

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA

CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



**O TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COMO
TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME: uma revisão de literatura**

LUÍS EDUARDO RANGEL BATINGA DE OLIVEIRA

RECIFE

2022

LUÍS EDUARDO RANGEL BATINGA DE OLIVEIRA

**O TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COMO
TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME: Uma revisão de literatura**

Monografia apresentada ao Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas/UFRPE como requisito parcial para obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientador:

Prof. Dr. Paulo Roberto Eleutério de Souza

RECIFE

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

048t

Oliveira, Luís Eduardo Rangel Batinga de Oliveira
O TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COMO TRATAMENTO DA ANEMIA
FALCIFORME: uma revisão de literatura / Luís Eduardo Rangel Batinga de Oliveira Oliveira. - 2022.
39 f. : il.

Orientador: Paulo Roberto Eleuterio de .
Inclui referências.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Licenciatura em Ciências Biológicas, Recife, 2022.

1. Anemia Falciforme. 2. Hemácia. 3. Transplante de Medula óssea. 4. Hemoglobina S. 5. Crise Vaso
oclusiva. I. , Paulo Roberto Eleuterio de, orient. II. Título

CDD 574

LUÍS EDUARDO RANGEL BATINGA DE OLIVEIRA

**TÍTULO: O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA COMO TRATAMENTO PARA
ANEMIA FALCIFORME: Uma revisão de literatura**

COMISSÃO AVALIADORA

Profº Drº Paulo Roberto Eleutério de Souza - UFRPE

Orientador

Doutoranda: Andreia Michelle Alves Cunha de Alcântara - UFRPE

Membro Titular

Profº Drº Marilia Ribeiro Sales Cadeno - UFRPE

Membro Titular

Profª Drª Maria de Mascena Diniz Maia - UFRPE

Membro Suplente

RECIFE

2022

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a Deus, por ter a oportunidade de estudar e está realizando meus objetivos, pois sem Ele não seria possível alcançar meus sonhos.

Gostaria de agradecer aos meus pais e familiares que sempre me apoiaram e me incentivaram a seguir o caminho acadêmico. Agradecer a minha namorada, por todo incentivo e apoio e dedicação que me deu durante esses meses em que me dediquei a esse trabalho.

Gostaria de agradecer ao meu orientador Paulo Eleutério por ter aceitado orientar o desenvolvimento desse trabalho e em especial a Andreia Alcântara por todo suporte e ajuda desde o início do trabalho até a sua conclusão.

Agradeço aos meus amigos por todo incentivo, motivação que me deram durante esse período e por fim gostaria de agradecer a todas as pessoas que estiveram envolvidas direta ou indiretamente na realização desse trabalho.

Dedicatória

Gostaria de fazer uma dedicatória especial a dois professores que me incentivaram a chegar até esse momento. A minha mãe, Maria Luísa que foi a minha primeira educadora, uma excelente profissional e que sempre se dedicou ao meu ensino e me incentivou a seguir estudando.

Dedico também ao professor Paulo Jubilut que através de suas vídeo aulas e de sua plataforma de estudos, me inspirou a me tornar um biólogo e professor, um verdadeiro exemplo de profissional que todos os dias me inspira a ser melhor no meu campo de trabalho.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos de Dores	20
Tabela 2 - Técnicas de Diagnóstico da Anemia Falciforme.....	29
Tabela 3 - Tipos de Transplante.....	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Hemoglobina Molecular	13
Figura 2 - Hemácias	15
Figura 3 - Mutação	15
Figura 4 - Eletroforese em Acetato de Celulose	29

RESUMO

A anemia falciforme é a doença genética com maior incidência no mundo. Estima-se entre 300 - 400 mil novos casos / ano. No Brasil, estima-se 30-50 mil casos, e uma expectativa de vida máxima de 40 anos de idade, sendo responsável por mais de 300 óbitos por ano. Devido à sua importância na saúde pública, o presente estudo visou realizar uma revisão de literatura que abordasse a origem da doença, alterações moleculares, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. A revisão fundamentou-se em artigos publicados nas plataformas National Center for Biotechnology, Scientific Electronic Library Online e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) no período compreendido entre 1910-2022, e em sites governamentais do ministério da saúde (Brasil), entre 2001 - 2021. A doença é causada por uma mutação pontual, decorrente da troca da base nitrogenada T por A, resultando na substituição do ácido glutâmico por uma valina. Clinicamente o paciente apresenta anemia, crises dolorosas agudas, disfunção pulmonar, síndrome torácica aguda e retardo de crescimento. O Sistema Único de Saúde incluiu em seu Programa Nacional de Triagem Neonatal, o teste do pezinho como exame obrigatório e disponibilizado de forma gratuita, objetivando o diagnóstico precoce, tratamento e acompanhamento de crianças com anemia falciforme. Na maioria dos casos, o tratamento é sintomático visando combater os sintomas secundários e amenizar o sofrimento do paciente. Sendo indicado geralmente a administração da hidroxiuréia e a transfusão de concentrado de hemácias. O transplante de células tronco hematopoiéticas mostrou ser a única técnica que tem potencial curativo para a anemia falciforme. Porém, ante ao número de pacientes que necessitam de tratamento e a disponibilidade de células tronco hematopoiética (CTH) no banco de REDOME, faz-se necessário um maior investimento em campanhas educativas por meio de órgãos públicos incentivando a doação de CTH, capacitação dos profissionais de saúde e maior oferta de suporte médico para esses pacientes.

Palavras chaves: Anemia Falciforme; Hemácia; Transplante de Medula óssea; Hemoglobina S; Crise Vaso-oclusiva.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	ASPECTOS HISTÓRICOS E ORIGEM	12
3	A ESTRUTURA DA HEMOGLOBINA E SUAS ALTERAÇÕES MOLECULARES	13
4	FISIOPATOLOGIA	16
5	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	18
5.1	Anemia	18
5.2	Crises de dor	19
5.3	Síndrome Torácica Aguda	21
5.4	Infecções	22
5.5	Inflamação	23
5.6	Crises vasclusivas	24
5.8	Sequestro Esplênico	26
5.9	Acidente Vascular Cerebral	27
5.10	Hipertensão Arterial Pulmonar	27
5.11	Priapismo	28
6	DIAGNÓSTICO	29
7	TRATAMENTO	31
7.1	Transplante de Medula Óssea	32
7.1.1	Classificação do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas	33
7.1.2	Procedimentos para realização do Transplante de células Tronco Hematopoiéticas	34
7.1.3	Possíveis complicações do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas	35
8	MATERIAIS E MÉTODOS	36
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
	REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme foi descrita, pela primeira vez, em 1910 pelo médico cardiologista americano, James Herrick, que constatou a presença de glóbulos vermelhos falciformes em um jovem negro, com anemia grave, icterícia e com dores fortes nas articulações (BRASIL, 2015). É caracterizada pela alteração morfológica nos glóbulos vermelhos do sangue (hemácias), transmitida hereditariamente de forma autossômica recessiva (ANVISA, 2002).

A doença é causada por uma mutação pontual, no cromossomo 11, decorrente da troca de uma base nitrogenada timina (T) por uma adenina (A), resultando na substituição do ácido glutâmico por uma valina (GTG - GAG) (BONINI-DOMINGOS et. al., 1997; LAGUARDIA, 2006). Essas mudanças desencadeiam uma menor afinidade das hemácias com o oxigênio, fazendo com que essas desenvolvam um acúmulo de cadeias maiores de hemoglobinas, bem como, formem feixes intracelulares em suas extremidades, adquirindo um formato de foice, por isso o nome falciforme (ANDREOLI et al., 1997 p. 57).

Epidemiologicamente, a anemia falciforme é a doença genética com maior incidência no mundo. A estimativa global de nascimento de pacientes falciformes é de 300 - 400 mil novos casos / ano, sendo a maior parte desses, cerca de 230 mil casos, provenientes da África Subsaariana. No Brasil, estima-se que a população de pacientes falciformes seja de 30-50 mil indivíduos, esses com expectativa de vida máxima de 40 anos de idade. Além disso, de acordo com o ministério da saúde do Brasil, a anemia falciforme é responsável por mais de 300 óbitos por ano (DIAS, 2016, CAVALCANTE, 2011).

