de Hb S, consistindo na anormalidade estrutural da cadeia de globina Bs em que ocorre a substituição de aminoácido ou relocação na posição 6 da cadeia de polipeptídeo, onde existe a valina, em vez do ácido glutâmico (SS), enquanto na anormalidade estrutural da HbC (SC), também na cadeia de globina, a lisina substitui o ácido glutâmico.

Assim, pode ser encontrada também a Hb S em associação com outras variantes estruturais da hemoglobina, como HbSC e HbSD ou em associação com as doenças do tipo da talassemia, além da persistência hereditária da hemoglobina fetal (Hb F).

Quando ambos os pais são heterozigotos (AS) para a variante da hemoglobina S, a probabilidade de ocorrer um filho com o genótipo SS é de 25%, sendo que, provavelmente, 50% terá traço falciforme (AS), e, 25% será normal, com alta prevalência na população brasileira.

Quando ocorre o genótipo HbAS (ou AS, com 55 a 60% de Hb A, e, 40 a 45% de Hb S), clinicamente o paciente é assintomático e sem anemia, possuindo apenas *traço de célula falciforme*. Neste caso, somente podem ocorrer sintomas em situações especiais que provoquem a hipóxia grave, por exemplo, a prática de exercícios físicos em altas altitudes (por exemplo, o alpinismo) ou em viagem a bordo de avião não-pressurizado, pode levar ao infarto esplênico.

O traço falciforme não contra-indica a participação em competições esportivas.

Várias publicações não mostram alterações na morbidade e mortalidade de atletas profissionais com traço falciforme, mas, o aumento da atividade física deve ser gradual, e, o treinamento deve ser interrompido ou diminuído se ocorrer mialgias.

Estudos têm observado que a ingestão de álcool etílico (ou etanol) pelo heterozigoto está associada ao aparecimento de sintomas semelhantes aos da Anemia Falciforme. Tem sido verificada a precipitação e/ou agravamento do afoiçamento das hemácias atribuídos à ação direta do etanol, de seu metabólito acetaldeído ou à acidose secundária à intoxicação alcoólica. Portanto, acredita-se que o álcool etílico seja um agente desencadeador de fenômenos tromboembólicos em portadores de traço falcêmico.

### **Incidência**

A herança do gene para HbS prevalece em pessoas negras da África ou de ascendência afro-americana, e, em frequência mais baixa, o gene também é encontrado em pessoas de ascendência mediterrânea (gregos, sicilianos e italianos do sul). Devido à miscigenação ocorrida no Brasil, deve ser também pesquisada em crianças brancas que apresentem sinais e/ou sintomas sugestivos.

Em áreas geográficas de **malária** endêmica a frequência do gene HbS é acentuada, principalmente na África Central, sendo que na Nigéria, mais de 30% dos habitantes são heterozigotos (Hb AS), tendo em vista que o traço de célula falciforme possui vantagem biológica contra a infecção pela malária causada pelo *Plasmodium falciparum* facilitando a seleção natural. A **malária** corresponde a uma doença provocada por protozoários que parasitam as hemácias onde se reproduzem no organismo humano (causada por quatro espécies do gênero *Plasmodium*) sendo transmitida pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*. A malária é endêmica em partes da Ásia, África, América Central e do Sul, Oceania, e, em certas ilhas do Caribe. A doença é caracterizada por uma exaustão extrema associada a paroxismos de febre alta, suor, calafrios e anemia.

### **Fisiopatologia**

A hemoglobina é a proteína respiratória presente no interior dos eritrócitos dos mamíferos que tem como principal função o transporte de oxigênio por todo o organismo.

O eritrócito Hb SS quando submetido a desoxigenação, modifica sua forma de disco bicôncavo para uma célula alongada, em forma de “foice”, devido ao processo de polimerização que ocorre quando a molécula Hb S está em conformação desoxi, formando longos polímeros com alinhamento das fibras e deformação da hemácia (a hemoglobina SS desoxigenada torna-se um gel firme que deforma o formato da hemácia) levando à respectiva seqüência que causa obstrução, hipóxia, isquemia e infarto.

Conseqüentemente, podem ocorrer lesões em algumas estruturas sendo mais vulneráveis ao infarto e necrose os ossos, rins, fígado, baço e cérebro, tendo em vista que a capacidade do eritrócito atravessar a microcirculação depende, principalmente, da sua flexibilidade. Possivelmente os eritrócitos SS possuem maior capacidade de aderência às células endoteliais capilares retardando o tempo de trânsito na microcirculação aumentando o grau de formação de polímeros.

Normalmente, após a destruição das hemácias, o anel porfirínico da hemoglobina é convertido em pigmentos biliares, e, que são excretados pelo fígado. Na Anemia Falciforme, devido ser reduzido bastante a vida média das hemácias, o excesso de anel porfirínico leva ao excesso de pigmentos biliares o que predispõe à colelitíase e colecistite.

