



ANAREGI CAROLINA DA SILVA

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA ANEMIA
FALCIFORME**

Cuiabá/MT

2024

ANAREGI CAROLINA DA SILVA

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA ANEMIA
FALCIFORME**

Projeto de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina, da Faculdade Fasipe, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina

Orientador(a): Prof^o Esp. Wdisson Cleber da Costa Fontes

Cuiabá/MT

2024

ANAREGI CAROLINA DA SILVA

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA ANEMIA
FALCIFORME**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina da FASIPE-CPA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em BIOMEDICINA.

Aprovado em:

Professor Orientador: Profº Esp. Wdisson Cleber da Costa Fontes
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor (a) Avaliador(a):
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor (a) Avaliador (a): Prof.
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Profº. Michell Charlles de Souza Costa
Coordenador do Curso de Biomedicina
FASIPE - Faculdade CPA

**Cuiabá- MT
2024**

APÊNDICE V

PROTOCOLO DE ENTREGA DA VERSÃO FINAL

Eu _____, orientador(a), pelo presente termo declaro ter feito a devida revisão do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “ _____ ” de autoria do(a) Graduando(a), _____, do(a) qual fui orientador(a) e certifiquei de que todas as orientações, sugestões e necessidades de correções feitas pela Banca Examinadora da Defesa foram acatadas e cumpridas. Sendo assim, o texto está pronto para ser entregue à Coordenação de Curso de Biomedicina conforme previsto no Regulamento de Trabalho de Conclusão de Curso.

Cuiabá- MT, de de 2024.

Assinatura do Orientador

DEDICO,

Este trabalho a todos que me ajudaram e acreditaram em mim ao longo desta caminhada

AGRADEÇO,

- Primeiramente a Deus, pois sem Ele nada disso seria possível.
- A minha mãe e meu pai que foram minha base para que eu consiga chegar até aqui.
- A toda minha família, por toda força e incentivo que me foi concedido durante todo o percurso.
- Em especial aos meus professores e orientador, que são os grandes responsáveis por todo conhecimento que adquiri durante toda graduação
- As minhas colegas de classe por todo companheirismo e apoio mútuo.
- E aos meus amigos, agradeço por sempre acreditaram, incentivaram e me motivaram a continuar.

EPÍGRAFE

“ Suba o primeiro degrau com fé.
Não é necessário que você veja toda a escada.
Apenas dê o primeiro passo. ”
– Martin Luther King

SILVA, ANAREGI. **A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA ANEMIA FALCIFORME**, 2024. 37 folhas. Monografia de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

RESUMO

A Anemia Falciforme é uma doença genética, autossômica, recessiva, que é ocasionada devido a troca das bases nitrogenadas do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta da hemoglobina localizada na posição 6 do cromossomo 11, provocando a formação da Hemoglobina S (HbS), o resultado é a perda da função das hemácias devido a hipóxia e sua morfologia bicôncava é alterada para o formato de foice. Indivíduos homozigotos (HbSS) irão desenvolver as características da doença e os indivíduos heterozigotos (HbAS) não irão desenvolver os sintomas, porém possuem o traço da doença e podem repassar aos seus descendentes a doença ou o traço. Essa anemia contribui para os processos inflamatórios, lesões teciduais, crises de vaso-oclusão e priapismo nos homens. A doença pode ser identificada logo após o nascimento através do programa nacional de triagem neonatal o “teste do pezinho” e para o correto diagnóstico são necessários exames laboratoriais complementares como: hemograma completo, contagem de reticulócitos, bilirrubina indireta, exames bioquímicos, entre outros; entretendo a eletroforese da hemoglobina é considerada padrão ouro para identificação da Anemia Falciforme. A doença possui genótipos bem específicos e definidos, porém, pode ocorrer interações da HbS com talassemias beta ou alfa e outra hemoglobinopatias levando a manifestações clínicas diferentes nos indivíduos, muitas vezes os sintomas podem ser confundidos, portanto é necessário o diagnóstico correto da doença. Este trabalho tem como objetivo demonstrar a importância do diagnóstico e a diferenciação da anemia falciforme uma vez que se trata de um problema de saúde pública no Brasil. Serão utilizados artigos publicados durante os anos 2001 até 2020 na língua inglesa e portuguesa.

Palavras-chave: Anemia Falciforme; Diagnóstico Diferencial; Fisiopatologia

SILVA, ANAREGI. **A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA ANEMIA FALCIFORME**, 2024. 37 folhas. Monografia de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

ABSTRACT

Sickle cell anemia is a genetic, autosomal, recessive disease, which is caused by the exchange of the nitrogenous bases of glutamic acid for valine in the beta chain of hemoglobin located in position 6 of chromosome 11, causing the formation of Hemoglobin S (HbS), the result is the loss of red blood cell function due to hypoxia and their biconcave morphology is changed to a sheet shape. Homozygous individuals (HbSS) will develop the characteristics of the disease and heterozygous individuals (HbAS) will not develop the symptoms, but they have the disease trait and can pass on the disease or trait to their descendants. This anemia contributes to inflammatory processes, tissue damage, vaso-occlusion crises and priapism in men. The disease can be identified soon after birth through the national neonatal screening program, the “heel prick test” and for the correct diagnosis, laboratory tests are necessary, such as: complete blood count, reticulocyte count, indirect bilirubin, biochemical tests, among others; However, hemoglobin electrophoresis is considered the gold standard for identifying Sickle Cell Anemia. The disease has very specific and defined genotypes, however, interactions between HbS and beta or alpha thalassemia and other hemoglobinopathies can occur, leading to different clinical manifestations in individuals. Symptoms can often be confused, therefore a correct diagnosis of the disease is necessary. This work aims to demonstrate the importance of diagnosing and differentiating sickle cell anemia since it is a public health problem in Brazil. Articles published between 2001 and 2023 in English and Portuguese will be used as inclusion criteria.

Keywords: Sickle Cell Anemia; Differential diagnosis; Pathophysiology

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HbS – Hemoglobina S

HbSS – Hemoglobina SS

HbAS – Hemoglobina AS

AF – Anemia Falciforme

PNTN – Programa Nacional de Triagem Neonatal

HbF – Hemoglobina Fetal

AVC – Acidente Vascular Cerebral

VCM – Volume Corpuscular Médio

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

CHCM – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

RDW – Red Cell Distribution Width

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Performance

FIE – Eletroforese com focalização isoelétrica

PI – Ponto isoelétrico

PHHF – Persistência hereditária da hemoglobina fetal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Incidência de heterozigotos no Brasil	18
Figura 2: Processo de falcização das hemácias.....	19
Figura 3: Processo de vaso-oclusão.....	20
Figura 4: Probabilidade em que um dos pais é portador do traço falciforme.....	21
Figura 5: Probabilidade em que ambos os pais são portadores da anemia falciforme.....	21
Figura 6: Probabilidade entre mãe portadora do traço e pai portador da AF.....	22
Figura 7: Probabilidade em que ambos os pais são portadores do traço falciforme.....	22
Figura 8: Probabilidade em que um dos pais é portador da AF e outro normal.....	23
Figura 9: Drepanócito indicados por setas	27
Figura 10: Formação da Bilirrubina	28
Figura 11: Eletroforese da hemoglobina em adultos	29
Figura 12: Separação da hemoglobina através da HPLC	30
Figura 13: Traçado eletroforético por focalizaçãï isoeétrica	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Hemoglobina Fetal apos o nascimento	23
Tabela 2: Manifestações clinicas na AF	25
Tabela 3: Relação de VCM e RDW	26
Tabela 4: Diagnóstico diferencial das sindromes falciforme	31

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. Objetivos Geral	5
2. METODOLOGIA	16
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	6
3.1 Epidemiologia da Anemia Falciforme.....	17
3.2. Fisiopatologia e Patogênese	18
3.3. Padrão de herança genética	20
3.4. Manifestações clinicas	23
3.5. Diagnóstico laboratorial	13
3.5.1. Hemograma	25
3.5.2. Contagem de reticulócitos	27
3.5.3. Bilirrubina indireta	28
3.6. Diagnóstico diferencial	29
3.7. Tratamento e Aconselhamento genético	31
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
5. REFERENCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

A série eritrocitária abrange as propriedades do sangue como hemácias, hemoglobina, hematócrito, índices hematimétricos, entre outros. Estes componentes são essenciais para avaliação de anemias e a sua disfunção pode acarretar diversas patologias. Uma delas é a Anemia Falciforme, doença hereditária, autossômica, recessiva, que ocasiona alteração molecular na cadeia beta da hemoglobina, transformando as hemácias em “formato de foice”, como são popularmente conhecidas. Essa mutação ocorre devido a troca das bases nitrogenadas adenina (A) pela timina (T) na posição 6 da cadeia beta da hemoglobina, resultando na codificação da valina na posição do ácido glutâmico, causando a falcização das moléculas (COSTA, CONAN, FERTRIN, 2013).