O quadro clínico da anemia falciforme é muito variável, devido principalmente, ao processo precoce da hemólise e ao processo de vaso-oclusão. Comumente, o paciente falciforme apresenta anemia, crises dolorosas agudas, disfunção pulmonar, síndrome torácica aguda e retardo de crescimento, além da redução da expectativa de vida (SIMÕES et.al., 2010). De um modo geral, o diagnóstico é realizado a partir dos testes de eletroforese de hemoglobina em solução ácida ou solução alcalina, ambas com acetato de celulose. Porém, o método mais eficaz de detecção precoce

da anemia falciforme é o teste do pezinho, teste incluso no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), desde o ano de 2001 (BRASIL,2015).

Na maioria dos casos o tratamento é sintomático, visando combater os sintomas secundários (por exemplo, anemia e dores) e amenizar o sofrimento do paciente. Além disso, é indicada a administração da hidroxiuréia e a transfusão de concentrado de hemácias (BRASIL, 2015). Em julho de 2015 através da portaria Nº 30 o ministério da saúde depois de um relatório de recomendações da comissão Nacional de Incorporação e Tecnologias no SUS (CONITEC) incorporou ao SUS o procedimento de transplante de células- tronco hematopoiéticas (TCTH), como alternativa para tratamento da anemia falciforme (CAIRES, 2015).

Visto a grande relevância dessa doença, a revisão de literatura teve como objetivo, contemplar os seguintes conteúdos: aspectos históricos e origem da doença, alterações moleculares, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento para a anemia falciforme.

2 ASPECTOS HISTÓRICOS E ORIGEM

Historicamente, a literatura revela que os primeiros casos da mutação, causadora da anemia falciforme, tiveram origem na África Subsaariana em Benin, Senegal, Bantu, Camarões e na Ásia - nas regiões da Arábia e Índia. No Brasil, a doença apresenta maior incidência nas regiões Norte e Nordeste, devido a maior concentração de pessoas negras. O Norte e Nordeste abarca entre 6% - 10% da população com a anemia falciforme, enquanto as regiões Sul e Sudeste têm de 2 a 3% (BRASIL, 2015).

No Brasil, a primeira referência da Anemia falciforme foi realizada em 1835, pelo médico, professor e político, José Matias da Cruz Jobim. Em 1910, o médico americano, James Herrick, descreveu e comprovou a presença de hemácias com forma de foice, evidenciando cientificamente características dessa doença (BRASIL, 2015).

Em 1947, o médico brasileiro Jessé Accioly, que na época fazia estudos na área de hematologia, através de um heredograma, descobriu que a anemia falciforme é uma doença adquirida de forma autossômica recessiva, ou seja, uma doença hereditária. Dois anos após, em 1949, James Van Gundia Neel médico geneticista norte americano, comprovou a veracidade dessa informação chegando aos mesmos resultados que o médico Brasileiro (BRASIL, 2015).

Em 1954, Anthony Alisson, médico inglês foi o primeiro a relatar em seus estudos que a anemia falciforme pode ser um exemplo de seleção natural, sobretudo quando associada à malária - doença infecciosa, causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, principalmente os das espécies *P. vivax* e *P. falciparum*, organismos responsáveis por levar surtos endêmicos da malária - problema grave de saúde pública, em todo o mundo (SOUZA, 2017; BRAGA, FONTES, 2011, BRASIL, 2015).

Esse relato está fundamentado, a partir da resistência à malária, observada em indivíduos africanos, acometidos pela anemia falciforme. Nesses indivíduos, o parasito causador da malária não consegue completar seu ciclo de vida devido a conformação alterada das hemácias, característica que confere, ao gene mutante, vantagens evolutivas contra a infecção pela malária, selecionando-o durante gerações (CAVALCANTE, 2011).

No entanto, apenas em 1978, Yuet W. Kan e Andrée Dozy, médicos geneticistas, a partir da Biologia Molecular, revelaram uma diferença na sequência de bases nitrogenadas: guanina-timina-guanina (GTG) para guanina-adenina-guanina (GAG), responsável pela substituição do aminoácido Ácido glutâmico por Valina (BRASIL, 2015).

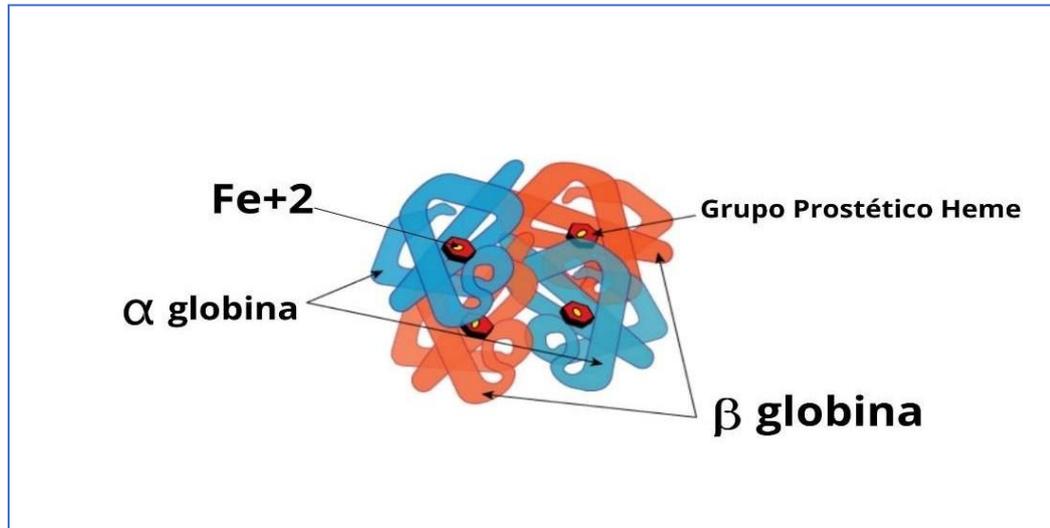
Em âmbito nacional (Brasil), no ano de 2001, O Sistema Único de Saúde, incluiu em seu Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) o teste do pezinho como exame obrigatório e disponibilizado de forma gratuita, objetivando o diagnóstico precoce, tratamento e acompanhamento de crianças com a anemia falciforme (BRASIL, 2015).

No ano de 2011, a anemia falciforme foi adicionada a rede cegonha, projeto que instituiu a inclusão do diagnóstico da doença falciforme na rotina do pré-natal paratodas as gestantes. Essa ação que objetiva identificar gestantes com anemia falciforme para assegurar o pré-natal, de pacientes de alto risco, em ambulatório adequado e, desse modo, contribuir para a redução da morbimortalidade materna, buscando cuidado integral, de qualidade e humanizado (BRASIL, 2015).

3 A ESTRUTURA DA HEMOGLOBINA E SUAS ALTERAÇÕES MOLECULARES

A hemoglobina é uma proteína localizada no interior das hemácias, células responsáveis pela circulação de oxigênio no corpo. Em situação normal, a hemoglobina é esferoide e globular, constituída por quatro subunidades e um grupo prostético. As quatro subunidades são duas cadeias alfa e duas cadeias beta. O grupo prostético é constituído a partir da união da protoporfirina IX (anel porfirínico) a uma molécula de Fe^{+2} (NETO, PITOMBEIRA, 2003; SANTOS E CHIN, 2012). (Figura 1).

Figura 1 - Hemoglobina Molecular: Estrutura da hemoglobina normal. Presença das duas cadeias alfa, duas cadeias beta, grupo prostético heme e do ferro.



Fonte: Adaptado de Brasil (2015)

As junções entre as cadeias alfa e beta produzem diferentes tipos de hemoglobinas, que são produzidas desde a fase embrionária até a fase adulta (NETO, PITOMBEIRA, 2003). Segundo SANTOS E CHIN (2012) às hemoglobinas são classificadas de acordo com a composição de suas cadeias em:

- Hemoglobina A (HbA) - composta por duas cadeias alfas e duas betas ($\alpha_2\beta_2$) - equivalendo a 96% de toda a hemoglobina produzida ao longo da vida do indivíduo adulto normal;
- Hemoglobina A2 (HbA2) - composta por duas cadeias alfas e duas deltas ($\alpha_2\Delta_2$) - equivalendo a aproximadamente 2,5% de toda hemoglobina produzida durante a vida adulta;
- Hemoglobina fetal (HbF) - composta por duas cadeias alfa e duas gama ($\alpha_2\gamma_2$) - apresentando-se em maior percentual durante o desenvolvimento intrauterino e tendo suas concentrações reduzidas ao longo da vida.