Alguns fatores predispõem a infecção na Anemia Falciforme, como: Diminuição da opsonização, diminuição da função de neutrófilos devido às baixas tensões de oxigênio, e, lesão tissular pela crise falcêmica.

Em crianças com idade inferior a cinco anos pode ser fatal a *crise de seqüestração* caracterizada por início rápido de esplenomegalia devido à coleção de sangue, e, diminuição brusca de hemoglobina.

### **Sinais e sintomas**

A presença de maior percentual de Hb F no paciente com genótipo SS, tende a reduzir as manifestações clínicas do paciente, tendo em vista que a Hb F (hemoglobina fetal) inibe a polimerização da Hb S. Assim, a doença falciforme é frequentemente assintomática nos primeiros meses de vida, e à medida que a quantidade de hemoglobina fetal diminui, após 3 a 6 meses, aumenta a possibilidade de complicações, principalmente a infecções bacterianas, inclusive a pneumocócica.

**As anemias em geral, podem provocar os seguintes sintomas:** Dispneia de esforço, palpitações, tontura, cefaléia (latejante), fácil fatigabilidade, diminuição da libido, distúrbios do humor, diminuição da capacidade de concentração, maior sensibilidade ao frio, anorexia.

Em casos graves, pode ocorrer: Palidez da pele e das mucosas, taquicardia, aumento da pressão do pulso, sopro sistólico, edema periférico.

Na **Anemia Falciforme**, além dos sinais e sintomas citados, o paciente pode sentir início súbito de dor na coluna, no tórax ou nas extremidades, nas **crises vaso-oclusivas** (isquemia ou infarto na região afetada), que podem ocorrer nos ossos, e, articulações; em órgãos abdominais; no sistema nervoso central, e, dor torácica, quando ocorre oclusão dos vasos pulmonares. ou em outros órgãos, podendo haver associação com infecção no início dos episódios.

Assim, a crise vaso-oclusiva também denominada de **crise falciforme** ou **drepanocítica** é uma complicação comum da doença falciforme em adolescentes, e, adultos, constituindo causa importante de atendimento de urgência nesses pacientes.

Constituem fatores precipitantes para as crises dolorosas: **Desidratação, infecção, menstruação, estresse, e, o uso de bebida alcoólica.**

Na época do calor, devido a maior possibilidade do paciente sofrer **desidratação** (diminuição da quantidade de água, e, eletrólitos no organismo), as crises surgem com incidência mais acentuada, pois, a diminuição da quantidade de água na circulação sanguínea facilita a obstrução dos capilares pelas hemácias deformadas.

Em geral, a febre começa 1 a 2 dias após o início da dor e depende do grau de necrose tecidual, assim a dor varia de algumas horas a alguns dias.

A associação de febre com tosse e dor torácica pode ser provocada por pneumonia ou infarto pulmonar.

Tem sido relatada a **Síndrome mão-pé** ou **dactilite** em crianças com idade inferior a dois anos, devido a isquemia ou necrose da medula óssea nas mãos e/ou pés, provocando eritema e edema, podendo ser dolorosa, principalmente nas articulações proximais, com tendência à simetria.

Um **infarto ósseo** próximo a uma articulação pode provocar um derrame, mas, em geral, no comprometimento ósseo não há sinais externos, como calor, edema e hipersensibilidade das partes moles sobre os ossos afetados.

Os infartos ósseos na coluna vertebral podem provocar o aparecimento da imagem radiológica denominada “*vértebra bicôncava*” ou “*vértebra de peixe*”, tendo em vista o **achatamento dos corpos vertebrais**, apresentando a deformidade bicôncava.

Os infartos ósseos repetidos na vizinhança das articulações podem causar a **artrite degenerativa secundária**, e, o infarto gradativo da parte superior do fêmur resulta na **necrose asséptica do quadril**. A dor óssea e a febre podem ser sintomas do infarto ósseo em uma crise falcêmica.

A isquemia ou o infarto agudo do córtex ósseo, também pode ocorrer, embora seja mais freqüente o infarto da medula óssea, e, principalmente são atingidas as regiões distais do úmero, perônio (fíbula) e fêmur, e, todos os segmentos da tíbia, sendo que a dor e edema estão sempre presentes.

A **osteomielite** (inflamação da medula óssea, e, dos tecidos duros dos ossos frequentemente provocada por micróbios patogênicos) é cem vezes mais freqüente em pacientes com Anemia Falciforme do que na população normal.

O *Staphylococcus aureus* é o micróbio que mais causa a osteomielite nos pacientes com anemia falciforme, embora a *Salmonella* cause a osteomielite quase que exclusivamente nesses pacientes. Pode ocorrer crises aplásicas causadas pelo parvovírus B19.

