

DIAS 8 E 9 DE NOVEMBRO DE 2018

ANEMIA FALCIFORME COM CRISES ÁLGICAS PERSISTENTES – UM RELATO DE CASO

Marcus Vinícius Gomes de Oliveira¹, Yan Ker Marrara Peixoto², Renata Santana Matiles³, Anna Laura da Conceição Ribeiro Henriques⁴, Luísa Barros Nacif Chequer⁵, David Victor de Oliveira⁶, Daniella Souza Amorim⁷, Natalia Tomich Paiva Miranda⁸, Emanuele Gama Dutra Costa⁹.

¹ Acadêmico do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu,
marcusvolv97@gmail.com

² Acadêmico do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu,
yankermmp@hotmail.com

³ Acadêmica do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu,
renatasantanamatiles@hotmail.com

⁴ Acadêmica do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu,
henriques.annalaura@gmail.com

⁵ Acadêmica do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu,
luisabnc@hotmail.com

⁶ Acadêmico do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu,
david_victor14@hotmail.com

⁷ Acadêmica do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu,
daniksouzaa@hotmail.com

⁸ Doutora em Bioquímica e Imunologia pela UFMG, especialista em educação pela Universidade de ciências aplicadas (TAMK, tampere-finlândia), Gerente de Inovação na FACIG, professora dos cursos de medicina, odontologia e enfermagem, ntomich@gmail.com

⁹ Mestre em Imunopatologia das doenças infectoparasitárias pela UNIVALE, professora dos cursos de medicina, odontologia e enfermagem, emanuelegdcosta@hotmail.com

Resumo- A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia que faz parte do grupo de doenças de origem genética que leva à produção de uma molécula de hemoglobina anormal (HbS). A mutação causa uma polimerização na hemoglobina que provoca uma deformidade nas hemácias, ficando estas em formato de foice. Esta conformação dificulta sua passagem pelos vasos do corpo, obstruindo-os e levando à dor no local e a outros quadros clínicos mais graves. As alterações imunológicas nesta doença podem levar a quadros frequentes de infecções, sendo este o maior motivo de morbi-mortalidade em um quadro de anemia falciforme. O relato trata-se de um paciente que se encontra em um cenário avançado da doença, apresentando, portanto, as consequências do processo de alongamento das hemácias. A anemia falciforme possui fenótipo variado, podendo se apresentar desde formas leves, quase assintomáticas, até aquelas de alta morbidade. Indivíduos homozigóticos possuem níveis de HbS maiores que 80%, heterozigotos possuem o traço falciforme, e geralmente são assintomáticos, possuindo apenas 20 a 45% de HbS. Pais heterozigotos geralmente desconhecem a doença e tem a probabilidade de ter um filho homozigoto de 25% a cada gestação. O Diagnóstico é laboratorial, clínico e por investigação gênica e o tratamento é feito baseado em transfusões sanguíneas constantes.

Palavras-chave: Anemia falciforme; Hemoglobinopatia; Epigenética

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia que faz parte do grupo de doenças de origem genética que leva à produção de uma molécula de hemoglobina anormal (HbS) (CORDEIRO, 2009).

Essa doença é originada por uma mutação no cromossomo 11 (INÍGUEZ et al., 2003), tendo como consequência um ácido glutâmico em vez de uma valina na cadeia β da globina (DI NUZZO; FONSECA, 2004). Mutações nesses genes que codificam a hemoglobina levam a alterações, que nesse caso, são estruturais (DE PAULA, 2018).

Estima-se o nascimento de 700 a 1.000 novos casos anuais de afetados sintomáticos de doenças falciformes no país (ZAGO et al., 2002). É uma patologia que possui tratamento, mas não possui cura, sendo mais frequente nos estados em que a população possui maior descendência de negros, como o Nordeste brasileiro (ZAGO et al., 1999).

A mutação causa uma polimerização na hemoglobina que provoca uma deformidade nas hemácias, ficando estas em formato de foice. Esta conformação dificulta sua passagem pelos vasos do corpo, obstruindo-os e levando à dor no local e a outros quadros clínicos mais graves (ZAGO et al., 1999).