Diferentemente da hemoglobina normal que tem sua estrutura e tempo de funcionalidade definidos (em torno de 120 dias), a hemoglobina falciforme adquire o formato de foice a partir de alterações estruturais causadas por uma mutação genética (Ferraz, 2007). Essas alterações ocorrem, inicialmente, pela substituição da base nitrogenada adenina por timina, no códon 6 ($GAG \rightarrow GTG$), do gene da globina beta. Com a substituição dessa base, ocorre a troca no aminoácido (Ácido glutâmico para Valina - $\beta 6Glu \rightarrow Val$), desencadeando a síntese de moléculas com a hemoglobina

anormal (HbS), molécula incapaz de transportar oxigênio (desoxigenadas) (BANDEIRA,1999).

Dessa maneira, a hemoglobina é físico-química alterada (diminuição do pH, aumento de temperatura, e ausência de oxigênio) com perda de cargas elétricas. O formato de foice dos glóbulos vermelhos, dar-se através da polimerização da desoxiHbS; a presença de HbS intracelular ajuda nesse fenômeno. Quando se apresenta em estado de completa desoxigenação, causa alteração na membrana das hemácias e torna-se permanente a forma de foice na célula (BRASIL, 2015) (Figura 2).

O formato de foice das hemácias tem como consequência a hemólise (destruição), precoce dos glóbulos vermelhos (DI NUZZO; et al, 2004; SANTOS; CHIN, 2012). Essa sequência de eventos causa deformação e rigidez na membrana celular da hemácia, fenômeno patológico conhecido como vaso-oclusão – responsável por alterações na estrutura e função em diferentes órgãos e sistemas do paciente falciforme (PITOMBEIRA, 2003).

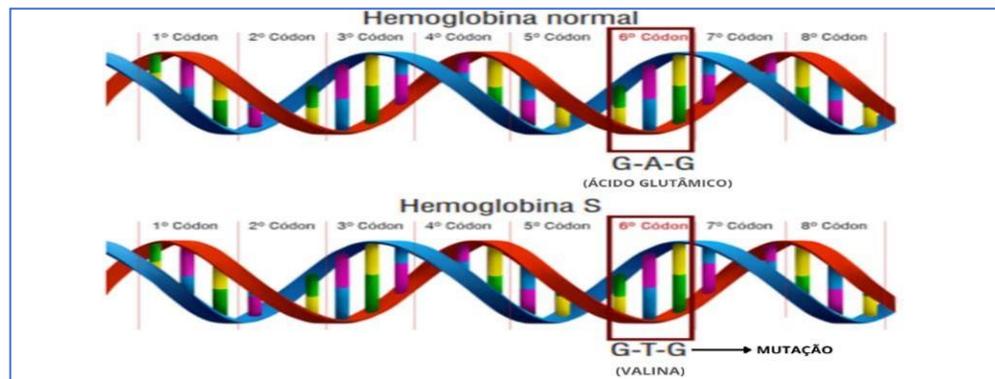
Figura 2 - Hemácias: diferença morfológica entre a hemácia de um indivíduo normal e de um indivíduo com anemia falciforme.



Fonte: Adaptado de Brasil (2015)

No cromossomo 11 ocorre uma mutação nos genes e o RNAm passa informações para produção da globina beta S que se agrupam em dímeros, posteriormente em tetrâmeros com as globinas alfas. O grupo prostético heme se liga ao ferro formando a HbS. (NAOUM, 2011) (Figura 3).

Figura 3 - Mutação: Substituição da base adenina por timina no códon 6 do gene da hemoglobina normal, formando a hemoglobina s.



Fonte: Adaptado de Brasil (2015)

4 FISIOPATOLOGIA

A característica marcante das células falcizadas é o formato de foice. A formação desse fenômeno implica também alterações fisiológicas no organismo, gerando efeitos patológicos no paciente que apresenta a anemia falciforme (BRASIL, 2015).

O processo de falcização ocorre quando a molécula de HbS passa por desoxigenação. Durante a desoxigenação as moléculas de HbS se unem e formam polímeros, fazendo com que modifique a estrutura da hemácia provocando a falcização, deixando as células do sangue mais frágeis, menos maleáveis e mais susceptíveis a hemólise (NAOUM, 2011).

A formação de polímeros de HbS impede o uso de oxigênio (O_2) pela hemoglobina, deixando-o livre e resultando na formação do O_2^- , ou seja, formando íons superóxidos. Esses íons superóxidos atacam a membrana das hemácias e destroem os ácidos graxos, causando lesões na membrana. O íon superóxido oxida a HbS, transformando-a em meta HbS. As moléculas de meta HbS, por sua vez, se agrupam formando os Corpos de Heinz - precipitação de cadeias globínicas, na membrana das hemácias, quando ocorre a oxidação dessas - alterando a disposição de fosfatidilserina, deixando-a exposta (NAOUM, 2011).

A fosfatidilserina é uma molécula de adesão encontrada em maior concentração na membrana interna da célula, e sua exposição pode levar a ligação entre a hemácia e o endotélio. Estudos relacionam a exposição dessa molécula à formação de trombina, com conseqüente geração de coágulos de fibrina. Dessa maneira, a fosfatidilserina é uma das responsáveis pelo processo de vaso-oclusão, um dos eventos mais característicos da doença falciforme (NAOUM, 2011).

Além disso, a alteração das hemácias para o formato de foice desencadeia a perda sódio e potássio celular. Essa perda favorece o acúmulo da hemoglobina alterada (HbS), resultando na elevação de cálcio no interior da célula e no aumento nos níveis da hemoglobina corpuscular média (CHCM), além de redução na permeabilidade celular (HOFFBRAND, 2008 p .83).

Quando comparadas às células normais, as células falciformes, têm uma maior quantidade das moléculas de adesão *PS*, *CD36*, *CD47*, *CD49d* e *BCAM/LU* - moléculas que influenciam a interação das hemácias com outras células e com o endotélio, e que aumentam o processo de vasocclusão (NETO e PITOMBEIRA, 2003). A vasocclusão é responsável por complicações no organismo como, crises de dores, infartos teciduais e o comprometimento do baço (NETO E PITOMBEIRA,2003). Também, os macrófagos - células do sistema imunológico – fagocitam células falcizadas, liberando citosinas e desencadeando alterações metabólicas como contração vascular e aumento da frequência cardíaca (ZAGO & PINTO, 2011).

O processo de adesão das hemácias ao endotélio vascular é um dos motivos de iniciação de alterações fisiológicas na estrutura desses glóbulos vermelhos, levando as alterações moleculares até os tecidos. Esse fenômeno gera hipóxia e obstrução dos capilares, podendo desencadear uma reação inflamatória no organismo além de favorecer a infecção por vírus. Em pacientes portadores da anemia falciforme, fatores como lesões no endotélio e alterações no metabolismo do óxido nítrico, favorecem o desenvolvimento do processo inflamatório constante (ZAGO & PINTO, 2007).

Dessa maneira, alterações como mutação, polimerização da HbS, falcização e modificações na membrana, em níveis molecular e celular, causam em tecidos e órgãos isquemia, hipóxia, hemólise, inflamações, lesões na circulação, adesão da célula ao endotélio e ativação da coagulação. Como conseqüência, surgem as

manifestações clínicas, das quais, anemia, dor (síndrome mão-pé, dor abdominal), síndrome torácica aguda, hipertensão pulmonar, asplenia, úlceras de perna, AVC entre outras (ZAGO et al., 2007).

5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A anemia falciforme é uma doença crônica que interfere significativamente na qualidade de vida dos pacientes nos âmbitos individual e social. Os sintomas da doença variam entre os indivíduos iniciando, geralmente, nos primeiros meses de vida (BRASIL;2015). Dentre os sintomas comumente relatados estão a anemia e crises de dor. Na infância, é comum a associação da anemia falciforme com infecções por parvovírus. Na idade adulta, frequentemente, é observado o sequestro esplênico e dor torácica (BRUNETTA, 2010, BRASIL, 2015).

5.1 Anemia

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia é a condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo do normal. Na anemia falciforme, essa condição ocorre devido às propriedades anormais da HbS, levando as hemácias a assumir a conformação de foice, com conseqüente destruição precoce (hemólise em menos de 120 dias) (MESSALA, 2008,).

Em geral, os sintomas da anemia são cansaço, fraqueza, indisposição e a palidez (BRASIL, 2015). Em indivíduos de idade avançada os sintomas podem ser mais graves, com a manifestação de cardiomegalia e insuficiência do coração. Em pacientes falciforme, no entanto, a anemia geralmente não causa tantas complicações, pois esses desenvolvem um mecanismo adaptativo em que o organismo passa a produzir maiores quantidades de 2,3 difosfoglicerato (2,3 – DPG), substância que ajuda na liberação de oxigênio nos tecidos, tornando os sintomas menos aparentes (ZAGO et.al, 2007).