Devido a essa troca de bases nitrogenadas, as hemácias sofrem mutações moleculares, causando a ausência de oxigênio dentro da célula e acarretando diversas manifestações clínicas nos pacientes, como por exemplo: crises de vaso-oclusão, dores torácicas, dores abdominais e nos membros inferiores, além de alterações neurológicas. A AF pode ser confundida com outras doenças, portanto pode se manifestar de formas diferentes em cada indivíduo, uns mais leves e em outros levando a maiores complicações. As doenças falciformes possuem muitas características, uma delas são os genótipos bem definidos. Porém pode ocorrer as pequenas interações da HbS com Talassemias alfa e beta e outras hemoglobinopatias, o que acaba dificultando o diagnóstico laboratorial da doença (BRASIL, 2002); (NAOUM & BONINI-DOMINGOS, 2007).

Em casos que o indivíduo herda a hemoglobina S apenas de um dos pais e a hemoglobina A de outro, ele não irá desenvolver a AF e sim o traço falciforme, ou seja, terá em sua estrutura genética a Hemoglobina AS (HbAS); dessa forma a AF não se manifestará, o indivíduo não sofrerá as manifestações clínicas e em seus exames não terão alterações; porém não está isento de transmitir aos seus descendentes o traço falcêmico (ROSENFELD *et al.*, 2018).

A importância do diagnóstico diferencial no caso das anemias deve ser enfatizada, uma vez que é possível identificar a presença dessas e outras hemoglobinopatias dias após o nascimento, através do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Este programa, popularmente conhecido como “teste do pezinho”, é realizado obrigatoriamente em todos nascidos vivos, coletado na maternidade e tem grande importância para a identificação da AF (BRASIL, 2002).

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde no Brasil em 2010 cerca de 25% de pacientes portadores da HbS morrem antes de completar cinco anos de idade e cerca de 70% não chegam aos 25 anos. Estudos internacionais mostram que o diagnóstico precoce da AF, através do PNTN, seria o melhor método para a identificação da doença precocemente (BRASIL, 2002).

Para o correto diagnóstico da AF é necessário a diferenciação da doença, bem como a compreensão dos sinais e sintomas para que não ocorra falhas no diagnóstico. Esse diagnóstico pode ser realizado ainda quando bebê, através do teste do pezinho feito por meio de análise molecular. A eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose com PH 8,4 e o teste de solubilidade da hemoglobina em tampão de fosfato concentrado são técnicas mais comuns para a identificação e distinção, além do hemograma completo que é de suma importância no auxílio do diagnóstico (COSTA, CONAN, FERTRIN, 2001) Um assunto que vem sendo discutido a respeito da doença é a importância do aconselhamento genético, que é feito em indivíduos que apresentam o traço falciforme ou a doença falciforme, com a intenção de evidenciar os aspectos e riscos da doença, oferecendo ao paciente reflexões e análises sobre a melhor escolha quanto a reprodução. Uma vez que a AF é uma doença hereditária, isso impediria muitas crianças de nascerem com o traço falciforme ou com a própria doença GUIMARÃES & COELHO, 2007).

Para que a população leiga esteja informada a respeito da AF, se faz necessário o estudo mais aprofundado sobre a importância do diagnóstico correto e precoce, uma vez que possuem características parecidas de outras hemoglobinopatias e podem causar interpretações errôneas, a fim de diagnosticar corretamente e evitar que a doença cause maiores complicações. Diante do exposto, surge o questionamento a respeito da importância do diagnóstico diferencial na AF.

1.1 Objetivos Geral

Demonstrar a importância do diagnóstico diferencial na AF.

2. METODOLOGIA

O presente projeto de pesquisa é uma pesquisa bibliográfica de caráter qualitativo e descritivo. Para sua realização será utilizado fontes bibliográficas coletadas por meio das bases de dados: Scielo (Scientific Eletronic Library Online), Pubmed (Medical Literature Analysis and Retrievel System Online), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Google acadêmico, além de livros, teses, dissertações e sites eletrônicos científicos. Serão utilizados 25 artigos publicados durante os anos 2001 até 2020 na língua inglesa e portuguesa, utilizando os descritores: Anemia Falciforme, Epidemiologia da doença falciforme, Fisiopatologia, diagnostico laboratorial da Anemia Falciforme, aconselhamento genético. Serão excluídos artigos não disponíveis na íntegra, e sem consonância com a temática do estudo.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Epidemiologia da Anemia Falciforme

A AF teve origem no continente Africano, é uma doença de caráter genético é mais prevalente em negros e por conta da miscigenação de povos foi se espalhando para o mundo todo, identificando em indivíduos da população do Mediterrâneo, Arábia, Índia, Caribe e América central e do Sul (MANFREDINI; et al., 2007). Em 2010 aproximadamente 312 mil nascidos vivos foram acometidos pela doença, e ocasionalmente 75% desses indivíduos são provenientes da África (MACHADO; et al., 2018).

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), no Brasil cerca de 25% de pacientes portadores da HbS morrem antes de completar cinco anos de idade e 70% não chegam aos 25 anos, devido à falta de assistência especializada para o tratamento dessa doença. Estudos internacionais mostram que o diagnóstico precoce da AF, através do Programa Nacional de Triagem Neonatal, seria o melhor método para a identificação da doença. Tendo em vista que a HbS pode ser identificada em recém-nascidos a partir do 3º dia de vida (BRASIL, 2002).

O Brasil possui em sua maioria da população afrodescendentes, sendo a maior concentração na região nordeste e sudeste do país, supõe-se que 2 milhões de pessoas carregam o gene da HbS, ou seja, possuem traço da hemoglobina S e cerca de 0,1% a 0,3% da população são portadores da AF (BRASIL, 2002)

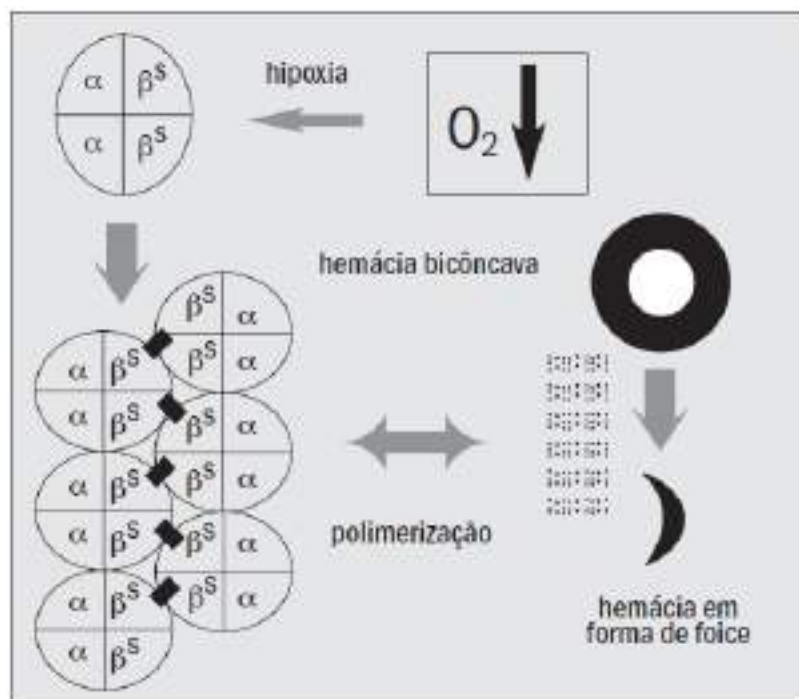
Por conta da grande população de afrodescendentes no Brasil, a frequência do traço falciforme (HbAS) está entre 2% a 8% (MURAO & FERRAZ, 2007).

