



**FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE**

**VIVIANE MARQUES**

**REVENDO A ANEMIA FALCIFORME:  
SINTOMAS, TRATAMENTOS E PERSPECTIVAS**

ARIQUEMES – RO

2011

**Viviane Marques**

**REVENDO A ANEMIA FALCIFORME:  
SINTOMAS, TRATAMENTOS E PERSPECTIVAS**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Prof. Orientador: Ms. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti.

ARIQUEMES – RO

2011

**Viviane Marques**

**REVENDO A ANEMIA FALCIFORME:  
SINTOMAS, TRATAMENTOS E PERSPECTIVAS**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Prof. Orientador: Ms. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof. Orientador Ms. Dionatas Ulises de O. Meneguetti  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

---

Ms. Damiana Guedes da Silva  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

---

Esp. Vera Lucia Matias Gomes Geron  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 04 de novembro de 2011

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por sua presença constante em minha vida, por proporcionar-me saúde para seguir em busca dos meus objetivos.

Aos meus pais (Helio e Zelinda) que sempre me incentivaram e apoiaram, estando ao meu lado em todos os momentos.

Ao meu marido Thiago G. dos Santos que sempre esteve ao meu lado, dando-me a força e o amor necessário para continuar.

Aos amigos que fiz durante o curso, em especial (Daiane M. Mazzonetto, Juliene Facco e Letícia C. Cruz) pela verdadeira amizade que construímos.

Agradeço a meu orientador Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti por aceitar seguir comigo nesta caminhada.

## RESUMO

A anemia falciforme é uma enfermidade hereditária resultante de uma mutação no gene da B-globina que leva à substituição de ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia da hemoglobina, originando a hemoglobina S. Além da hemólise, a vasooclusão é o achado central da doença e responsável pelas crises dolorosas. O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, do tipo exploratório, descritivo transversal, sendo discutido e fundamentado à luz do referencial teórico pertinente. Foram utilizadas 52 bibliografias, destas 36 (69,22%) são artigos, 03 (5,77%) livros, 02 (3,85%) dissertações de mestrado, 03 (5,77%) monografias, 02 (3,85%) teses de doutorado, 03 (5,77%) manuais da área da saúde e 03 (5,77%) sites, onde foram utilizados as figuras. Cem anos se passaram desde o primeiro diagnóstico da anemia falciforme e ainda hoje a mesma apresenta uma terapêutica limitada, baseando-se principalmente na profilaxia e no tratamento individualizado, onde as decisões devem ser compartilhadas com os pacientes e familiares quanto à preferência por determinada terapia, podendo fazer pouco para a cura efetiva dos pacientes. É importante ressaltar que as pesquisas têm um valor elevado, e se tratando de uma doença que acomete em sua grande maioria pessoas de baixa renda e de origem afro descendente, observa-se que as empresas investem pouco em busca de novas tecnológicas para a cura da mesma, podendo ser classificada como uma doença negligenciada, visto que outras enfermidades que tem uma menor prevalência recebem uma maior atenção das autoridades e investidores, principalmente empresas farmacêuticas que visam em sua grande maioria apenas o lucro.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme, Hemoglobinopatias, Aconselhamento genético e Possibilidades.

## ABSTRACT

Sickle cell anemia is an inherited disease resulting from a mutation in the B-globin gene that leads to the substitution of valine for glutamic acid at position 6 of the chain of hemoglobin, causing hemoglobin S. The study deals with a literature review, exploratory, descriptive transverse, and discussed in the light of reference relevant theoretical . We used 52 references, 36 of these (69,22%) were articles, 03 (5,77%) books, 02 (3,85%) masters dissertations, 03 (5,77%) monographs, 02 (3,85%) Ph.D. Theses, 03 (5,77%) of health manuals and 03 (5,77%) sites. One hundred years have passed since the first diagnosis of sickle cell anemia and still today it presents a limited therapeutic, based mainly in prophylaxis and individualized treatment, where decisions must be shared with patients and family members as to the preference for a given therapy, can do little to cure effectively the patients. It is important to note that research has a high value, and if treating of disease that affects mostly people of low income african descent and origin, it is observed that companies invest little in search of new technology to cure the same, can be classified as a neglected disease, since other diseases that have a lower prevalence receive greater attention from the authorities and investors, mainly pharmaceutical companies, that aimed at profit only.