Durante os primeiros anos de vida a anemia pode se agravar devido a infecção pelo parvovírus que causa uma parada passageira da eritropoiese (processo de maturação das hemácias que ocorre na medula óssea). (ANTÔNIO, 2007). Nas crises

agudas ocorre o acúmulo de sangue nos sinusóides esplênicos, o que diminui a concentração da hemoglobina. A queda brusca nos níveis de hemoglobina é uma complicação séria que pode levar a morte do paciente, é comum ocorrer em crianças menores de 5 anos com anemia falciforme.

5.2 Crises de dor

As crises de dor são as primeiras manifestações da doença, podem ter início aos 6 meses de vida, atingindo os braços, pernas, articulações, tórax e abdômen. Nas crianças, essas crises são caracterizadas por inflamação nos tornozelos, punhos, dedos e/ou articulações, denominadas síndromes mão-pé ou dactilite. Ainda, fatores como febre, desidratação, perda de temperatura corporal, exposição prolongada ao frio, atividade física extenuante e estresse emocional, também podem ser responsáveis por desencadear crises de dores (BRASIL, 2015).

As dores são classificadas de acordo com o estágio (agudo e crônico) e de acordo com a origem (somática, visceral e neuropática). A dor aguda no paciente falciforme está associada a isquemia tecidual aguda provocada por um processo vaso oclusivo. A síndrome torácica aguda tem como sintomas a dor torácica aguda, se estiver em um nível alto, acompanhado de febre e hipoxemia (ZAGO et.al, 2007). Para o cessamento da dor aguda, na maioria dos casos, é necessário interromper o processo de vasoclusão o mais breve possível. Além da utilização de analgésicos em casos mais leves e da hidratação endovenosa com salina a 0,9%, utilizada para diminuir os níveis de viscosidade no sangue. (BRASIL, 2006 e ZAGO et.al, 2007).

A dor crônica pode ser desencadeada por diferentes fatores, em regiões com baixa vascularização a isquemia óssea crônica provoca a necrose asséptica de regiões do úmero, tibia e fêmur, porém pode ser encontrada em diferentes regiões do corpo (ZAGO et al, 2007). A citar, nos ossos da face - acompanhado de paralisia em um dos músculos oculares (oftalmoplegia) e uma queda da pálpebra superior (ptose palpebral). Deve-se ter cuidado ao diagnosticar esse quadro pois o infarto ósseo geralmente é confundido com artrite séptica, no cotovelo e joelho, e com osteomielite em outras regiões (LOBO et al, 2007).

O tratamento de modo geral é a utilização de próteses ortopédicas, porém em pacientes falciformes deve-se ser utilizada com cautela em pacientes com grande comprometimento, devido as probabilidades maiores de infecções pós-operatórias (ZAGO, et.al,2007).

Os quadros clínicos de dor podem ser classificados de acordo com a origem em nociceptiva e neuropática. A dor nociceptiva ocorre por uma lesão nos tecidos, tendo como fatores que influenciam esse processo um estímulo como calor ou pressão ou em decorrência de uma doença. Esse grupo de dor abrange a crise algica podendo ser visceral ou somática (LOBO et.al, 2007).

A dor neuropática tem origem de danos às células do sistema nervoso ou axomas sensoriais, sendo caracterizada por sensação de choque ou queimação, causando uma hipersensibilidade da área afetada e alterando a funcionalidade do sistema nervoso (LOBO et.al, 2007). A tabela 1 abaixo tem por finalidade classificar os tipos de dores existentes na anemia falciforme.

Tabela 1 - Tipos de Dores

Dor	Característica
Nociceptiva Somática	Constante e bem localizada, ativação de nociceptores causando sensibilidade do sistema nociceptivo. Ex: Dor óssea por processo de vaso-oclusão.
Nociceptiva Visceral	Constante e mal localizada, relacionada a sítios cutâneos. Causada pela ativação de nociceptores ou componente autonômico Ex: Dor no gradil costal (dor ao tossir ou espirrar na região das costelas), ocorrência em pacientes com síndrome torácica aguda.
Neuropática	Lesões no sistema nervoso e em áreas adjacentes. As dores são semelhantes a sensação de choque, queimação, redução ou perda total de sentido (disestesia). Essas dores são causadas por uma descarga paroxística do sistema nervoso central, periférico, ou do componente autonômico.

Fonte: Adaptada de LOBO et.al (2007)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) 2014, criou uma escala dividida em degraus para poder classificar melhor os tipos de medicamentos que devem ser utilizados em cada nível de dor.

1º Degrau - Analgésico não opióide, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e adjuvantes (substância adicionada ao medicamento para melhorar as características organolépticas).

2º Degrau - Opióide fraco, AINES, adjuvante 3º

Degrau - Opióide potente, AINES, adjuvante

Entre os fármacos não opióides estão o dipirona e o paracetamol – os Opióides considerados fracos são a codeína e o cloridrato de tramadol. Os opióides fortes são: morfina, metadona, oxitocodona, buprenorfina. Entre os anti-inflamatórios não esteroidais são usados: o Ácido Acetilsalicílico (AAS) e o Ibuprofeno. Para aliviar a dor recomenda-se uma combinação de medicamentos, pois a interação entre eles causa um efeito mais nítido no organismo. Ao fazer uso de um medicamento e este não fizer o efeito esperado recomenda-se aumentar para um grau mais elevado para alívio da dor (LOBO et.al, 2007).

5.3 Síndrome Torácica Aguda

A síndrome torácica aguda (STA) é uma condição pulmonar grave causada pelo bloqueio do fluxo sanguíneo para o tórax e pulmões. As principais consequências são lesão pulmonar e o déficit respiratório - com a redução dos níveis de oxigênio no corpo - responsável pela maior causa de hospitalização em crianças falciformes, e por mais de 25% dos óbitos prematuros (GUALANDRO et.al., 2007). Os principais sinais e sintomas da STA são: infiltrado pulmonar (líquido presente nos bronquíolos e alvéolos pulmonares, causando inflamação na região), tosse, dor torácica, taquipneia (respiração mais acelerada), e dispneia (dificuldade para respirar), e em crianças a febre é um sintoma muito característico (BRASIL, 2015).

Entre os fatores que favorecem a hipóxia torna-se válido enfatizar as infecções, a embolia gordurosa por infarto da medula óssea, apneia do sono e o tromboembolismo,

consequentemente, contribuindo com o acúmulo de células falcizadas na circulação e causando um agravamento no quadro de STA (GUALANDRO, et.al, 2007).

O tratamento da STA é sintomático, voltado a amenizar as dores torácicas e restabelecer a homeostase respiratória do paciente, inclusive para os casos associados a infecções. De modo geral a medicação é a partir da hidroxiuréia (medicamento utilizado para diminuir a hemólise e evitar a adesão das hemácias ao endotélio) e/ou com transfusão de um concentrado de hemácias. Para os pacientes com infecções bacterianas, comumente causada por *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* é necessário também a utilização de antibióticos (GULANDRO et.al, 2007).

5.4 Infecções

As infecções bacterianas e virais são complicações graves e comuns em pacientes que apresentam anemia falciforme, podendo causar a morte em crianças nos primeiros anos de vida e durante o seu desenvolvimento adulto (DI NUZZO & FONSECA, 2004). É comum a infecção pelo o parvovírus B19 que destrói a célula eritróide humana, impedindo a formação de hemácias e aumentando o quadro de anemia. Em geral, a infecção não atinge as outras células do sangue, porém eventualmente pode causar leucopenia (diminuição na quantidade de leucócitos sanguíneos) (DI NUZZO & FONSECA, 2004).