Figura 1: Incidência de heterozigotos no Brasil

Fonte: MURAO E FERRAZ (2007)

3.2. Fisiopatologia e Patogênese da AF

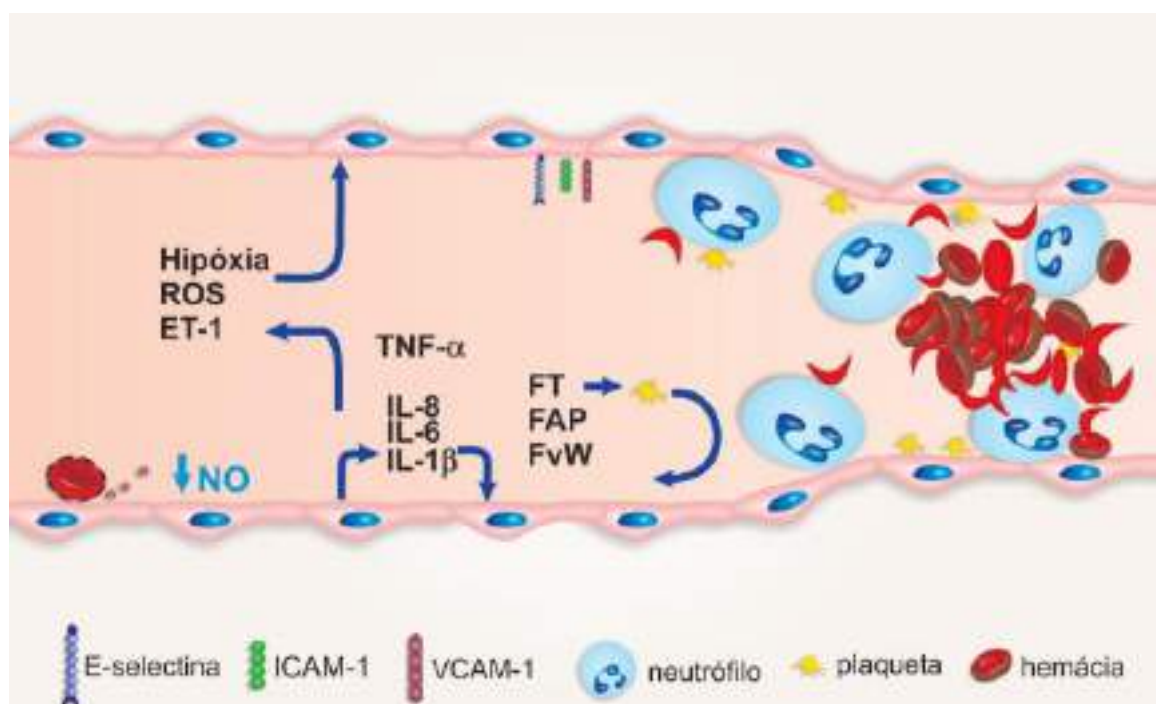
A AF ocorre devido a modificações moleculares na posição 6 da cadeia beta da hemoglobina no cromossomo 11, originando a Hemoglobina S. Essas modificações ocorrem devido a troca das bases nitrogenadas Adenina (A) pela Timina (T) que resulta na codificação da valina no lugar do ácido glutâmico. Devido a essa mutação os eritrócitos sofrem deformação em sua morfologia discoide e passa a ter o formato de drepanócitos, processo chamado de falcização (Figura 2), causando alterações significativas nas propriedades físico-químicas perdendo duas cargas elétricas, que tem por consequência o aumento da concentração de cálcio intracelular e da concentração de hemoglobina corpuscular média. Dessa forma a densidade dos eritrócitos aumentam e contribuem com a aglomeração da HbS nas células (MANFREDINI; *et al.*, 2007; NETO & PITOMBEIRA, 2003).

Figura 2: Processo de falcização das hemácias

Fonte: NETO E PITOMBEIRA (2003).

Os eritrócitos falcizados possuem a capacidade de aderir-se ao endotélio vascular afetando o fluxo sanguíneo e conseqüentemente aumentando sua viscosidade, esse mecanismo é chamado de vaso oclusão, responsável por obstruir a circulação sanguínea nos capilares levando a hipóxia e infarto tecidual. As crises vaso oclusivas podem ocorrer por diversos fatores como desidratação, exercício físico, uso de álcool ou diuréticos, exposição ao frio. O tratamento para essas crises é a hidratação hipotônica, é necessário a oxigenoterapia e transfusão de concentrado de hemácias em caso de maior resistência as crises (DE ALMEIDA; BARETTA, 2017) (SOUZA; *et al.*, 2016).

Esse processo geralmente ocorre nos capilares, envolvendo interações com as hemácias, leucócitos, células endoteliais, plaquetas e proteínas no plasma; as hemácias estão fragilizadas, após a liberação a hemoglobina da célula, irão provocar o dano tecidual o qual ativará as células endoteliais dos vasos sanguíneos, e-selectina, ICAM-1 e VCAM-1, tendo como conseqüência a resposta inflamatória, os leucócitos serão recrutados e a adesão de células leucocitárias e hemácias na parede do vaso (Figura 3) (COSTA, CONAN, FERTRIN, 2001).

Figura 3: Processo de vaso-oclusão

Fonte: (COSTA, CONAN, FERTRIN (2001)

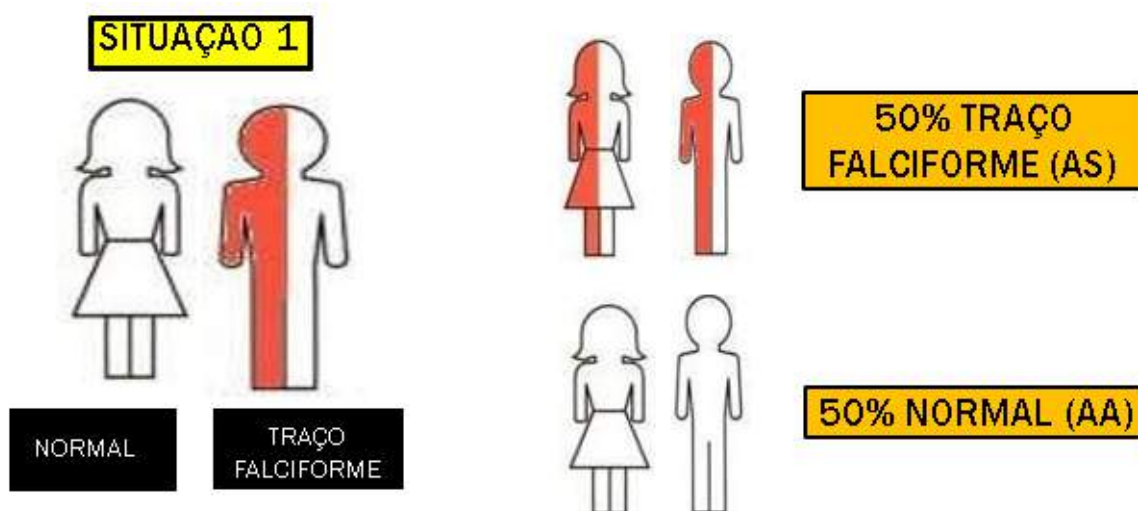
Estudos mostram que portadores da hemoglobina S possuem uma certa resistência a Malária em regiões endêmicas, essa resistência se dá por conta da interação das proteínas da membrana eritrocitária com a hemoglobina S acelerado o processo de destruição dos eritrócitos infectados pelo agente etiológico da doença, o *Plasmodium sp.* Outro fator é que o parasita se desenvolve lentamente devido a diminuição de oxigênio nas hemácias e, em portadores do traço falcêmico (HbAS), o *Plasmodium* é destruído pelo baço. Portanto indivíduos portadores do traço falcêmico dificilmente desenvolvem a sintomatologia da malária, e estudos epidemiológicos evidenciam uma queda no número de pacientes com malária grave por conta dessa proteção. Já em pacientes homozigotos (HbSS) esse processo não ocorre, perdendo essa proteção e podendo levar a graves sintomas associadas com a malária ou em alguns casos a morte (DOS SANTOS; et al., 2017).