De acordo com Cordeiro (2009), trata-se de uma disfunção hereditária, monogênica, de herança codominante autossômica, o que quer dizer que a heterozigose não é a causa, mas é o que detecta. Nesse sentido, a homozigose ou a heterozigose combinada com gene mutante β -globina é necessário para que exista a doença em questão. Insta salientar que os pais são portadores assintomáticos de único gene anormal, heterozigotos, que produzem HbA e HbS. Quando ambos transmitem o gene anormal, a criança recebe o gene da HbS em dose dupla (homozigoto SS). Assim, a denominação “anemia falciforme” é característica reservada aos homozigotos SS, pois assim a criança recebe o gene da HbS em dose dupla (homozigoto SS) (ZAGO et al., 2002).

A oclusão vascular pelos glóbulos vermelhos seguida de infarto nos diversos tecidos e órgãos, e a da hemólise crônica e seus mecanismos compensadores são os principais motivos para o aparecimento de diferentes quadros clínicos em pacientes falcêmicos (LEIKEN et al., 1989).

As alterações imunológicas nesta doença podem levar a quadros frequentes de infecções, sendo este o maior motivo de morbi-mortalidade em um quadro de anemia falciforme (WEATHERALL; PROVAN, 2000). A capacidade fagocítica mediada por opsoninas e a produção de anticorpos são afetadas em consequência da persistente agressão esplênica, levando à asplenia funcional (FALCÃO, 1989 apud DI NUZZO; FONSECA, 2004). Por conta da asplenia, há maior chance de infecções graves serem desenvolvidas, intensificando a produção de citocinas inflamatórias, aumentando a expressão de moléculas e células defeituosas (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

Segundo Braga (2007), o tratamento deve ser iniciado já nos dois primeiros meses de vida. A conscientização dos pais e responsáveis sobre a prevenção de infecções pelas vacinações é indispensável, assim como a orientação de como detectar quadros (palidez, febre, presença de dor torácica, dispnéia, dor abdominal, cefaléia, náuseas ou vômitos, aumento do baço, alterações do comportamento e outros), e também de como agir de forma adequada. O aconselhamento genético poderá ser oferecido caso os pais assim o desejarem. Devem ser feitos exames de rotina, retorno de consultas, hábitos saudáveis como uma alimentação balanceada e prática de exercícios físicos monitorados. A figura 1 apresenta medidas gerais na doença falciforme.

Figura 1 - Medidas gerais na doença falciforme

Educação dos familiares e do paciente sobre os principais aspectos da doenças
Orientação sobre nutrição, hidratação, uso de roupas adequadas à temperatura, exercícios
Orientação sobre a importância do acompanhamento regular
Imunização adequada
Orientação para manutenção da profilaxia e realização do esquema vacinal
Ensinar a palpar o baço e medir a temperatura
Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento
Suplementação com ácido fólico
Realização de exames periódicos para detectar precocemente alterações
Aconselhamento genético e detecção de outros portadores na família (oferecido)

Fonte: BRAGA, 2007

Este artigo relata o caso de um jovem que possui 21 anos e foi diagnosticado com anemia falciforme há 16 anos. Toda a cronologia de sua doença será retratada, retendo também as características holísticas do paciente, respeitando seus direitos e privacidade.

2 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em um estudo exploratório do tipo relato de caso, realizado em um paciente natural de Manhuaçu (MG).

A coleta de dados foi realizada através de uma entrevista ao paciente, que se encontrava internado no Hospital Cesar Leite, em Manhuaçu (MG) em outubro de 2018.

O paciente foi informado sobre o objetivo do trabalho, público-alvo, garantia de anonimato e concordou em responder algumas perguntas, de caráter subjetivo, acerca dos seguintes tópicos: histórico genético e familiar da patologia, tratamentos e sintomas.

3 RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 21 anos, pardo, relata que desde os 5 anos de idade começou a apresentar dores nas articulações e nessa mesma idade foi diagnosticado com anemia falciforme.

Afirma nunca ter se submetido a nenhum estudo genético de seu caso, e relata ter 3 irmãos do sexo masculino, sendo um irmão de 18 anos que também é portador de anemia falciforme, porém, com sintomas atenuados em comparação aos apresentados por ele.