Devido à crise aplástica - parada parcial ou total da produção de células da medula óssea (principalmente as hemácias) é comum que ocorram infecções por organismos encapsulados como o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e *Pneumococos*. Essas infecções podem provocar acidose, desidratação ou hipóxia, resultando na produção de citocinas inflamatórias que expressam moléculas de adesão endoteliais, e levando a um aumento de crises de falcização (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

Os agentes etiológicos mais associados a infecções por bactérias em pacientes com anemia falciforme são: *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Hib*, *Escherichia coli* e *Klebsiella spp.* A literatura revela que em pacientes falciformes, essas infecções tornam-se cada vez mais comum, após os 10 anos de idade. A

infecção bacteriana em pacientes com anemia falciforme apresenta maior risco devido a sepse (reação do organismo a uma infecção) esse quadro deve ser tratado de forma imediata ou pode ser letal para o indivíduo (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

O paciente falciforme, nos primeiros anos da infância, apresenta complicações recorrentes no baço, como esplenomegalia (aumento no tamanho baço), que pode evoluir com trombose, causando fibrose ou atrofia nesse órgão. A esplenomegalia ocorre devido a hemólise, sobrecarregando o baço, que tem função de armazenar as células mortas e doentes do sangue (DI NUZZO & FONSECA, 2004). Crianças com anemia falciforme menores de 5 anos podem sofrer autoesplenectomia (repetidos episódios de vasclusão e infartos) causando perda total da função do baço. Dessa forma, as infecções estão mais suscetíveis nesses pacientes, porque esse órgão apresenta função imunológica (DI NUZZO & FONSECA, 2004).

Nessas circunstâncias, o tratamento básico para pacientes falciformes é a transfusão do concentrado de hemácias; também, se utilizam antibióticos (oxacilina com ceftriaxona;) e vacinas para meningococo, pneumococo, *Haemophilus influenzae b* (BRUNETTA;2010).

5.5 Inflamação

De modo geral, a inflamação é uma resposta do organismo a infecções ou a lesões teciduais. Porém, em pacientes com anemia falciforme os processos inflamatórios tornam-se permanentes devido a mecanismos de retroalimentação, formando um ciclo inflamatório duradouro (ZAGO et.al., 2007).

Um dos fatores responsáveis pelo fenômeno de inflamação no organismo é a lesão endotelial, uma vez que as células endoteliais são responsáveis por evitar a formação de coágulos (hemostasia) e produção de óxido nítrico (NO), podendo desencadear uma cascata de eventos inflamatórios (ZAGO et.al., 2007). A hemoglobina ao aderir-se ao endotélio sofre hemólise, sendo liberada e interagindo com o óxido nítrico (NO), que posteriormente libera arginase no plasma. Como consequência ocorre a vasoconstrição, que diminui o fluxo de sangue e favorece o processo de falcização das hemácias. As células do endotélio além de liberar NO, produzem a endotelina-1, um peptídeo, vasoconstritor de pequenas artérias e veias, que aumenta os processos de inflamação (BRUNETTA, 2010).

A endotelina -1, além de atuar na vasoconstrição, auxilia na produção de citocinas inflamatórias pelos monócitos e de substâncias que produzem superóxidos. Essas citocinas inflamatórias estimulam as plaquetas a liberarem os multímeros de Von Willebrand que estimulam a ligação entre endotélio, plaquetas e hemácias falciformes por um receptor e vitronectina. Também, os neutrófilos se tornam ativos por estímulos das citocinas e vão para o sítio inflamatório, expondo em sua superfície uma maior quantidade de moléculas de adesão, gerando uma interação maior entre o endotélio e as células falciformes gerando também fenômenos de vasoclusão (ZAGO et.al, 2007).

5.6 Crises vasoclusivas

As crises vasoclusivas têm início com a interação entre as células endoteliais, as células falcizadas e os componentes plasmáticos. Essa interação causa uma desestabilização em moléculas vasodilatadoras e vasoconstritoras, possibilitando o desenvolvimento de vasoconstrição (MARTINS, 2009, p.20).

A vaso-oclusão é causada, primordialmente, por alguns fatores como a ativação de células (lesionadas) e adesão de hemácias e leucócitos, (ambos ao endotélio) acidose e/ou hipoxia, ativação do processo de coagulação, resposta a inflamação e menor quantidade de óxido nítrico para o organismo (MARTINS, 2009, p.20; SIMÕES et.al, 2007). Além disso, fatores como febre, desidratação, estresse físico, apneia do sono, estresse emocional e ingestão de bebidas alcoólicas, também podem contribuir para o processo de vaso-oclusão (SANTOS et.al, 2017, SIMÕES et.al, 2007).

As crises vasoclusivas apresentam diferentes intensidades e período de duração - de 4 a 6 dias, ou semanas. As regiões do corpo comumente afetadas por essas crises são o fêmur, região lombar e joelhos. Além disso, a crise vaso-oclusiva é um fator de iniciação para o aparecimento de outros sintomas como crises hemolíticas, úlceras de membros inferiores, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, priapismo, necrose asséptica de fêmur, retinopatia, insuficiência renal crônica, auto esplenectomia e acidente vascular cerebral (NETO, PITOMBEIRA;2003).

De modo geral, para as dores leves/moderadas são utilizados analgésicos como dipirona e paracetamol (SIMÕES, 2007). Em casos mais extremos, a critério médico, pode haver administração de oxigenoterapia, terapia transfusional e de opióides. Porém, para a administração de opióides, são necessárias maiores cautelas visando a integridade renal do paciente falciforme (BRUNETTA, 2010).

Em crises resistentes pode ser administrado concentrado de hemácias- sem leucócitos e proveniente de doador sem o traço falciforme - desde o receptor dessa hemácia tenha no máximo 30% de hematócitos (volume de hemácias em sua corrente sanguínea). Além disso, com o intuito de evitar aloimunização, as hemácias devem ser compatíveis com Rh e kell (Sistemas classificatórios de grupos sanguíneos) (BRUNETTA, 2010).

5.7 Complicações Hepáticas

A anemia falciforme pode levar a complicações hepáticas secundárias - icterícia, colúria, sequestro hepático, crises agudas de falcização e colestase intra- hepática - que se manifestam de forma aguda e exigem uma intervenção imediata (SAAD et.al, 2007).

A icterícia e a colúria tem origem devido ao aumento da hemólise e consequente excesso de bilirrubina - pigmento produzido através de quebra de hemácias - na circulação, sendo indicativos de comprometimento hepático, sobretudo, em pacientes com anemia falciforme (ANVISA, 2002). Enquanto a icterícia é caracterizada pela cor amarelada da pele, mucosas e parte branca do globo ocular (esclerótica), a colúria é caracterizada pelo escurecimento da urina (BRASIL, 2015).

A crise aguda de falcização hepática é caracterizada por dor no quadrante superior direito, febre, náusea, hepatomegalia (aumento do tamanho do fígado) e icterícia. Laboratorialmente, o paciente apresenta alterações nos níveis das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Esse fenômeno geralmente reverte-se em 3 a 14 dias com uso de analgésico e hidratação (SAAD et.al., 2007).

O sequestro hepático tem como características dor no quadrante superior direito, hepatomegalia, redução dos níveis de hematócrito, e menos comumente, alterações nas enzimas AST e ALT. O tratamento desse fenômeno pode ser feito com transfusão, observando-se o risco de hipovolemia (redução do volume de sangue do indivíduo). (SAAD et.al., 2007).

A colestase intra-hepática, que é a causa da hipóxia e isquemia das células hepáticas, é uma alteração secundária ao processo de falcização com características semelhantes a crise de falcização hepática. Contudo, existe ainda um aumento acentuado de bilirrubina, insuficiência renal, coagulopatia e encefalopatia hepática. O tratamento deve ser feito através da transfusão de troca e transfusão de plasma congelado (SAAD et.al., 2007).

5.8 Sequestro Esplênico

O sequestro esplênico (SE) - evento agudo grave (EAG) - é um dos principais fatores de morbidade e mortalidade em pacientes com anemia falciforme. Caracterizado pelo aprisionamento de hemácias em forma de foice no baço, o SE tem como consequência o aumento da funcionalidade e do tamanho do órgão, bem como a queda nos níveis de hemoglobina (BRUNIERA, 2007). O evento agudo grave está associado em uma tentativa do baço de eliminar a grande quantidade de células falcizadas, que leva a uma sobrecarga do órgão, sendo um dos grandes responsáveis pela mortalidade em crianças que apresentam a anemia falciforme (BRASIL, 2015).

O SE tem como principal sintoma um mal súbito, o qual pode ser observado a partir dos sinais clínicos: palidez excessiva, dor abdominal, sudorese, taquicardia, taquipneia, síndrome torácica aguda (STA), e choque hipovolêmico (perda de grandes quantidades de líquidos e sangue). O SE prejudica a circulação sanguínea desencadeando problemas em vários órgãos, podendo levar o indivíduo, principalmente crianças, ao óbito. (MARTINS, 2009).