3.3. Padrão de herança genética

A Hemoglobina normal, denominada como Hemoglobina A, é uma importante proteína presente no sangue e possui como sua principal função o transporte de oxigênio para os órgãos e tecidos periféricos. Entretanto, podem ocorrer algumas mutações genéticas nos cromossomos alterando a estrutura da cadeia da hemoglobina, no caso da AF, ocasionando a Hemoglobina S (ROSENFELD; et al., 2018).

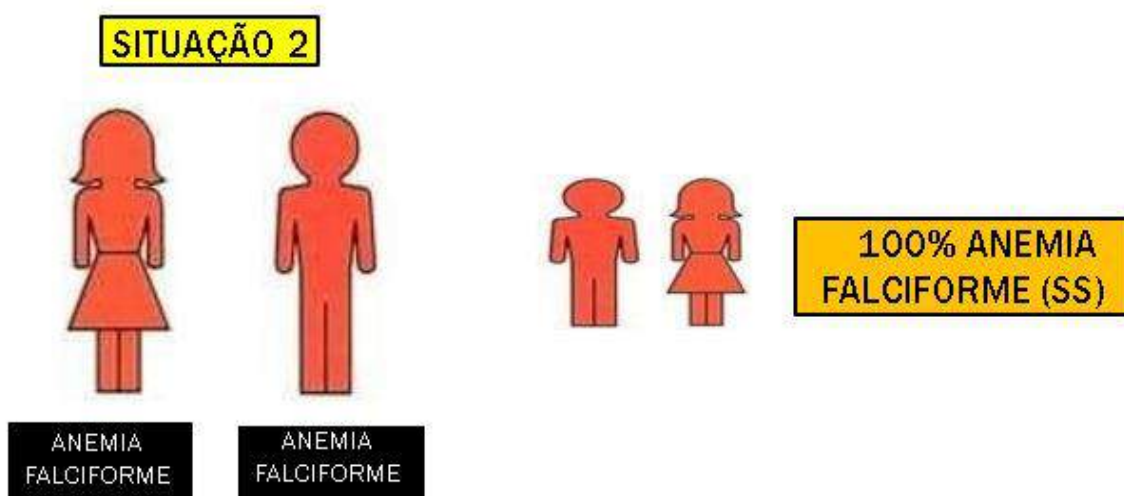
No padrão de herança genética da AF existe a probabilidade de um indivíduo ter o traço falciforme, ou seja, terá em sua estrutura genética a Hemoglobina AS (HbAS); é uma condição benigna onde é herdado a HbS apenas de um de seus pais (Figura 4), sendo assim assintomático, a doença não se manifestará e a expectativa de vida é maior que os portadores da AF (MURAO & FERRAZ, 2007). No entanto, se o indivíduo herdar o gene da HbS da mãe e do pai, a única probabilidade é que desenvolva a AF (Figura 5) (ZAGO, 2013). A seguir a probabilidade de algumas situações em que o indivíduo pode herdar o gene da AF (Figura 6,7 e 8).

Figura 4: Probabilidade em que um dos pais é portador do traço falciforme



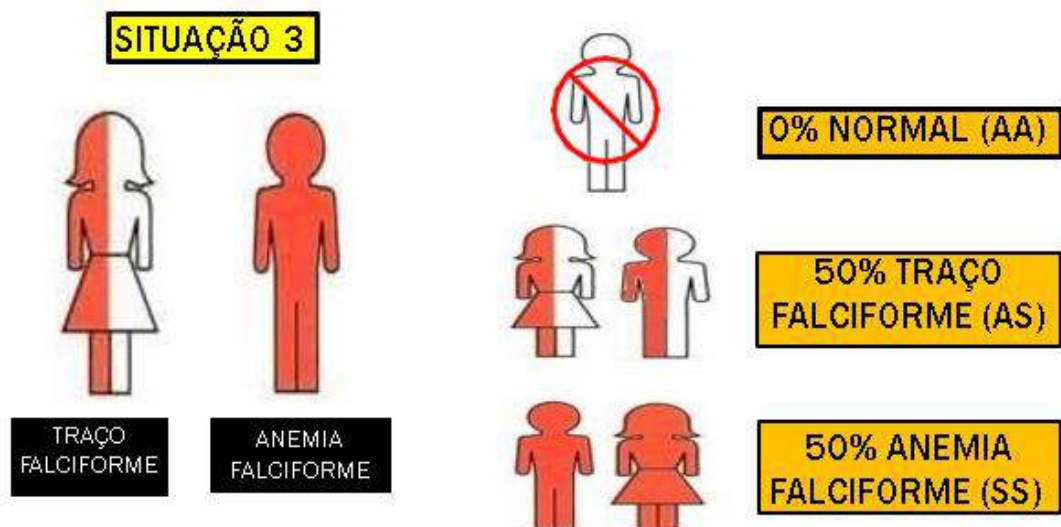
Fonte: ZAGO (2013)

Figura 5: Probabilidade em que ambos os pais são portadores da AF



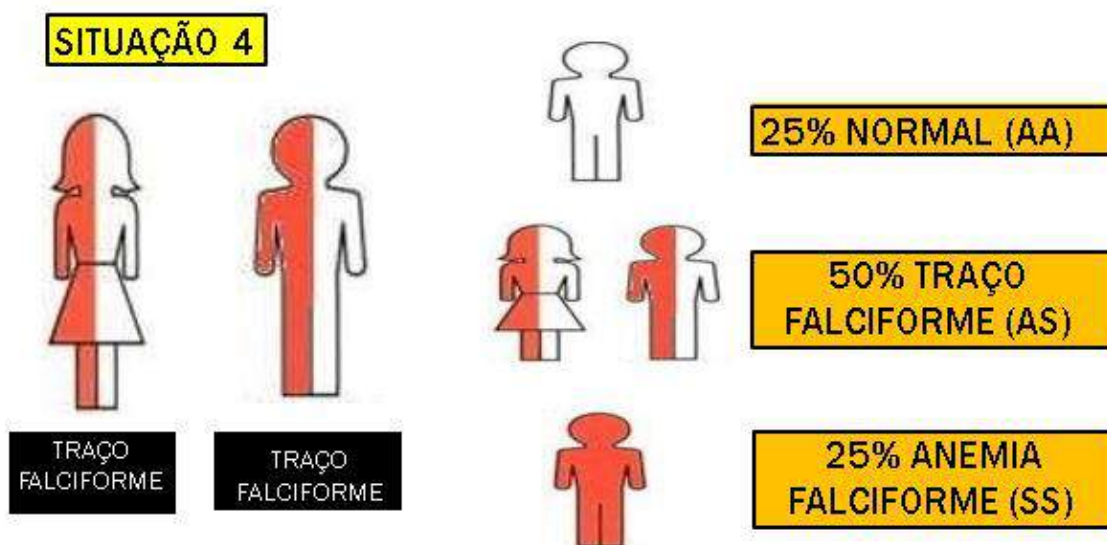
Fonte: ZAGO (2013)

Figura 6: Probabilidade entre mãe portadora do traço falciforme e pai portador da AF