Nos primeiros anos de vida, a **septicemia** (doença sistêmica associada com a presença e persistência de microrganismos patogênicos ou suas toxinas na corrente sanguínea), e, a **meningite** podem ser causadas comumente pelo *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. A **meningite** consiste na inflamação das coberturas do cérebro e/ou medula espinhal, que consistem da pia - mater, aracnóide e dura - mater. As infecções (viral, bacteriana e fúngica) são as causas mais comuns desta condição, porém hemorragias subaracnóides (hemorragias subaracnóides), irritação química (meningite química), condições granulomatosas, condições neoplásicas (ex., meningite carcinomatosa), e, outras condições inflamatórias podem também provocar a patologia.

Nos pacientes mais velhos são comuns as *pneumonias* recidivantes, *osteomielite*, e, *as infecções do trato urinário*.

Nos vasos sanguíneos, as manifestações clínicas são relacionadas à lesão do órgão afetado. Portanto, pode ocorrer **acidente vascular cerebral**, envolvendo hemiplegia e convulsões, se comprometer a vasculatura cerebral.

A **dor abdominal** torna-se difícil de distinguir da cólica biliar, víscera perfurada ou apendicite. A **colecistite** muito comum, e, pode surgir em idade precoce devido ao excesso de pigmentos biliares, incluindo a liberação de anéis pirrólicos devido à destruição excessiva de hemácias, e, também pode provocar a **colecistite**.

A **colecistite** corresponde à presença ou formação de cálculos biliares no trato biliar, usualmente na vesícula biliar (colecistolitíase) ou no ducto biliar comum (coledocolitíase).

A **colecistite** consiste na inflamação da vesícula biliar.

A hematúria e/ou obstrução do sistema urinário podem ser causadas pelo infarto papilar renal.

Na pele, as complicações mais crônicas compreendem as **úlceras cutâneas** refratárias na perna, na maioria próximas ao maléolo medial. Todos os pacientes não concentram a urina.

Nos olhos, o **deslocamento da retina, e, a cegueira** podem ser conseqüências do microinfarto da retina periférica, inicialmente assintomático.

Pode ocorrer o **priapismo** que consiste na ereção anormal e persistente do pênis acompanhada de dor, e, sensibilidade. Os mecanismos específicos que precipitam o priapismo em pacientes com doença falciforme ainda não são totalmente conhecidos. Alguns episódios parecem desencadear ou agravados pela desidratação, atividade sexual ou mesmo durante o sono. A forma mais comum de priapismo é a recorrente, onde o paciente apresenta episódios curtos, que remitem espontaneamente. Normalmente esses pacientes não procuram auxílio médico, podendo, eventualmente se tornar impotentes. Se a ereção dolorosa não melhorar em algumas horas, ela é considerada uma emergência médica, e, deve ser tratada agressivamente, pois, pode resultar em impotência permanente.

A anemia crônica apresenta-se, fisiopatologicamente, no aparelho cardiovascular como uma síndrome de alto débito.

Apesar dos infartos esplênicos, renais, pulmonares, ósseos, cutâneos e hepáticos serem comuns, o infarto do miocárdio macroscópico é pouco freqüente.

O fenômeno da falciformação inclui também a suscetibilidade ao crescimento e ao desenvolvimento anormais. Os portadores de Anemia falciforme têm menor estatura, diferença esta bem marcante na adolescência. O início da puberdade é atrasada em ambos os sexos, entretanto, transcorre com uma progressão normal.

A **menarca** ocorre aproximadamente dois anos mais tarde em relação ao normal. A aparência corporal no adulto tende a apresentar quadris e ombros estreitos, tórax em barril, coluna vertebral curvada, crânio alongado, e, extremidades alongadas (citado também como “tipo aranha”).

### **Exames laboratoriais**

A *hemoglobina* geralmente apresenta valores de 6,5 a 10 g/dl; o *hematócrito* varia entre 20 e 30%; a *contagem de reticulócitos* pode subir para 10 a 25%, enquanto uma pessoa normal possui 1% de reticulócitos.

O *teste do afoiçamento* detecta a presença de alguma HbS nas hemácias, mas não diferencia o traço falciforme de outras síndromes falciformes. Em caso do teste do afoiçamento detectar traço falciforme, solicita-se a **eletroforese da hemoglobina** para o diagnóstico mais preciso da síndrome falciforme.

Em caso de osteomielite é importante a coleta de amostras de sangue, osso e pus para a cultura e o respectivo antibiograma com o objetivo do tratamento com a antibioticoterapia adequada.

A punção óssea ou hemocultura pode ser necessária para diferenciar da osteomielite.