Dessa maneira, o tratamento, que visa manter níveis estabilizados de hemoglobina, é realizado a partir de hidratação venosa e transfusão de eritrócitos, ainda podendo haver a necessidade da realização da retirada total ou parcial do baço (BRUNETTA, 2010, p 235).

5.9 Acidente Vascular Cerebral

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) ocorre quando vasos que levam sangue ao cérebro entopem ou se rompem, impedindo a circulação sanguínea, com consequente paralisia da área cerebral afetada. Essa complicação, classificada em isquêmica e hemorrágica, tem ocorrência em qualquer faixa etária (BRASIL, 2020).

O AVC isquêmico ocorre quando uma artéria é obstruída por um trombo ou por um êmbolo (trombo que se desprende da parede do vaso e viaja pela corrente sanguínea), causados pelo acúmulo de hemácias falcizadas na corrente sanguínea. O AVC hemorrágico ocorre pelo rompimento de um vaso no cérebro provocando uma hemorragia interna, esse tipo de AVC é menos comum, mas apresenta uma taxa de letalidade maior entre os pacientes (BRASIL, 2020).

As manifestações clínicas do AVC, podem levar o paciente a convulsões e coma, inclusive, deixando sequelas como: paralisia parcial do movimento corpóreo (hemiparesia); diminuição parcial da sensibilidade no corpo (hemianestesia); deficiência do campo visual; comprometimento da fala (afasia); paralisia de nervos cranianos, além de desfecho extremo, óbito. Contudo, em alguns casos, pode haver recuperação completa, sem sequelas (BRASIL, 2015).

O tratamento para o AVC tem como objetivo restabelecer o fluxo vascular, sendo realizado através de transfusão de concentrado de hemácias e/ou neurocirurgias, além, da necessidade de internação hospitalar para recuperação adequada (BRUNETTA; 2010).

5.10 Hipertensão Arterial Pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) clássica é caracterizada pela pressão arterial elevada na circulação dos pulmões. Em pacientes falciformes a HAP é desencadeada, também, pela anemia hemolítica, devido a liberação de fatores inflamatórios como a hemoglobina livre e arginase no plasma (MACHADO, 2007).

De modo geral, os pacientes falciformes possuem maior débito cardíaco, tromboembolismo, hipóxia, doenças crônicas no fígado e baço, além da redução do óxido nítrico (GUALANDRO, 2007).

Além disso, o perfil do paciente com HAP na doença falciforme é em geral de idade avançada, com pressão arterial e sistêmica elevada, anemia hemolítica, saturação de oxigênio por oximetria, funções renais e hepáticas pouco desenvolvidas, bem como com histórico de número elevado de transfusões de hemácias, cujos sintomas se expressam através da insuficiência cardíaca esquerda ou fibrose pulmonar (MACHADO, 2007).

O tratamento para a HAP deve ser realizado com hidroxiuréia (um dos medicamentos mais eficientes para tratar de forma paliativa os sintomas da anemia falciforme), visto que ele aumenta a produção da hemoglobina fetal (produzida com maior abundância durante o período de vida intrauterina) e dessa forma atua na diminuição da polimerização das hemácias com HbS e reduz os as crises de vasocclusão. Esses procedimentos permitem o aumento nos níveis de hemoglobina, facilitando a movimentação do oxigênio, assim melhorando os sintomas apresentados (BRASIL, 2002).

5.11 Priapismo

O priapismo é definido pela ereção peniana prolongada – comumente por mais de quatro horas - e dolorosa não acompanhada de estímulo sexual. A dor do priapismo ocorre devido a vasocclusão, com conseqüente redução na circulação sanguínea do pênis (WATANABE,2007).

Existem dois tipos de priapismo: o de baixo fluxo (isquêmico) e o de alto fluxo (não isquêmico). O priapismo mais frequente em portadores da anemia falciforme é o isquêmico que pode ocorrer na forma aguda ou recorrente. Episódios recorrentes podem acontecer durante o sono e tendem a cessar por contra própria. O priapismo não isquêmico está associado a ereção menos rígida comparada com o isquêmico e não está relacionada a episódios de dor, sendo comum o paciente conviver indefinidamente. (VICARI et.al 2007).

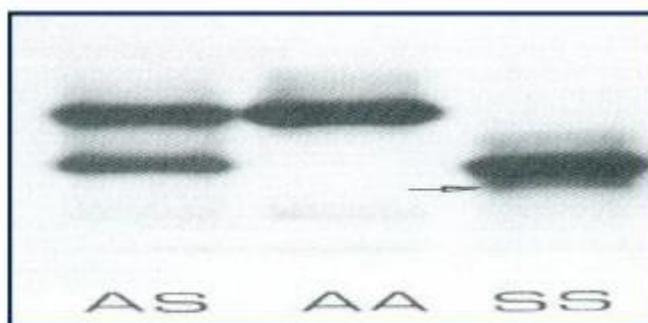
O priapismo está associado com baixo nível de hemoglobina e com alterações nos marcadores de hemólise: contagem de reticulócitos, bilirrubinas, desidrogenase láctica e aspartato aminotransferase. Além disso, pacientes com priapismo têm cinco vezes mais chances de desenvolver hipertensão pulmonar. (VICARI et.al., 2007).

O tratamento consiste, inicialmente, em hidratação, administração de analgésicos e agentes adrenérgicos (fármacos que estimulam os receptores adrenérgicos para diminuir a pressão arterial). No entanto, para os casos de priapismo irreversível, a partir de medicação, deve-se realizar procedimento cirúrgico (BRUNETTA, 2010).

6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da anemia falciforme é feito através de testes de triagem e confirmatórios. Os testes de triagem mais utilizados são o Hemograma com contagem de reticulócitos, teste de falcização, teste de Solubilidade, dosagem de Hemoglobina Fetal e Hemoglobina A2, focalização Isoelétrica, Imunoensaio e Triagem em Neonatal. O teste confirmatório mais utilizado é a eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose ou em agarose, que detecta a HbS associada a outras frações (NOGUEIRA,2013). (Figura 4).

Figura 4 – Eletroforese alcalina de hemoglobina em acetato de celulose. AS- Hb AS; AA- hemoglobina Hb AA; SS- Hemoglobina SS. A seta indica fração de meta-Hb S em paciente com anemia falciforme associada à deficiência de G-6-PD.



Fonte: Naum (2008)

O teste do pezinho, exame de triagem neonatal obrigatório, tem potencial de confirmar, logo após o nascimento da criança, a presença da HbS associada a outras frações de hemoglobinas para identificação da anemia falciforme. Esse teste é realizado através da coleta de sangue da região do calcanhar, pois é uma região com boa quantidade de vasos sanguíneos além de ser menos doloroso para o recém-

nascido. É realizado rapidamente, e se o resultado for positivo o teste é repetido para uma confirmação da patologia (SILVA,2001; MOREIRA et .al 2003).

O teste que não possui nenhum tipo de contraindicação para sua não realização, é administrado pelo SUS, de forma gratuita em hospitais e unidades de saúde. Dessa forma o teste do pezinho apresenta como objetivo diagnosticar precocemente a anemia falciforme para que possa ser melhor tratada inicialmente (ALMEIDA et.al,2009, BRASIL ,2016).

A Tabela 2 apresenta as técnicas utilizadas para um diagnóstico eficiente da Anemia falciforme.

Tabela 2 - Técnicas de Diagnóstico da Anemia Falciforme

Tipo	Técnica	Objetivo
Detecção da HbS nas hemácias.	<ul style="list-style-type: none"> • Teste de falcização das hemácias • Teste de solubilidade 	Determinar a presença ou ausência da hemoglobina modificada ou HbS nos glóbulos vermelhos.
Genótipos das hemoglobinas	<ul style="list-style-type: none"> • Eletroforese de Hb em solução alcalina com acetato de celulose. • Eletroforese de Hb em solução ácida com agarose. • Cromatografia líquida de alta pressão (HPCL). • Dosagem da Hb fetal. 	Caracteriza os principais genótipos da anemia falciforme. A hemoglobina fetal ajuda na evolução do quadro clínico e a HPCL ajuda no diagnóstico durante o período de gestação.
Determinação dos Haplótipos (Combinação de grupo de alelos, que fazem parte de um mesmo cromossomo).	<ul style="list-style-type: none"> • Reação em cadeia e Polimerase (PCR) 	Diferenciar a HbS das outras formas de hemoglobina.