**Keywords:** Sickle cell anemia, Hemoglobinopathies, Genetic counseling and Possibilities.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura quaternária da hemoglobina .....	14
Figura 2 - Microscopia eletrônica de eritrócito com oxi-HbS, e oxi-HbA .....	15
Figura 3 - Esfregaço sanguíneo de paciente com anemia falciforme .....	16
Figura 4 - Padrão de Herança da anemia falciforme e traço falciforme .....	18
Figura 5 - Estratégia de terapia gênica in vivo e ex vivo .....	33

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	10
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>11</b>
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>12</b>
4.1 PADRÃO DE HERANÇA NA ANEMIA FALCIFORME E SEUS FATORES GENÉTICOS .....	12
4.1.1 Síntese de hemoglobina.....	12
4.1.2 Estrutura da hemoglobina normal .....	13
4.1.3 Genética da anemia falciforme.....	14
4.1.4 Haplótipos da hemoglobina S.....	16
4.1.5 Modo de transmissão genética.....	17
<b>5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ANEMIA FALCIFORME</b> .....	<b>19</b>
5.1 CRISES VASO-OCCLUSIVAS .....	19
5.2 CRISE ALGICA .....	20
5.3 CRISE APLÁSICA.....	20
5.4 CRISE DE SEQUESTRO ESPLÊNICO.....	21
5.5 SÍNDROME TORÁCICA AGUDA.....	21
5.6 CRISE NEUROLÓGICA .....	22
5.7 INFECÇÕES .....	22
5.8 PRIAPISMO .....	22
<b>6 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO</b> .....	<b>24</b>
6.1 HIDRATAÇÃO.....	25
6.2 ANALGÉSICOS.....	26
6.3 HIDROXIURÉIA .....	27
6.4 TRANSFUSÃO DE HEMACIAS .....	28
<b>7 ACONSELHAMENTO GENÉTICO</b> .....	<b>30</b>
7.1 OBJETIVOS DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO NA ANEMIA FALCIFORME .....	30
7.2 ASPECTOS ÉTICOS DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	31
<b>8 PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	<b>32</b>
8.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO (TCTH).....	32
8.2 TERAPIA GÊNICA .....	32
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>35</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>36</b>

## INTRODUÇÃO

Descrita por Herrick em 1910, a anemia falciforme é originária da África vindo para a América através do comércio de escravos, disseminando-se heterogeneamente pelo Brasil até metade do século XIX, sendo hoje a doença hereditária mais comum em nosso país. (PERIN, 2002).

A anemia falciforme é uma anemia hemolítica grave, resultante de fatores genéticos, no que diz respeito ao gene da hemoglobina, que resulta da substituição do ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia beta da hemoglobina, e com subseqüente modificações físico-químicas na molécula, ocorre a transformação da hemoglobina normal, denominada hemoglobina A (HbA) em uma hemoglobina anormal, denominada hemoglobina S (HbS), caracterizada pela presença de eritrócitos em forma de foice e pela hemólise acelerada. (AQUINO; PASSOS, 2008).

A manifestação clínica da doença apresenta grande variabilidade, ocorre a partir do primeiro ano de vida, e se estende durante toda a vida. As hemácias falciformes são menos flexíveis que as hemácias normais. As manifestações clínicas mais frequentes incluem crises dolorosas vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda e infecções bacterianas que levam a internações hospitalares e morte. (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005).

A persistência hereditária de hemoglobina fetal associada à HbS diminui a gravidade clínica da anemia falciforme. A hemoglobina fetal (HbF) é predominante na vida fetal, mas declina rapidamente após o 6º mês de vida e representa em adultos menos de 1%, mas essa proporção pode ser maior em indivíduos falciformes para auxiliar no transporte de oxigênio. (STEINBERG, 2006; SANTOS, 2009).

As manifestações clínicas que os pacientes falcêmicos apresentarão no decorrer da vida terminam por lesar progressivamente os diversos tecidos e órgãos, assim o acompanhamento ambulatorial visa avaliar periodicamente os diversos órgãos e sistemas, a fim de que precocemente sejam detectadas alterações, devendo ser ressaltado junto ao paciente e seus familiares sobre a necessidade da realização dos exames de rotina, uma vez que essas alterações podem se instalar de modo insidioso, sem expressão clínica exuberante. (BRAGA, 2007).