O paciente conta, que nos últimos anos, a frequência de internações aumentou acentuadamente, devido às dores que ele sente e relata: "às vezes sou internado de dois em dois meses, às vezes uma vez por mês, depende de como estou me sentindo". Ele afirma sentir dor em todas as partes do corpo, sem nenhum lugar específico, sendo necessário o uso intenso de analgésicos.

Afirma já ter realizado um procedimento cirúrgico, para a inserção de um cateter na artéria femoral, que serve como acesso para facilitar as transfusões sanguíneas.

Foi internado pela última vez no dia 25/09/2018, no Hospital Cesar Leite, em Manhuaçu (MG) apresentando fortes crises álgicas, com a queixa principal no momento da anamnese de "dor em todo o corpo", sendo orientado pelo médico atendente ao tratamento de suporte clínico.

No dia 26/09/2018 os valores de hemoglobina, hematócito e leucócitos apresentados em exames laboratoriais foram, respectivamente, 5,99 g/dL; 18,70% e 10.300/mm³.

Faz uso contínuo das medicações listadas na Tabela 1. A hidroxiuréia é utilizada com finalidade de aumentar a síntese de hemoglobina normal. Já o Deferasirox tem como objetivo minimizar os efeitos colaterais das transfusões sanguíneas que o paciente recebe, e a Rivaroxabana é um anticoagulante. Além disso, durante as crises álgicas, são administradas doses de Morfina.

Tabela 1 – Medicações de uso contínuo do paciente

Medicamento	Posologia
Hidroxiuréia	500mg 03 comp VO à noite
Deferasirox	500mg 03 comp VO manhã
Rivaroxabana	20mg 01 comp VO após almoço
Morfina	10mg/mL 01 amp + pmL AD de 4 em 4h em casos de dores intensas e refratárias

O paciente relata fazer transfusões sanguíneas semanais, ficando parcialmente assintomático, em média, por 2 a 3 dias após o procedimento. Passado esse período, as dores o acometem novamente.

A equipe do hospital afirma já ter encontrado o paciente com níveis de Hemoglobina S superior a 80%, porém, em exames laboratoriais realizados no dia 27/09/2018, os níveis encontrados foram de 33%, possivelmente devido à regularidade das transfusões sanguíneas que ele recebe. Entretanto, as crises álgicas persistem, o que causa dúvida e estranhamento na médica hematologista responsável pelo caso.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A anemia falciforme possui fenótipo variado, podendo se apresentar desde formas leves, quase assintomáticas, até aquelas de alta morbidade (ZAGO et al., 2002). A expectativa de vida entre adultos e crianças com homozigose para anemia falciforme é de 42 anos para homens e 48 anos para mulheres (PLATT et al., 1994) A gênese da doença se encontra na substituição da base nitrogenada timina por adenina que, por sua vez, leva também a mudança no aminoácido a ser transcrito, ácido glutâmico que é substituído por valina na produção da hemoglobina (NETO; PITOMBEIRA, 2003). A troca dos aminoácidos ocasiona a perda de duas cargas elétricas da

molécula que levarão à mudança na conformação e também em outros aspectos como estabilidade e solubilidade, além da sua grande tendência a formar polímeros que deixarão a célula enrijecida e deformada (BUNN; FORGET, 1986).