Monitoramento	<ul style="list-style-type: none">• Hemograma• Morfologia eritrocitária• Dosagens de ferritina• Bilirrubinas• Ácido úrico• Fosfatase alcalina• Desidrogenase láctica	Avaliar a qualidade e quantidade de cada substância que é um marcador biológico para indicar possíveis patologias.
---------------	--	--

Fonte: Adaptada de Brasil (2015)

Contudo, a organização mundial de saúde (OMS), recomenda maior investimento, na detecção precoce e imediato tratamento da AF, objetivando a redução dos casos graves, e conseqüentemente, a redução do número de óbitos (BRASIL;2015).

A sugestão é de que haja uma maior observância por parte dos órgãos nacionais, estaduais e municipais. Essa observância terá mais força, sobretudo, a partir da divulgação do saber científico para a sociedade - através de esclarecimentos sobre a doença, aconselhamento genético e acompanhamento dos casos diagnosticados (Nogueira, 2013; BRASIL; 2002).

7 TRATAMENTO

Atualmente, os medicamentos modificadores da doença que são medicamento que previnem situações mais complicadas disponíveis para Anemia falciforme são a hidroxiuréia e a l-glutamina. Ambos podem ser administrados diariamente para reduzir a taxa de complicações agudas, no entanto, os resultados variam de acordo com cada indivíduo. Outra terapia eficaz é a transfusão de sangue que aumenta os níveis de hemoglobina para melhorar a oxigenação na anemia grave e também para reduzir a proporção de hemoglobina falciforme. Essa pode ser administrada a partir da transfusão de sangue simples que deve ser realizada quando os hematócritos (CHCM) estiverem abaixo do 20%, essa técnica tem por objetivo aumentar a

quantidade de hemácias para melhor transportar o oxigênio, porém sem alterar a porcentagem de HbS (INUSA et.al., 2019).

Já a transfusão de troca pode ser classificada em manual ou automática. A manual é caracterizada por retirada de sangue do paciente e depois ocorre uma transfusão de hemácias, tem por objetivo reduzir os níveis de HbS e geralmente é utilizada para prevenir AVE. E a automática é realizada em processadoras automáticas de fluxo contínuo ou descontínuo e tem como objetivo elevar os níveis de hematócritos e reduzir os níveis de HbS de forma mais rápida em meio a situações mais graves como AVE e STA. A principal terapia curativa é o transplante de células tronco hematopoiéticas, enquanto a terapia gênica está na fase de ensaios clínicos (INUSA et.al., 2019).

7.1 Transplante de Medula Óssea

Em julho de 2015 através da portaria Nº 30 o ministério da saúde depois de um relatório de recomendações da comissão Nacional de Incorporação e Tecnologias no SUS (CONITEC) incorporou ao SUS o procedimento de transplante de células troncos hematopoiéticas alogênicas (TCTH) como alternativa para tratamento da anemia falciforme (CAIRES,2015).

O procedimento de Transplante de células troncos hematopoiéticas (TCTH) elimina as células defeituosas, evitando a hemólise e inflamações causadas por processos vaso oclusivos, restabelecendo assim a circulação de hemácias normais no indivíduo. (SIMÕES et.al., v2007).

Na Europa e nos Estados Unidos foram realizados 1200 TCTH's - 600 na Europa e 600 no Estados Unidos. Em ambos os casos o índice de cura foi de 90%, sobretudo quando o doador compatível era o irmão. Também o risco de mortalidade observado foi de aproximadamente 5%. (TOLEDO,2015).

Num estudo realizado com 14 crianças africanas, com anemia falciforme (sem complicações severas), residentes na Bélgica, obteve-se 96% de sucesso, com 13 crianças curadas da AF e apenas uma 1 criança apresentando transplante recidiva da doença. (SIMÕES, et.al, 2010).

O Brasil apresenta o terceiro maior banco de medula óssea do mundo, com mais de 5 milhões de pessoas cadastradas no Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME). Porém, apesar dessa grande conquista, existe uma fila de espera com 800 pessoas necessitando de Transplante de medula óssea para tratamento de alguma doença. Sendo assim, o cadastro de novas pessoas, especialmente jovens é de extrema importância para manter o banco atualizado com novos doadores. (BRASIL, 2021).

7.1.1 Classificação do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

Os TCTH's podem ser classificados em autogênico, alogênico e singênico. No autogênico as células são retiradas da medula óssea do próprio paciente. No alogênico pode se retirar do cordão umbilical, medula óssea e sangue periférico de pessoas da família ou de outras pessoas sem parentesco familiar. No singênico é realizado através da medula óssea do irmão gêmeo idêntico. (VOLTARELLI, PASQUINI, ORTEGA, 2009). A tabela 3 mostra os tipos de transplantes, os doadores e a fonte de onde podem ser retiradas para o transplante.

Tabela 3 - Tipos de Transplante

Tipos de Transplante	Fonte de células Progenitoras Hematopoiéticas	Doador
Autogênico	Medula óssea Sangue periférico	Próprio paciente
Alogênico	Medula óssea Sangue periférico Sangue de cordão umbilical	Relacionado: (Irmão ou outro familiar) Não relacionado: Qualquer pessoa sem laços familiares com o paciente
Singênico	Medula óssea Sangue periférico	Irmão gêmeo idêntico

Até o momento, o TCTH alogênico é a única alternativa de cura para a Anemia falciforme. (TOLEDO, 2015). No entanto, devido à complexidade da doença, são necessárias algumas condições para que o indivíduo possa realizar esse procedimento, entre elas: as condições clínicas favoráveis do paciente; quantidade suficiente de célula para doação, sem comprometimento da saúde do doador; boas condições psicológicas do paciente e que os pacientes tenham um acompanhamento adequado pós transplante (CASTRO JR, GREGUIANNI E BRUNETTO,2001).

O TCTH é recomendado em pacientes com anemia falciforme que apresentem uma ou mais das seguintes complicações clínicas (SEBER, et.al, 2009).:

- Crises vasclusivas recorrentes e /ou priapismo (> 2 episódios no ano, ou no ano anterior ao início do tratamento crônico de transfusão de hemácias , após o uso de hidroxiuréia por pelo menos 6 meses sem resposta ou contraindicação do uso dessa substância);
- Vasculopatia cerebral demonstrada por RNM ou ecodoppler transcraniano e requerendo um tratamento crônico de transfusão de hemácias;
- Síndrome Torácica Aguda
- Nefropatia Falciforme com Taxa de Filtração Glomerular (TGF) entre 30% a 50% do esperado.

Em contrapartida, a utilização dessa técnica deve ser descartada em pacientes que apresentem hepatite aguda ou diagnóstico de fibrose hepática; insuficiência renal grave (TFG <30%), sequela neurológica funcional grave, e doença pulmonar grave. (SEBER et al., 2010).

7.1.2 Procedimentos para realização do Transplante de células Tronco Hematopoiéticas

A critério médico, antes do procedimento cirúrgico, o paciente deverá ser submetido a um tratamento quimioterápico ou radioterápico, que tem como objetivo eliminar as células doentes, reduzindo os riscos de rejeição do processo de TCTH (BRASIL,2004).

Dessa forma, existem duas maneiras de realizar esse condicionamento (Combinações de quimioterapia e ou radioterapia).

I - Condicionamento de Intensidade baixa ou não-mieloblatoivo: Substâncias imunossupressoras são adicionadas em baixa quantidade com a finalidade de reduzir a quantidade de células doentes da medula óssea.

II- Condicionamento de Intensidade alta ou mieloblatoivo: Utiliza-se intensidade maior com a finalidade de destruir todas as células da medula óssea.

A eficácia de funcionamento do transplante depende de fatores como estágio da doença, condição clínica ou doenças que possam aumentar os riscos. As complicações mais frequentes são infecções e complicações por medicamentos quimioterápicos. Após a realização do transplante e recuperação da medula, o paciente tem alta, mas deve ser acompanhado por médicos, para se certificar que não ocorra problemas. (PATON, COUTINHO, VOLTARELLI, 2000).

7.1.3 Possíveis complicações do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

Para reduzir os riscos de reação adversa ao TCTH é necessário que o doador seja compatível com os genes do antígeno leucocitário humano (HLA). O HLA é um conjunto de genes que codificam proteínas que atuam no reconhecimento celular do sistema imune, e sua incompatibilidade pode causar a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) - condição na qual as células do doador atacam o organismo receptor, podendo ocorrer em qualquer fase depois da realização do procedimento. (SIMÕES, et.al, 2010, FERRAZ, et.al, 2007).