A detecção precoce da anemia falciforme permitiria o aconselhamento genético, evitar custos para o sistema de saúde. Na medida em que casais de risco

teriam chance de optarem ou não por uma gestação, custos com pacientes falciformes tais como, tratamento de infecções, de crises álgicas, profilaxia antiinfeciosa, sobrecarga de ferro, custo transfusional entre outros, poderiam ser evitados ou reduzidos. Embora a anemia falciforme tenha sido bastante estudada no Brasil em termos de frequência populacional e de manifestações clínicas os seus aspectos de saúde pública têm sido pouco enfatizados. (BRAGA, 2007).

Diante do exposto fica claro que devemos garantir aos indivíduos falciformes programas de conscientização popular e o amplo acesso à saúde através de uma política de atenção integral, desde a triagem neonatal até medidas profiláticas, uma vez que a doença tem significativa importância epidemiológica em virtude da prevalência e da morbimortalidade que apresenta e, por isso, tem sido apontada como uma questão de saúde pública, reforçando a importância de estudos de revisão, para uma melhor compreensão dos mecanismos e efeitos ocasionados por essa enfermidade.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma Revisão Bibliográfica sobre a Anemia Falciforme, destacando seus sintomas, tratamentos e perspectivas futuras para o controle da mesma.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Explicar o padrão de herança na anemia falciforme e seus fatores genéticos;
- Descrever as manifestações clínicas da anemia falciforme;
- Demonstrar as formas de diagnósticos e tratamento para anemia falciforme;
- Mostrar a finalidade e importância do aconselhamento genético;
- Apresentar alternativas futuras para o controle e profilaxia da anemia falciforme;
- Fornecer subsídios para estudos futuros.

### 3 METODOLOGIA

A presente pesquisa foi desenvolvida através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva transversal baseada em pesquisa de livros da biblioteca Julio Bordignon, pertencente à Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA).

Também foram pesquisados artigos em base de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Google acadêmico, utilizando os descritores: anemia falciforme, hemoglobinopatias, aconselhamento genético e possibilidades, sendo realizado o cruzamento entre as mesmas. Foram pesquisados artigos nas línguas portuguesa e inglesa, contendo conteúdo completo, compreendidos entre o período de 1997 a 2011, e outros quando necessário devido sua grande relevância para a pesquisa.

Segundo Salomon (2004) esse tipo de pesquisa trará subsídios para o conhecimento sobre o que foi pesquisado, como e sob que enfoque e perspectivas foram tratadas o assunto apresentado na literatura científica.

Foram descartados os artigos que não correspondem aos objetivos e áreas de interesse do trabalho.

Foram utilizadas 52 bibliografias, destas 36 (69,22%) são artigos, 03 (5,77%) livros, 02 (3,85%) dissertações de mestrado, 03 (5,77%) monografias, 02 (3,85%) teses de doutorado, 03 (5,77%) manuais da área da saúde e 03 (5,77%) sites. Dos 36 artigos publicados em periódicos e revista, 13 (36,11%) foram em inglês e 23 (63,89%) em português, sendo 05 (13,89%) utilizados devido sua relevância não estando dentro do período definido na metodologia.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 PADRÃO DE HERANÇA NA ANEMIA FALCIFORME E SEUS FATORES GENÉTICOS

#### 4.1.1 Síntese de hemoglobina

A síntese de hemoglobina começa nos pró-eritroblastos e prossegue até o estágio de reticulócitos, embora os mesmos ainda produzam quantidades diminutas de hemoglobina quando lançados na corrente sanguínea por cerca de mais um dia. (LOURENZI, 2006).

O grupo heme da hemoglobina é sintetizado nas mitocôndrias a partir do ácido acético e da glicina, esse ácido acético é transformado em succinil-CoA, onde duas dessas moléculas se combinam com duas moléculas de glicina para formar um composto pirrólico, que se combinam para formar um composto protoporfirínico e uma das protoporfirinas, conhecida como protoporfirina IX, se juntam ao ferro para formar a molécula do heme, que irá combinar-se com as cadeias polipeptídicas, denominada globinas, cumprindo assim a função primária da hemoglobina, que é o transporte de O<sub>2</sub> dos pulmões para os tecidos periférico. (GUYTON, 2006).