A radiografia pode ser útil, principalmente, quando ocorrem lesões crônicas e/ou infartos ósseos sucessivos.

A ultra-sonografria é indicada para a visualização dos cálculos biliares, e, detecta possíveis deformidades nas vias biliares, fígado e pâncreas.

A dor óssea e febre que podem ser sintomas do infarto ósseo em uma crise falcêmica podem necessitar de exames mais sensíveis para o diagnóstico como a cintilografia óssea e a ressonância magnética.

### **Tratamento**

Ainda não existe terapia molecular específica para a prevenção ou tratamento do afoiçamento. Em muitos pacientes (mas não em todos), a hidroxiuréia tem sido utilizada para aumentar os níveis da HbF.

O tratamento da anemia falciforme consiste na administração das seguintes medidas de apoio:

a) grandes volumes de líquidos intravenosos, de preferência hipotônicos e alcalinos; b) analgésicos (em crianças com idade inferior a dois anos, usar preferencialmente o paracetamol); c) antibióticos, se ocorrer infecção; d) oxigênio, em caso de hipoxemia, pois, na ausência de hipoxemia arterial, o oxigênio não é benéfico no tratamento das crises vasos-oclusivas e pode causar a supressão da eritropoese; e) transfusões sanguíneas parciais são indicadas em casos de risco de vida; f) flebotomias podem ser associadas (em casos graves) às transfusões de sangue para evitar ou retardar as complicações da sobrecarga de ferro.

A **fisioterapia** é importante de acordo com a área osteoarticular ou muscular acometida sendo que quando um paciente com anemia é encaminhado para tratamento com fisioterapeuta, esse deve receber as informações sobre o quadro clínico para que seja trabalhado dentro da tolerância do paciente. Frequentemente torna-se necessário o monitoramento da frequência cardíaca, e, da pressão sanguínea com o objetivo de evitar a dispnéia e outros sinais, e, sintomas da anemia. Embora a pressão arterial sistólica pode não ser afetada em determinados pacientes com anemia, a pressão sanguínea diastólica pode ser inferior à anormal, enquanto a frequência cardíaca pode se encontrar aumentada mesmo em repouso. Em casos mais graves de anemia, a taquicardia, a dispnéia, e, as palpitações podem surgir em repouso.

O **ácido fólico** deve ser suplementado diariamente por via oral, devido a necessidade aumentada, pois, é necessário para a formação de globina.

Nas crianças pequenas com anemia falciforme, a penicilina oral (por exemplo, a amoxicilina) deve ser administrada de modo preventivo, tendo em vista o alto risco de septicemia e outras infecções graves causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*.

Em caso de suspeita de osteomielite em paciente com Anemia Falciforme, recomenda-se o internamento hospitalar para avaliação completa.

Os principais objetivos do tratamento do priapismo devem ser: Aliviar a dor, esvaziar o corpo cavernoso e, prevenir a impotência. Assim, deve incluir uma hidratação venosa vigorosa, e, se necessário, narcóticos venosos para alívio da dor e, introduzir um catéter vesical com o objetivo de promover o esvaziamento da bexiga, podendo ser também necessária a transfusão sanguínea.

O paciente deve ser orientado a lavar pernas e pés diariamente, usar calçados, meias apropriadas sempre procurar atendimento médico caso desenvolva úlceras. Frequentemente as úlceras de perna são de difícil tratamento sendo que os curativos assépticos devem ser feitos regularmente. Caso a úlcera não cicatrize ou progrida com hiperpigmentação persistente, transfusões sanguíneas devem ser realizadas.

Estudos relacionam a deficiência de zinco com o aparecimento de úlceras, tendo sido recomendado o uso profilático de sulfato de zinco em pacientes com estase venosa, e, baixos níveis séricos de zinco.

É importante que os pacientes sejam acompanhados anualmente por um oftalmologista, e, sempre que houver alterações súbitas da acuidade visual ou trauma ocular. Lembrando que a prevenção é o melhor tratamento sendo necessária a educação, e, a conscientização dos pacientes a respeito das possíveis complicações da retinopatia.

A gravidez é uma situação potencialmente grave para as pacientes com doença falciforme, assim como para o feto e para o recém-nascido. A placenta de pacientes com anemia falciforme é anormal em tamanho, localização, aderência à parede uterina e histologia.

A avaliação do feto com acompanhamento do crescimento intra-uterino através de ultrasonografia, e, monitorização contínua durante o trabalho de parto são importantes para identificar o feto em risco.

**Obs: Objetivando reduzir o quantitativo de folhas a serem impressas pelo profissional de saúde ou aluno(a), as referências bibliográficas de todas as Apostilas encontram-se separadamente na Bibliografia nesse site [www.easo.com.br](http://www.easo.com.br)**