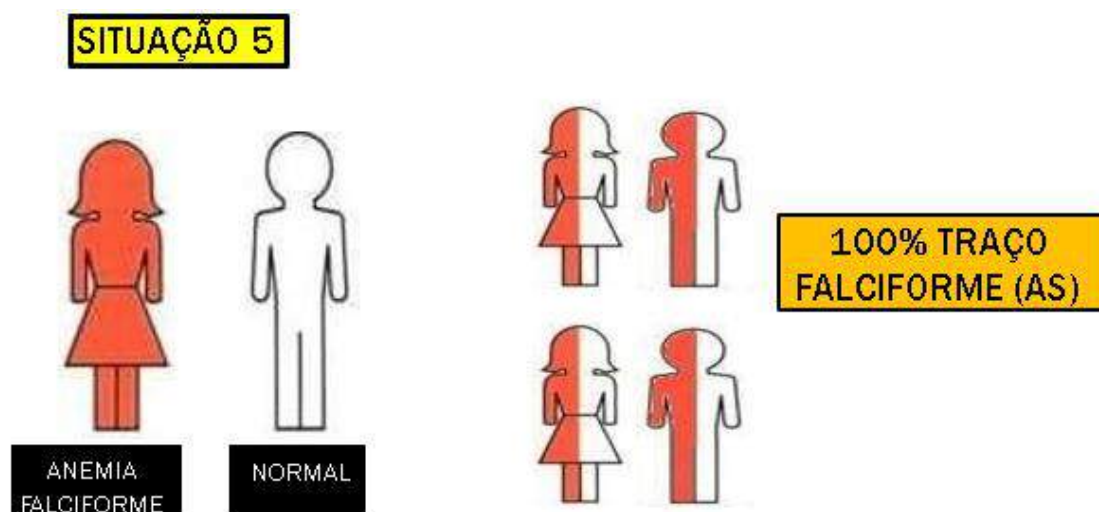


Fonte: ZAGO (2013)

Figura 7: Probabilidade em que ambos os pais são portadores do traço falciforme



Fonte: ZAGO (2013)

Figura 8: Probabilidade em que um dos pais é portador da AF e o outro normal

Fonte: (ZAGO,2013)

No caso de pacientes gestantes que possuem o traço ou a doença, a Hemoglobina Fetal (HbF) se encontra presente principalmente durante a gestação do bebê, devendo assim diminuir a concentração após o nascimento e ser substituída pela Hemoglobina A durante os próximos 6 meses de vida (Tabela 1). Entretanto, caso a HbF permaneça em sua alta concentração após esse prazo de 6 meses, é considerado um caso de Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal (PHHF) (ZAGO, 2013).

Tabela 1: Hemoglobina Fetal após o nascimento

	Fase Fetal	0 – 6 meses	6 meses a 1 ano	Acima de 1 ano
Hb A	Traços	80 – 95%	90 – 95%	96 a 98%
Hb A ₂	Ausente	traços	2 a 3,5%	2 a 4,0%
Hb Fetal	90 – 100%	5 – 20%	0 a 5%	0 a 1%

Fonte: NAOUM, P; NAOUM, F. (2006)

3.4. Manifestações clínicas da AF

De acordo com Costa, Conan, Fertrin (2001) as manifestações clínicas da doença variam de acordo com o indivíduo, mas em sua maioria são derivadas da anemia crônica e oclusão vascular.

A anemia crônica é consequência da diminuição do número de hemácias circulantes no sangue, as hemácias falcizadas sofrem maior hemólise e possuem a

sobrevida menor, dessa forma constantemente o paciente apresentará uma anemia (SOUZA et al., 2016). A rápida diminuição da concentração de hemoglobina é característica das crises aplásticas, geralmente ocasionada pela infecção do parvovírus provocando a parada repentina da eritropoiese, dessa forma agravando ainda mais a anemia (COSTA, CONAN, FERTRIN, 2001)

Já as crises dolorosas são uma das primeiras manifestações clínicas nos pacientes, podendo ser classificada em dores agudas e crônicas. O dano tissular isquêmico é a causa dessas dores secundárias a obstrução do fluxo sanguíneo, causado pelas hemácias falcizadas, resultando na hipóxia e acidose elevando o dano isquêmico. As dores agudas estão associadas diretamente a isquemia tecidual e presentes já nos 6 primeiros meses de vida; as dores crônicas podem ter uma ou mais causas a serem tratadas e investigadas (SOUZA; et al., 2016).

Outra manifestação que ocorre geralmente nos primeiros meses de vida é o sequestro esplênico, uma complicação na fase aguda que ocorre geralmente nos primeiros meses de vida e após dois anos a frequência é diminuída. Caracterizada pelo acúmulo das hemácias no baço, aumentando seu volume à palpação. Essas crises são consideradas responsáveis por cerca de 10-15% das mortes nos primeiros dez anos de vida do paciente (SOUZA; et al., 2016); (COSTA, CONAN, FERTRIN, 2001)

Nos homens pode ocorrer o priapismo, consiste na ereção dolorosa podendo ser prolongada, persistente ou breves a qual não está associada a atividade sexual. Geralmente os mais afetados são jovens e adultos; essa manifestação é causada devido a vaso-oclusão na região do corpo cavernoso do pênis, podendo também causar dores abdominais, disúria e dores perianal (SOUZA; et al., 2016).

Além dessas principais manifestações, os pacientes portadores da AF podem sofrer também com infecções; úlceras de pernas; inflamações; febre; síndrome torácica aguda; Acidente Vascular Cerebral (AVC); alterações hepáticas advindas do processo de falcização; complicações pulmonares; hipertensão, complicações cardíacas; infartos ósseos e fertilidade reduzida (Tabela 2) (SOUZA; et al., 2021; MONTEIRO; et al., 2015).

Tabela 2: Manifestações clínicas na AF

	AGUDAS	CRONICAS
CRIANÇAS	<ul style="list-style-type: none"> • Septicemia ou meningites • Sequestro esplênico, • Eventos vaso-oclusivos • Infartos ósseos • Síndrome torácica aguda • Isquemia • Priaprismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Asplênia funcional • Retardo de crescimento e desenvolvimento • Necrose vascular do quadril • Hipostênuria e colelitíase
ADULTOS	<ul style="list-style-type: none"> • Septicemia • Crise aplástica • Eventos vaso-oclusivos • Infartos ósseos • Síndrome torácica aguda • Acidente vascular cerebral (AVC) • Priaprismo • Síndrome aguda de falência múltiplas dos órgãos 	<ul style="list-style-type: none"> • Úlceras nas pernas • Retinopatia proliferativa • Necrose avascular do quadril • Falência crônica dos órgãos (fígado, pulmões e rins) • Fertilidade reduzida

Fonte: MONTEIRO, et al. (2015).

3.5. Diagnóstico laboratorial da AF

3.5.1. Hemograma

De acordo com Naoum, P. e Naoum, F. (2008) o principal exame utilizado para o auxílio do diagnóstico da AF é o hemograma completo, onde são observadas três linhagens: eritrocitária ou série vermelha, leucocitária ou série branca e plaquetária ou trombocitária. Esse exame é realizado a fim de analisar a morfologia, tamanho, coloração e achados celulares.

Na série eritrocitária é caracterizada pelos seguintes índices: eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) e Red Cell Distribution Width (RDW), este último sendo obtido apenas por métodos automatizados. Já na série leucocitária

estão presentes: a contagem total de leucócitos expressa por mm^3 e contagem relativa de leucócitos expressa em porcentagem (%); em casos de resultados com alteração nessas séries é necessário realizar a contagem diferencial dos leucócitos, através de uma lâmina de esfregaço sanguíneo, evidenciando a quantidade de Neutrófilos, Linfócitos, Monócitos, Basófilos e Eosinófilos. Por fim, a série plaquetária é quantificada onde serão analisadas o tamanho e quantidade presente na corrente sanguínea. Podendo ser encontrado alguns achados como plaquetas gigantes que serão associadas a determinadas síndromes (NAOUM, NAOUM, 2006).

Para a identificação da anemia a principal série a ser analisada é a serie vermelha, onde o paciente apresentará alteração em alguns parâmetros.

As anemias são classificadas de acordo com os índices hematimétricos juntamente com a análise do RDW (Tabela 3). Quando o VCM e HCM estão diminuídos é denominada uma anemia microcítica e hipocrômica; quando o VCM e HCM estão com valores de referência normais pode se dizer que se trata de uma anemia normocítica e normocrômica; e quando ocorre elevação apenas do VCM é denominada como anemia macrocítica (NAOUM, NAOUM, 2008).