Segundo Lourenzi (2006) as cadeias de globinas são sintetizadas pelos ribossomos, formam subunidades denominadas cadeia hemoglobínica, onde quatro dessas cadeias ligam-se frouxamente entre si para formar a molécula completa de hemoglobina, onde suas subunidades possuem pequenas variações, dependendo da composição de aminoácido da fração polipeptídica, que podem ser denominadas cadeias alfa, beta, gama e delta.

Durante a vida embrionária as hemoglobinas Gower II ( $\alpha_2 \epsilon_2$ ) e Portland ( $\zeta_2 \gamma_2$ ) são detectadas, com o início da vida fetal a hemoglobina predominante é a HbF ( $\alpha_2 \gamma_2$ ), já após o nascimento, as cadeias  $\gamma$  é gradualmente substituídas pelas cadeias  $\beta$  e  $\delta$ , e por volta do 6º mês 97% a 98 % da hemoglobina é formada pelo tetrâmero  $\alpha_2 \beta_2$  (HbA), enquanto a HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2 \delta_2$ ) está presente em aproximadamente

2 a 3%, como mostra a tabela 1. (TORRES; BONINI-DOMINGOS, 2005; WATANABE, 2007).

Tabela 1: Tipos de hemoglobinas humana

Estágio do Desenvolvimento	Hemoglobina	Estrutura	Prod. no adulto normal (%)
Vida Embionária	Gower I	$\zeta 2 \xi 2$	***
	Gower II	$\alpha 2 \xi 2$	***
	Portland I	$\zeta 2 \gamma 2$	***
Vida Fetal	F	$\alpha 2 \gamma 2$	< 1%
Idade Adulta	A	$\alpha 2 \beta 2$	97%- 98%
	A2	$\alpha 2 \delta 2$	< 3%

Fonte: Perin (2000)

#### 4.1.2 Estrutura da hemoglobina normal

Segundo Lorenzi (2006), a molécula de hemoglobina é processada no citoplasma dos eritroblastos, é constituída por duas partes: a porção que contém ferro, denominada *heme*, e a porção protéica, denominada *globina*.

A sua estrutura é de uma proteína esferóide globular formada por quatro subunidades, composta de dois pares de cadeias globínicas, polipeptídicas, sendo um par denominado cadeia alfa com 141 aminoácidos e cadeias tipo não-alfa (beta, delta, gama e épsilon) contendo 146 aminoácidos. Em sua estrutura também inclui um núcleo prostético de ferro, a protoporfirina IX, que forma um complexo com um único átomo de íon ferroso ( $Fe^{2+}$ ) que possuem propriedade de receber, ligar e liberar o oxigênio nos tecidos. (HOLSBACH et al, 2010).

As globinas possuem uma estrutura helicoidal, devido ao rearranjo das quatros subunidades que se dobram para formar uma estrutura quartenária tridimensional, dando origem a uma molécula globular e funcional. (NAOUM, 2000).

A figura 1 representa os contatos intermoleculares entre as globinas alfa e beta, tendo os contatos a1, b1 e a2, b2 importância na estabilidade da molécula, e os contatos a1, b2 e a2, b1 na movimentação da molécula durante a oxigenação. (NAOUM, 2000).

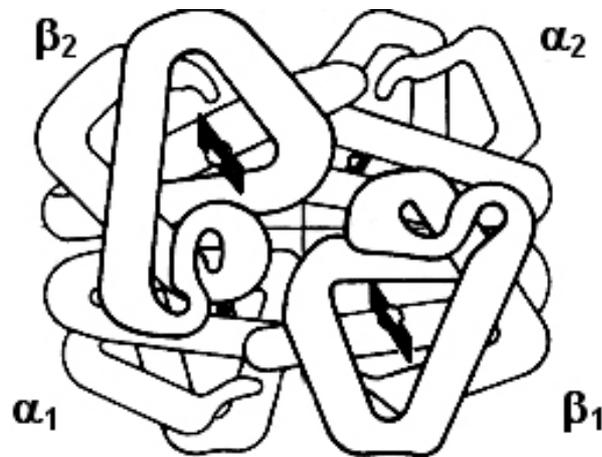


Figura 1 – Estrutura quaternária da hemoglobina  
Fonte: Naoum (2000)