8 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a revisão de literatura foi realizado consultas a artigos científicos originais publicados no intervalo de 1910 - 2022 disponibilizadas nas plataformas online National Center for Biotechnology (NCBI Pubmed) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Biblioteca virtual em saúde (BVS). A pesquisa fundamentou-se na plataforma governamental Ministério da Saúde (BRASIL) entre 2001 - 2021. Ainda para auxílio foi utilizado os livros: Medicina Interna básica de Andreoli et.al (1997) e Fundamentos em hematologia de Hoffbrand (2008).

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o momento, o TCTH alogênico é a única alternativa de cura para a Anemia falciforme. Devido à complexidade da doença, são necessárias algumas condições para que o indivíduo possa realizar esse procedimento, entre elas: condições clínicas favoráveis do paciente; quantidade suficiente de célula para doação, sem comprometimento da saúde do doador; boas condições psicológicas do paciente e que os pacientes tenham um acompanhamento adequado pós-transplante. Porém, a utilização dessa técnica deve ser descartada em pacientes que apresentem hepatite aguda, diagnóstico de fibrose hepática; insuficiência renal grave (TFG <30%), sequela neurológica funcional grave, e doença pulmonar grave. A eficácia de funcionamento do transplante depende de fatores como estágio da doença, condição clínica ou doenças que possam aumentar os riscos.

Porém, ante ao número de pacientes que necessitam de tratamento e a disponibilidade de células tronco hematopoiética (CTH) no banco de REDOME, faz-se necessário um maior investimento em campanhas educativas por meio de órgãos públicos incentivando a doação de CTH, na capacitação dos profissionais de saúde e na oferta de suporte médico para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALLISON, A. C. "Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection". **British Medical Journal** 1 p. 290-294, 1954.
- ANDREOLI, T.; et al. Distúrbios das hemácias. In: Andreoli, Thomas et al. **Cecil: medicina interna básica**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997, p. 368-383.
- BONNINI-DOMINGOS, C. R. B.; et.al. Hemoglobina S uma revisão **UNICIÊNCIAS**, São Paulo, v.1, n. 1, 1997.
- BRAGA, J. A. P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São Paulo, v. 29, n.3, p.233-238, 2007.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Doença Falciforme: conhecer para cuidar. Brasília, DF, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Eventos Agudos em Doença Falciforme. Brasília, DF, 2009b
- BRUNETTA D.M, *et.al.* Manejo das complicações agudas da doença falciforme, **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 43, n.3, p.231-237, 2010.
- BRUNIERA.P. Crise de sequestro esplênico na doença falciforme. **Rev. bras. hematol. Hemoter**, v. 29, n. 3, p. 259-261, 2007.
- CAIRES, L. Centro de pesquisa da USP é pioneiro em transplante de medula óssea no tratamento de anemia falciforme. **Saúde, USP Online Destaque**, São Paulo, 2015. Disponível em: < <http://www5.usp.br/94575/sus-inclui-transplante-de-medula-ossea-comotratamento-para-anemia-falciforme/> > Acesso em: 08 de jun. de 2022.
- CASTRO JR, C.G, GREGIANIN L. J, BRUNETTO, A.L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 5, p.345-360,2001.
- CAVALCANTI, J.M, Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940, **Ciências, Saúde - Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p.377-406, 2021.
- CHOU, S. T. *et al.* High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. **Blood**, Philadelphia, vol.122, n.6, p. 1062-1071, 2013.
- DI NUZZO, D. V. P; FONSECA S. F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 5 p 347-354, 2004.
- FERRAZ, M. H. C., MURAO, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São Paulo, v.29, n.3, p.218-22, 2007.
- FIGUEIREDO, M. S. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 313-315, 2007.

- GALIZA NETO, G. C; PITOMBEIRA, M. S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 51-56, 2003.
- GUALANDRO S.F.M, FONSECA G.H.H, GUALANDRO D.M. Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. **Rev. bras. hematol. Hemoter**, São Paulo, v. 29, n.3, p.291-298, 2007.
- HERRICK, J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Archives of Internal Medicine**. Chicago, v.5, p. 517-521, 1910.
- HOFFBRAND A. V, PETTIT J.E, MOSS P. A. H., **Fundamentos em Hematologia** , São Paulo, 5.ed, Artmed, 2008.
- INUSA, B.P et.al Sickle Cell Disease—Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment **Journal list**,2019.
- LAGUARDIA.J. No fio da navalha: Anemia falciforme, raça e implicações no cuidado a saúde. **Estudos Feministas**, Florianópolis, v. 14, n. 1, p- 243-262,2006.
- LOBO C, MARRA V.N, Silva R.M.G. Crises dolorosas na doença falciforme, **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. V. 29, n.3, p.247-258, 2007.
- MACHADO R.F.P. Hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme, **J. Bras Pneumol**. Bethesda, v 33, n 5 p.583-591,2007.
- NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A.; NAOUM, P. Anemia Falciforme, **Hemoglobinopatias**, 2008. Disponível em:<http://www.hemoglobinopatias.com.br/d-falciforme/diagnostico.htm>: Acesso em: 08 de jun. de 2022.
- NAOUM, P.C; NAOUM, A. F. M. **Anemia Falciforme**. Youtube,25 de fev. de 2011. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=FBXcJN1ETa4>. Acesso em: 10 de jun. de 2022.
- Nogueira K. D. A; et.al. Diagnóstico laboratorial da anemia falciforme. **Rev. cient. ITPAC**, Araguaína, v. 6, n. 4, p. 2- 5,2013.
- Osunkwo I, et al. Management Strategies and Satisfaction Levels in Patients With Sickle Cell Disease: Interim Results From the International Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY). Poster presented at: **The American Society of Hematology Annual Meeting**; December 7-10, 2019.
- PATON, E. J. A.; COUTINHO, M. A.; VOLTARELLI, J. C. Diagnóstico e tratamento das complicações agudas do transplante de células progenitoras hematopoéticas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.33 p. 264-277, 2000.
- PINTO, P. C. A. *et al*. Fatores de risco para aloimunização em pacientes com anemia falciforme. **Revista da Associação Médica Brasileira**. Rio de Janeiro, v. 57, n. 6, p. 668-673, 2011.
- RAMALHO, A.S; MAGNA, L.A. Aconselhamento genético do paciente com doença falciforme. **Rev. bras. hematol. hemoter**. Campinas, v.29, n.3, p. 229-232,2007.
- SAAD. S.T.O; TRAINA.F. Complicações hepáticas na doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. Campinas, v.29, n.3, p. 299-303,2007.
- SANTOS, T.G. et.al Origem da Relação entre Malária e Anemia Falciforme. **Id on Line Rev. Psic**. V.16, N. 61, p. 128-140, 2022.

SANTOS, J. L, CHIN.C.M. Anemia Falciforme: Desafios e avanços na busca de novos fármacos. **Quim. Nova**. Araraquara, v. 35, n. 4, p. 783-790, 2012.

SEBER.A, *et.al*. Indicações de Transplante de Células-Tronco hematopoéticas em Pediatria: Consenso apresentado no I Encontro de Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas – Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, Rio de Janeiro, v. 32, n.3, p.225-239,2010.

SIMOES, B. P. *et.al*. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 46-53, 2010.

SIMÕES, B. P. Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em doenças falciformes. **Rev. bras. hematol. Hemoter**, Ribeirão Preto, v. 29, n. 3, p. 327-330,2007.

SOUZA, J.M. et al. Fisiopatologia da anemia falciforme. **Revista transformar**, Itaperuna, v. 8, n. 8, p. 162-178, 2016.

TOLEDO, K. SUS passa a oferecer transplante de medula óssea para tratar anemia falciforme. **Agência FAPESP**, 2015. Disponível em: < http://www.agencia.fapesp.br/sus_passa_a_oferecer_transplante_de_medula_ossea_papa_tratar_anemia_falciforme/21453/ > Acesso em: 08 de jun. de 2022.

VICARI, P.; FIGUEIREDO, M.S. Priapismo na doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São José do Rio Preto, v.29, n.3, p. 275- 278,2007.

VOLTARELLI, J.C; PASQUINI.R; ORTEGA.E.T.T. **Transplante de células-tronco Hematopoéticas**. 1.ed, São Paulo, Atheneu; ,2009.

WATANABE, A.M. **Prevalência da anemia falciforme no estado do Paraná. 2007**. Dissertação (Mestrado em Medicina interna) - Programa de Pós Graduação em Medicina Interna, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007.