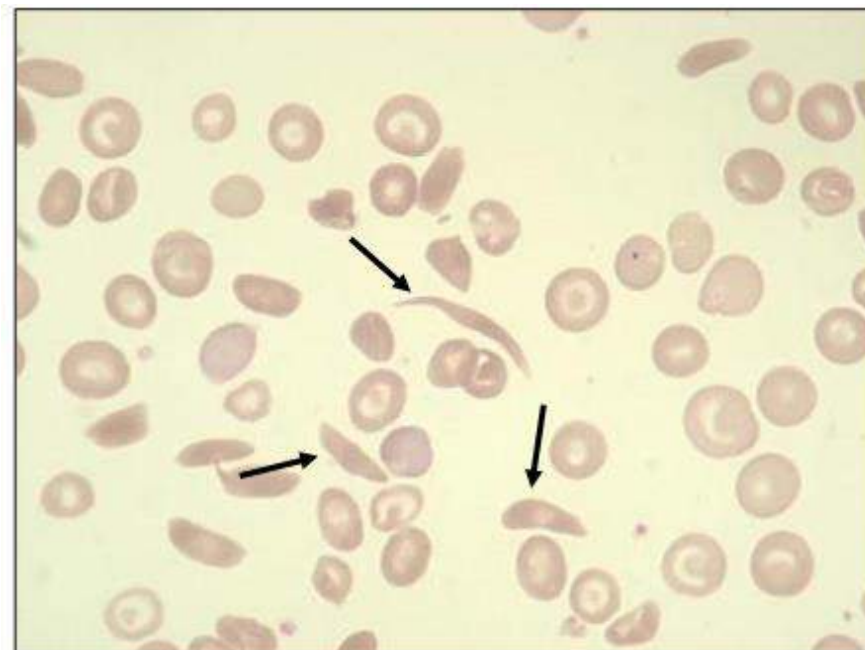
Tabela 3: Relação de VCM e RDW

	VCM		
RDW	NORMAL	DIMINUÍDO	AUMENTADO
NORMAL	Normocitose Homogênea	Microcitose Homogênea	Macrocitose Homogênea
ALTO	Normocitose Heterogênea	Microcitose Heterogênea	Macrocitose Heterogênea

Fonte: NAOUM, NAOUM. (2006)

A AF faz parte das anemias normocrômicas e normocíticas mas possuem os níveis de hemácias e hemoglobina menores que o valor de referência (SAMPAIO, 2018) Ao analisar a lâmina de esfregaço do paciente com AF é possível identificar achados hematológicos chamados de drepanócitos ou “hemácias em formato de foice” (Figura 9). (RIOS, et al, 2020)

Figura 9: Drepanócitos indicados por seta



Fonte: RIOS et al. (2020)

3.5.2. Contagem de reticulócitos

Outro exame solicitado é a contagem de reticulócitos, que são indicativos da produção de células vermelhas pela medula óssea (SAMPAIO, 2018).

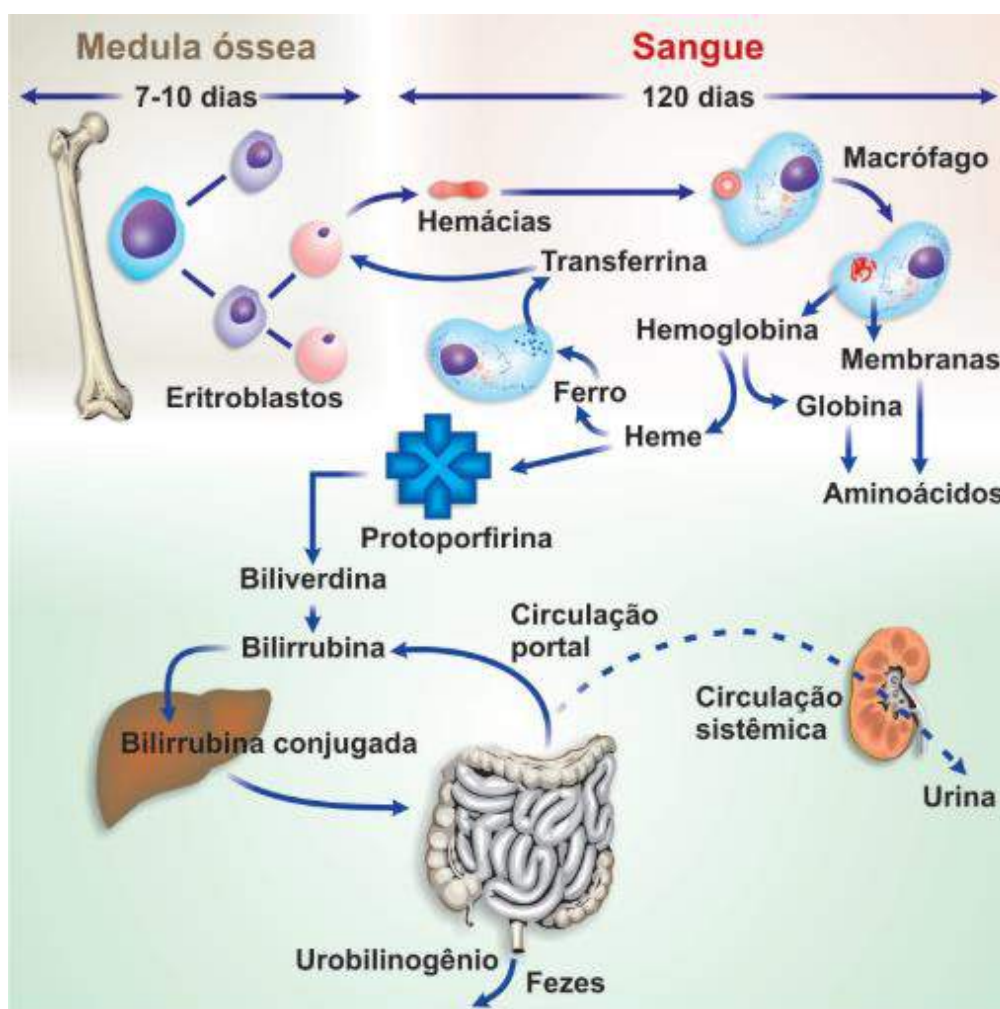
Os reticulócitos são células imaturas liberadas na corrente sanguínea que em seu citoplasma ainda está presente grande quantidade de RNA; sua maturação ocorre no baço onde perde o material de RNA e se transformam em hemácias maduras sendo liberada novamente na corrente sanguínea, finalizando o processo de maturação eritrocitária (CALADO; FALCÃO, 2013).

Na AF os números de reticulócitos apareceram elevados na corrente sanguínea, por conta de a vida média das hemácias em formato de foice ser diminuída, a medula óssea começa um processo de produção intenso a fim de compensar as hemácias bemolizadas, liberando uma quantidade maior de reticulócitos no sangue periférico, causando assim um quadro de reticulocitose (JESUS, et al., 2009).

3.5.3. Bilirrubina indireta

Outros exames laboratoriais também podem ser solicitados como a bilirrubina indireta, que está diretamente relacionada com a destruição dos eritrócitos. Um de seus componentes é a hemoglobina, que ao ser destruída é dividida em duas porções; a globina, que é metabolizada, e a heme que libera o ferro da molécula através da abertura do anel da protoporfirina, formando assim a bilirrubina (Figura 10). Portanto, na AF os eritrócitos são destruídos mais rápidos que o normal, ocasionando assim os níveis de bilirrubina elevados no plasma (ZAGO & CALADO, 2013).