#### 4.1.3 Genética da anemia falciforme

O que caracteriza a anemia falciforme é a alteração dos genes das globinas provocando defeitos hereditários da síntese da hemoglobina. A mutação no gene da globina é caracterizada pela substituição de uma base nitrogenada (GAG para GTG) no códon que codifica o sexto aminoácido da cadeia, originando valina ao invés de ácido glutâmico na superfície da cadeia beta variante, com consequente modificação da estrutura tridimensional da hemoglobina, originando a hemoglobina S (HbS). (STEINBERG, 2006).

A hemoglobina mutante possui propriedades físico-químicas bastante diferentes da hemoglobina normal, devido à perda de duas cargas elétricas por molécula, apresenta ainda solubilidade e estabilidades diferentes, com forte tendência de formar polímeros, quando na sua forma desoxigenada. (SANTOS, 2009).

Em estados de baixa tensão de oxigênio, ocorre a polimerização da HbS, isso ocorre devido à valina ser um aminoácido neutro, permitindo a aproximação das moléculas de hemoglobina e, conseqüentemente a polimerização em estados desoxigenados, o que não ocorre com ácido glutâmico por ser carregado negativamente. Na conformação desoxi da HbS, a valina forma um bolso hidrofóbico na cadeia beta que pode interagir com a subunidade hidrofóbica de outra molécula

de HbS vizinha, o que não é possível no estado oxigenado, sendo assim a membrana é o principal espelho onde se refletem alterações moleculares que estão ocorrendo no interior da célula. (ADACHI et al, 1988; SANTOS, 2009).

A Figura 2 mostra os eritrócitos com oxi-HbS, que apresentam escavações em suas membranas causadas por múltiplas lesões durante os processos de oxidação, polimerização e degradação de HbS, já o eritrócito com oxi-HbA apresenta-se com morfologia discóide normal. (NAOUM, 2000).

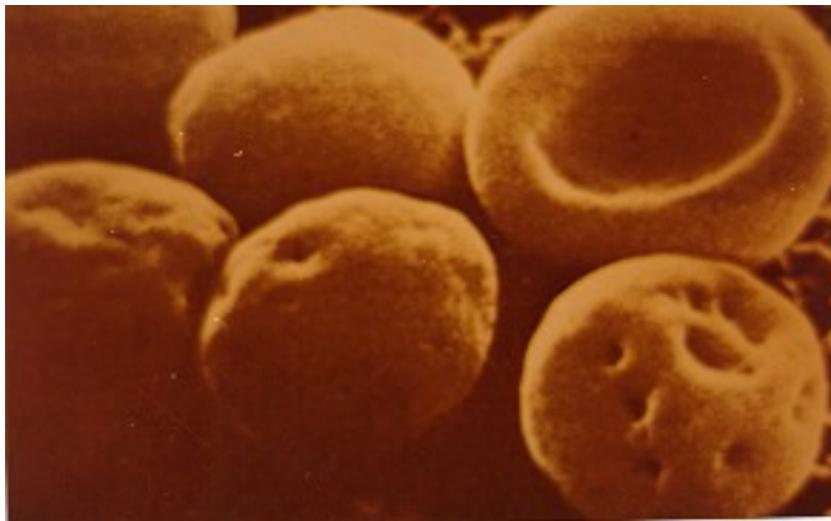


Figura 2 - Microscopia eletrônica de eritrócito com oxi-HbS, e oxi-HbA  
Fonte: Naoum (2000)

A precipitação da hemoglobina, caracterizada pela formação de cristais, se agravam pelos constantes processos de oxigenação e desoxigenação da hemoglobina S, além da ocorrência de alguns fenômenos como: degradação oxidativa da HbS, precipitação de corpos de Henz, geração de radicais livres. Todas essas alterações atuam contra a estrutura do citoesqueleto do eritrócito provocando alterações morfológicas em sua estrutura podendo levar a formação de células em forma de foice, ou na pior situação lesarem a estrutura da membrana, fenômeno conhecido como hemólise. (NAOUM, 2000; BANDEIRA, 2006; MOUSINHORIBEIRO et al, 2008).