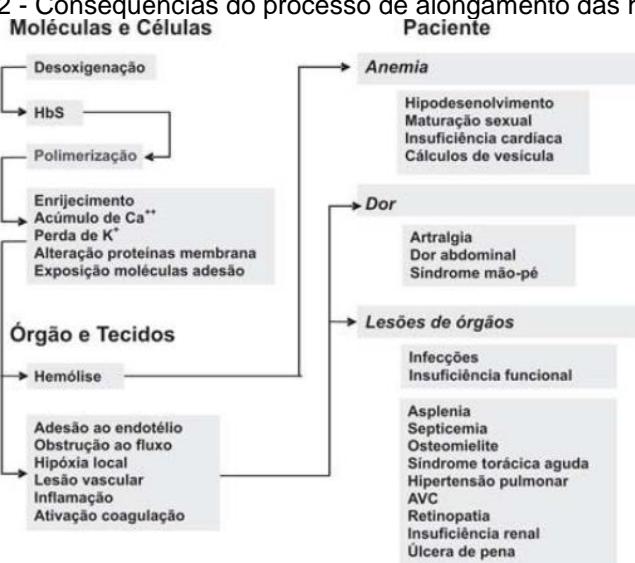
A interação hemoglobina-hemoglobina também é alterada, fazendo com que haja enovelamento das proteínas dando o formato característico de foice (Sickle). E, essa forma alongada leva a consequências como deficiência na bomba sódio e potássio, aumento do cálcio intracelular e exposição de moléculas responsáveis por adesão celular (NAOUM, 2000).

Composta por 4 subunidades, sendo duas dela chamadas de β , onde ocorre a mutação, a hemoglobina tem por função o transporte de oxigênio. O Agrupamento de genes responsáveis por regular a transcrição dos genes da hemoglobina estão localizados nos cromossomos 11 e 16 (NETO; PITOMBEIRA, 2003). Tais regiões são importantes pois elas determinam os haplotipos, os quais são essenciais para a classificação da doença em: Asiático, Senegal, Bantu, Benin e Camarões (SUTTON et al., 1989).

Foi em 1974 que um brasileiro, Accily, sugeriu que a malformação da hemoglobina era uma característica herdada geneticamente com caráter autossômico dominante, mas só Neel e Beet comprovaram que a doença era de caráter homozigótico (NETO; PITOMBEIRA, 2003). Indivíduos homozigotos possuem níveis de HbS maiores que 80%, heterozigotos possuem o traço falciforme, e geralmente são assintomáticos, possuindo apenas 20 a 45% de HbS. Pais heterozigotos geralmente desconhecem a doença e tem a probabilidade de ter um filho homozigoto de 25% a cada gestação (WATANABE, 2007).

Os aspectos clínicos da doença dependem de inúmeros fatores, desde haplótipo adquirido a fatores sociais, como nível econômico, exposição a infecções e assistência médica. Alguns aspectos genéticos são moduladores da anemia falciforme, como, por exemplo, a talassemia alfa e a hemoglobina fetal (ZAGO; PINTO, 2007). Essas modificações têm consequências que amplificam a AF, levando às manifestações clínicas decorrentes do dano celular irreversível. Na figura 2 estão demonstradas as consequências do processo de alongamento das hemácias:

Figura 2 - Consequências do processo de alongamento das hemácias



Fonte: PINTO; ZAGO, 2007.

O Diagnóstico é laboratorial, clínico e por investigação genética. Pode ser detectado pelo teste do pezinho oferecido na rede pública. O principal sintoma pós-natal é a dactilia, inchaço causado pela vasoclusão nos pés e mãos (ZAGO et al., 2002).

O tratamento é feito baseado em transfusões sanguíneas constantes, entretanto essa terapêutica aumenta muito os níveis de ferro, os quais devem ser controlados devido a possibilidade de acúmulo em órgãos como rins e fígado e, para isso, são usados medicamentos quelantes de ferro. Outra saída são os fármacos estimulantes de síntese de HbF, pois esta inibe o processo de falcização e evita assim a vasoclusão (ZAGO et al., 2002).

Diante disso, o paciente diagnosticado com a doença pode apresentar fortes dores nas articulações as quais são resultado da vasoclusão e isquemia tecidual. Atualmente, o paciente relatado faz uso da hidroxiquinol, a qual induz a produção de HbF e faz transfusões semanais. Já foram encontrados níveis de HbS superiores a 80%, o que poderia explicar as constantes dores e

persistentes internações, além do uso de morfina, um potente analgésico de ação central. Entretanto, na dosagem realizada no dia 27/09/2018, o nível de HbS encontrado foi de 33%, deixando a hematologista responsável pelo caso surpresa, pois nesses níveis de HbS, as dores, normalmente, estariam controladas.