Figura 10: Formação da Bilirrubina

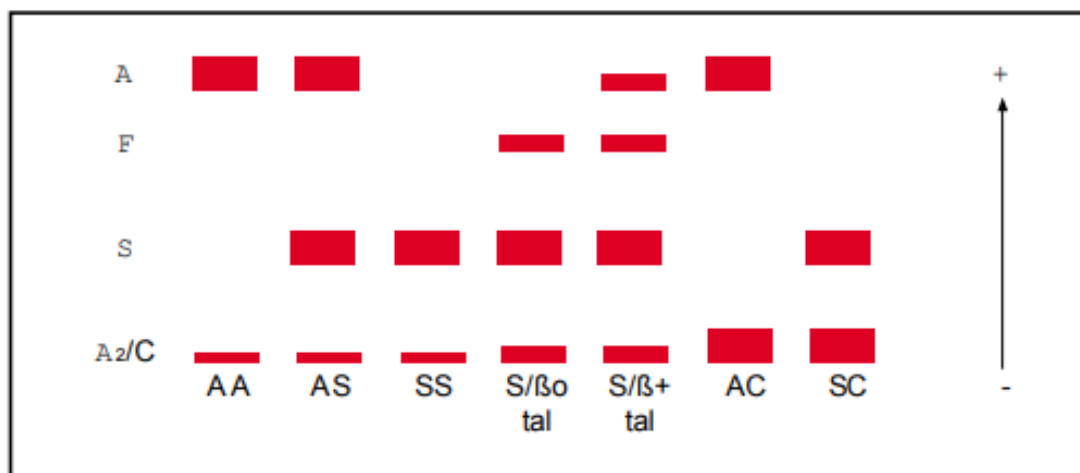


Fonte: ZAGO & CALADO (2013).

3.6. Diagnóstico diferencial da AF

O exame para o diagnóstico específico e comprovatório das hemoglobinopatias é a eletroforese da hemoglobina em acetato de celulose por meio alcalino ou ácido, onde as cargas positivas e negativas irão fazer a migração de acordo com o PH alcalino (Figura 11) (BRASIL, 2002).

Figura 11: Eletroforese da hemoglobina em adultos



Fonte: BRASIL (2002)

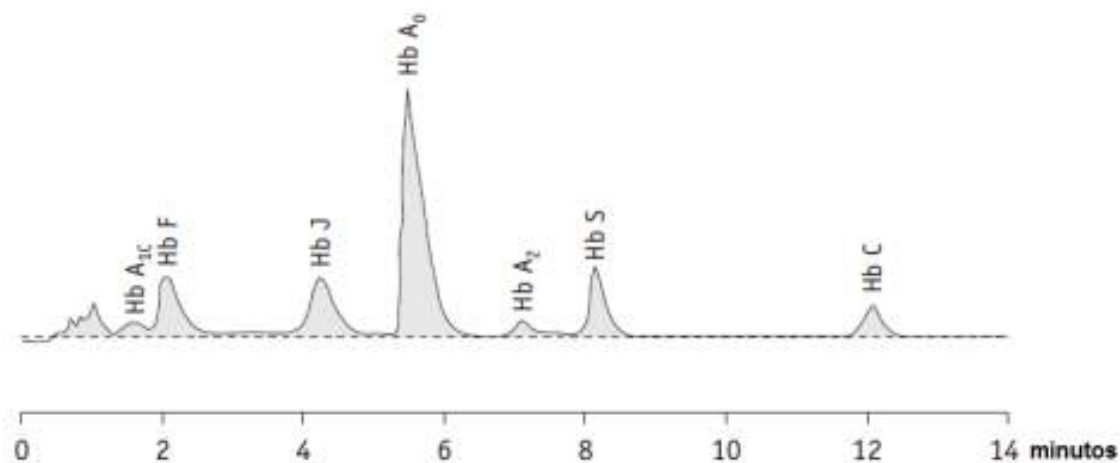
Como já citado anteriormente o teste do pezinho é um recurso muito importante para diagnóstico precoce da AF, esse teste pode ser feito após o nascimento e tem como principal objetivo identificar o traço falcêmico, AF ou doenças falciformes. A coleta é realizada muitas vezes na maternidade ou em um laboratório habilitado, através do sangue retirado de uma gota da parte de baixo do pé do recém-nascido e passado para um papel filtro, há a possibilidade também da retirada do sangue do cordão umbilical ainda na maternidade, a amostra é encaminhada para o laboratório e realizado os testes moleculares (BRASIL, 2002).

No diagnóstico da AF deve se levar em conta, além do histórico familiar, as análises dos exames laboratoriais, como anteriormente citado, A eletroforese da hemoglobina é o exame que visa identificar a hemoglobina anormal (HbS) e suas variantes. Entretanto, alguns outros métodos vêm sendo utilizados também para a análise e diferenciação das hemoglobinopatias, como por exemplo a Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) e a eletroforese com Focalização Isoelétrica (FIE) (COSTA, CONAN, FERTRIN, 2001; LAVOURAS, 2015).

Na HPLC, ocorre a separação das hemoglobinas e seus componentes de acordo com suas cargas positivas e negativas (Figura 12). Cada hemoglobina possui um tempo de retenção específico, quando mais positivamente carregada maior seu tempo de retenção. Porém, a HPLC

não pode identificar definitivamente as hemoglobinas, uma vez que possuem inúmeras variantes e algumas delas são diluídas juntas e acabam marcando o mesmo tempo de retenção (LAVOURAS, 2015).

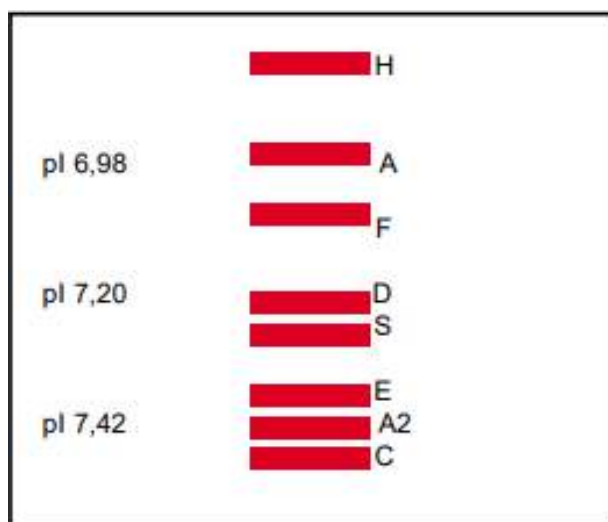
Figura 12: Separação da hemoglobina através da HPLC



Fonte: LAVOURAS (2015)

A FIE, teste em que as hemoglobinas são separadas de acordo com seu ponto isoelétrico (PI) através da focalização (Figura 13), as hemoglobinas migram até o ponto isoelétrico específico podendo assim ser visualizada com clareza. É a técnica mais utilizada na triagem e principalmente em pacientes neonatos (BRASIL, 2002).

Figura 13: Traçado eletroforético por focalização isoelétrica.



Fonte: BRASIL (2002).

As doenças falciformes abrangem um grupo que possuem a presença da Hemoglobina S associadas com outras hemoglobinas que são denominadas duplas heterozigoses, como por exemplo, HbS associada com Hemoglobina D ou Hemoglobina C; HbS associada com as Talassemias alfa e beta; a AF associada com a persistência hereditária da hemoglobina fetal (HbS/PHHF); Além do traço falciforme (HbAS). Diante disso, os diagnósticos dessas síndromes apresentam algumas dificuldades, devido a essas interações com outras hemoglobinopatias (Tabela 4) (BRASIL, 2002).

Tabela 4: Diagnóstico diferencial das síndromes falciformes

SÍNDROMES FALCIFORMES	HEMOGLOBINAS PRESENTES	%HbA2	VCM	HEMÓLISE E CRISES DE FALCIZAÇÃO
Hb SS	S, F, A2	Normal	Normal	Presente
HbSβ ⁺ tal	S, F, A2	Aumentada	Diminuído	Presente
HbSβ ⁺ tal	S, F, A2, A(10-30%)	Aumentada	Diminuído	Presente
Hb S;δβ	S, F, A2	Normal ou Diminuída	Diminuído	Presente
Hb SS/α tal	S, F, A2	Normal	Normal ou Diminuído	Presente
Hb SC	S, F, C, A2	Normal	Normal	Presente
Hb SD	S, F, D, A2	Normal	Normal	Presente
Hb S/PHHF	S, F, A2	Normal	Normal	Ausente
Hb AS	A (maior que 60%), S, F, A2	Normal	Normal	Ausente

Fonte: BRASIL, (2002).

3.7. Tratamento e Aconselhamento genético

Os pacientes com a AF devem iniciar os cuidados preventivos assim que descoberta a doença, para evitar que eventos associados a crise de vaso oclusão e anemia crônica venha a acarretar outras patologias ou doenças. Uma vez que não possui tratamento, a educação familiar é primordial desde o início, para que as medidas preventivas sejam tomadas corretamente como por exemplo: uma boa hidratação, nutrição, prevenção de infecções, acompanhamento ambulatorial periódico, vacinação correta serão essenciais para que o indivíduo tenha uma melhoria na qualidade de vida (BRASIL, 2002; BRAGA, 2007).

O aconselhamento genético trata-se de um estudo realizado com pessoas que possuem a probabilidade de reproduzirem descendentes com doenças genéticas hereditárias, como por exemplo a AF. Portanto o acesso a essa informação deve ser oferecido sempre que solicitado

pelo médico, a fim de salientar e evidenciar aspectos, manifestações clínicas, tratamento e prognóstico a respeito da doença, de forma que o paciente esteja consciente a respeito de gerar seus descendentes e os seus possíveis riscos sem a retirada do direito da decisão do paciente (GUIMARÃES e COELHO, 2007).

O profissional habilitado para realização deste estudo tem que estar ciente da responsabilidade psicológica, sociais e jurídicas, uma vez que, por se tratar de um processo de genética humana, precisa ter o embasamento nos princípios da ética. Portanto, os processos para as pessoas podem causar reações emocionais e psicossociais, diante disto, se vê a necessidade de o aconselhamento contar com a participação de assistentes sociais, psicólogos e paramédicos (BRASIL, 2002).

Devido ao caráter genético e com a grande miscigenação dos povos, o aconselhamento genético deve ser enfatizado aos casais que pretendem gerar descendentes, uma vez que ele visa identificar nos pais se possuem o gene da Hemoglobina S ou a doença falciforme e podem estar transmitindo aos seus descendentes. Este estudo mostra aos casais a probabilidade de seus filhos nascerem com essa ou outras doenças genéticas, que podem ser evitadas através de análises para tomada de decisão quanto a reprodução (GUIMARÃES e COELHO, 2007).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, a AF é uma doença hereditária que causa um grande impacto no mundo, especialmente entre os afrodescendentes. Através de estudos epidemiológicos foi quantificado aproximadamente 312 mil nascidos vivos afetados pela doença em 2010, sendo 75% provenientes da África. No Brasil, onde reside a maior parte da população afrodescendente, cerca de 2 milhões de pessoas carregam o gene da HbS no mundo e 0,1% a 0,3% são portadores da doença.

As alterações moleculares na hemoglobina, que levam à formação de hemácias falcizadas e crises vaso-oclusivas, juntamente com outras complicações como anemia crônica, sequestro esplênico e priapismo, contribuem para a taxa de mortalidade da doença.

O diagnóstico laboratorial é fundamental para a identificação da doença precocemente, um dos exames que auxiliam o diagnóstico e acompanhamento da AF é o hemograma completo, assim como contagem de reticulócitos, bilirrubina indireta e eletroforese da hemoglobina, sendo esse padrão ouro para confirmar o diagnóstico da doença. Além disso, o programa nacional de triagem neonatal é uma ferramenta muito valiosa que deve ser utilizada para identificação e rastreamento da AF em recém-nascidos, possibilitando um manejo adequado e precoce.

O tratamento da AF é preventivo, uma vez que a doença não possui cura, para evitar as crises vaso-oclusivas e complicações associadas, deve ser enfatizado medidas preventivas como hidratação adequada, boa nutrição, acompanhamento ambulatorial periódico e vacinação correta. O aconselhamento genético também desempenha um papel importante, salientando informações aos casais sobre o risco de seus descendentes serem portadores da AF, permitindo que os mesmos tomem decisões a respeito da reprodução.

Portanto, a AF é um grande desafio para a saúde pública, conferindo uma maior atenção e conduta multidisciplinar, a fim de priorizar e melhorar o diagnóstico precoce, o manejo clínico e diminuir a incidência da doença. A conscientização e a educação da comunidade são primordiais para que entendam o impacto dessa doença e proporcione a melhoria da qualidade de vida dos portadores.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAGA, Josefina AP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 29, p. 233-238, 2007.

BRASIL, **Manual de Diagnóstico e tratamento de Doença Falciformes**. – Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002.

BRASIL, **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**/ Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação-Geral de Atenção Especializada. – Brasília, Ministério da Saúde, 2002.

CALADO, T; FALCÃO, P; Heterogeneidade das Células do Sangue. Órgãos Hematopoéticos e Linfopoéticos. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Editora Atheneu, p. 03-10, 2013.

COSTA, F; CONAN, N; FERTRIN, K. **Anemia falciforme**. Tratado de Hematologia. São Paulo, Atheneu, 2001.

DE ALMEIDA, Renata Araujo; BERETTA, A. L. R. Z. Anemia Falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. **Revista brasileira de análises clínicas**, v. 49, n. 2, p. 131-4, 2017.

DOS SANTOS, G, R; *et al.* Deficiência de G6PD, Anemia Falciforme e suas implicações sobre a Malária. **Revista Bionorte**, v.6, n.2, 2017.

GUIMARÃES, C; COELHO, G. **A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme**. Palmas, 2007.

JESUS, B. R. *et al.*, Prevalência de traço falciforme em indivíduos assintomáticos da cidade de Araraquara. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 2, n. 1, 2009.

LAVOURAS, L. **Hemoglobinopatias: Diagnóstico laboratorial e sua importância**. Lisboa, 2015.

MACHADO, A; *et al.*, **Anemia Falciforme: aspectos clínicos e epidemiológicos**. XXIII Seminário Interinstitucional de ensino, pesquisa e extensão, Cruz alta, 2018.

MANFREDINI, V; *et al.*, **A Fisiopatologia da Anemia Falciforme**. São Paulo, Infarmácia-Ciências farmacêuticas, v.19 n° ½, 2007.

MURAO, M; FERRAZ, Maria Helena C. Traço falciforme: heterozigose para hemoglobina S. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, p. 223-225, 2007.

MONTEIRO, *et al.*, Anemia falciforme, uma doença caracterizada pela alteração no formato das hemácias. **Saúde em Foco, Edição n°**, v. 7, 2015.

NAOUM, P, C; BONINI-DOMINGOS, C, R. Dificuldades no diagnóstico laboratoriais das hemoglobinopatias. São Paulo, **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, 2007.

NAOUM, C.; NAOUM, Flávio A. **Hematologia laboratorial**. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia, 2006.

NAOUM, Paulo Cesar; NAOUM, Flávio Augusto. **Interpretação laboratorial do hemograma**. São José do Rio Preto, Brasil, 2008.

NETO, G; PITOMBEIRA, M. **Aspectos moleculares da anemia falciforme**. v.39. Rio de Janeiro, 2003.

RIOS, *et al.*, Atlas de Hematologia. **UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI-UFSJ. Divinópolis**, 2020.

ROSENFELD, L, *et al.*, **Prevalência de hemoglobinopatias na população brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014-2015**. Minas Gerais, 2018.

SAMPAIO, Centro Universitário Leão; Dos Santos, Eduardo Lourenço. **Relação entre os valores de reticulócitos e níveis de hemoglobina em pacientes portadores de Anemia Falciforme atendidos em um hemocentro da região do Cariri**. Juazeiro do Norte, 2018

SOUSA, *et al.*, Anemia falciforme. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 11, p. 195-209, 2021.

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

ZAGO, M. Defeito hereditários das hemoglobinas. **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Editora Atheneu, p. 199-203, 2013.

ZAGO; CALADO, T; Eritropoese e Eritropoetina. Produção e destruição das Hemácias. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Editora Atheneu, p. 15-22, 2013.