5 CONCLUSÃO

É evidente a importância da normalidade estrutural dos genes, tendo em vista que a mudança na estrutura de um aminoácido leva a comprometimentos sistêmicos, evidenciando a importância da epigenética. No caso relatado é ressaltado a necessidade da formação correta da hemoglobina, sendo esta uma proteína abundante no corpo humano, responsável pelo transporte de oxigênio, que sofre uma substituição de uma de suas bases nitrogenadas, alterando sua conformação e levando ao quadro de anemia falciforme com posteriores consequências na concentração de íons celulares. O quadro hemolítico leva a anemia, dor e lesões teciduais.

O paciente analisado encontra-se em um cenário avançado da doença, apresentando, portanto, as consequências do processo de alongamento das hemácias. Está sob cuidados médicos, sendo medicado diariamente e exposto a exames frequentes para conhecimento do desenvolvimento da patologia. Contudo, o sintoma da dor e as constantes internações complicam a doença não apenas a nível físico, mas também a nível social e emocional pois o paciente sente dores constantes que podem levar a um alto nível de estresse e por estar constantemente internado ele tem uma vida social extremamente limitada. Frente a isso, é ressaltada a necessidade de uma assistência psicológica para o paciente e seus familiares.

Ademais, percebe-se que ainda há muito o que se pesquisar sobre a doença com foco nos tratamentos pois se trata de uma anomalia genética, até o momento, incurável.

6 REFERÊNCIAS

- BRAGA, JOSEFINA A. P. **Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 233-238, set. 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300009&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 15 out. 2018.
- BUNN, HF; FORGET, BG. **Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects.** 1. ed. W.B. Saunders Company; 1986, 690p.
- CORDEIRO, ELVIRA. **Avaliação Imunogenética de pacientes com anemia falciforme (UFGRS), 2009.** Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/15560/000684181.pdf?sequence=1>. Acesso em: 12 out. 2018.
- DE PAULA, E. V. **Hemoglobinopatias. Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 2018.** Disponível em: <https://www.hemocentro.unicamp.br/doencas-de-sangue/hemoglobinopatias/>. Acesso em: 12 out. 2018.
- DI NUZZO, D. V. P; FONSECA, S. F. **Anemia falciforme e infecções.** J Pediatria (Rio J). 2004; 80: 347-54.
- INÍGUEZ, E. D; LÓPEZ, M. A. C; JULIAN, M. E. C; GARCÍA, P. G. **Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto.** An Pediatría. 2003; 58:146-55.
- LEIKEN, S. T; GALLAGHER, D; KINNEY, T. R; SLOANE, D; KLUG, P; RIDA, W. **The Cooperative Study of Sickle Cell Diseases: Mortality in children and adolescents with sickle cell disease.** Pediatrics. 1989; 84:500-8.
- NAOUM, PC. **Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme.** Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia; v.22, 2000, p.05-22.
- NETO, GCG; PITOMBEIRA, MS. **Aspectos moleculares da anemia falciforme.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial; v.39, 2003, p.51-56.

PLATT, OS; BRAMBILLA, DJ; ROSSE, WF; MILNER, PF; CASTRO, O; STEINBERG, MH; KLUG, PP. **Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death.** New England Journal of Medicine. 1994; 330(23): 1639-1644.

SUTTON, M; BOUHASSIRA, EE; NAGEL, RL. **Polymerase chain reaction amplification applied to the determination of β-like globin gene cluster haplotypes.** American Journal of Hematology; Volume 32, Issue 1, September 1989, pages 66–69.

WEATHERALL, D. J; PROVAN, A. B. **Red cells I: inherited anaemias.** The Lancet 2000; 355 (9210): 1169-75.

ZAGO, M. A.; GUALANDRO, SFM; DOMINGOS, CRB; SAAD, STO; ALBERTO, FL; COSTA, FF; RAMALHO, AS. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes.** Brasília: ANVISA; 2002.

ZAGO, M. A; SILVA, JR W. A; FRANCO, R. F. **Hemoglobinopathies and other hereditary hematological diseases in the Brazilian population.** Ciência e Cultura 1999; 51:226-34.

ZAGO, M. A.; PINTO, ACS. **Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; v.29, 2007, p.207-214.