Segundo Naoum (2000) os eritrócitos falcêmicos em nível circulatório, apresentam aspecto rígido e anormal desencadeado pela polimerização da HbS e possuem maior possibilidade de se aderirem ao endotélio vascular. Esta aderência

decorre da interações entre as células endoteliais e os eritrócitos falcêmicos, com a participação de antígenos de superfície celular (CD36 E CD44) e proteínas plasmáticas, e como consequência da elevada adesão das hemácias falcêmicas ao endotélio vascular dos capilares, ocorre hipóxia tecidual, fato que leva mais moléculas de HbS ao estado desoxi-HbS, podendo ocorrer oclusão total dos capilares (vaso-oclusão) com trombose e formação de fibrose, principalmente no baço, medula óssea e placenta, com crises dolorosas e lesões crônicas de órgãos.

A Figura 3 mostra vários eritrócitos falcizados de um esfregaço de sangue periférico de paciente, cujo sangue foi coletado durante episódio de crise dolorosa.

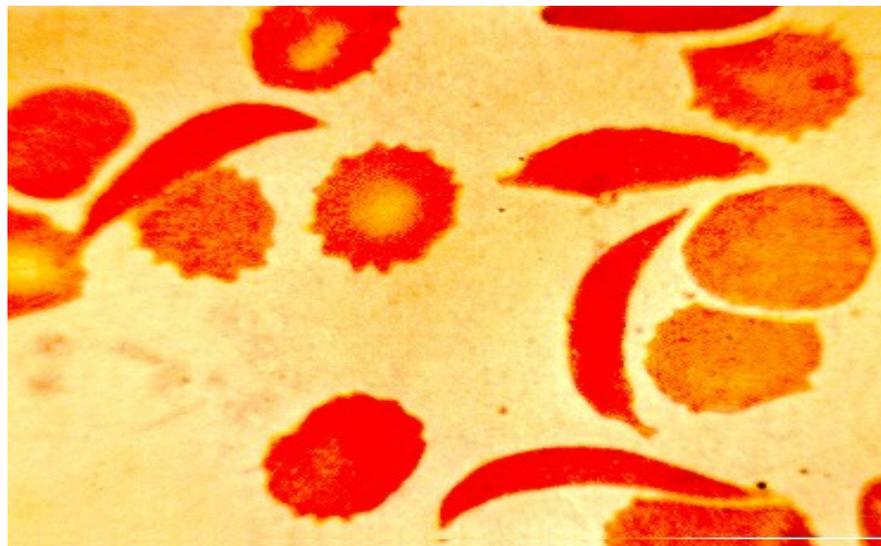


Figura 3 – Esfregaço sanguíneo de paciente com anemia falciforme  
Fonte: Naoum (2000)

#### 4.1.4 Haplótipos da hemoglobina S

Os segmentos cromossômicos que contem um agrupamento de genes da globina tipo beta podem conter diferentes sequências de bases nitrogenadas ou haplótipos que são específica para determinadas área geográfica ou grupos étnicos. (WATANABE, 2007). O tipo de haplótipo associado ao gene da HbS têm grande importância na gravidade clínica da anemia falciforme, estando relacionado a um quadro clínico e níveis de Hb F variados. (SILVA; GONÇALVES, 2009).

De acordo com (BRASIL, 2002), os haplótipos recebem o nome da região em que é mais prevalente: Senegal, Benin, Bantu, Camarões e Árabe-Indiano. A doença falciforme associada aos haplótipos Senegal e Árabe-Indiano representa a forma mais branda da doença seguida pelo haplótipo Benin que representa formas com gravidade intermediárias e os haplótipos Bantu desenvolve a forma mais severa da doença.

No Brasil os haplótipos mais frequentes encontrados foram Bantu (77%), Benin (30%) e Senegal (3%) (PERIN et al, 2000). “Como cada haplótipo é predominante em uma região da África ou da Ásia, a proporção de pacientes com diversos haplótipos divergem nas diferentes regiões da América”. (BRASIL, 2002).

#### **4.1.5 Modo de transmissão genética**

A figura 4 representa o padrão autossômico recessivo de transmissão do gene responsável pela síntese de hemoglobina S. Os portadores podem ser heterozigotos, com a presença de um único gene afetado, denominado traço falciforme, ou serem homozigotos com a presença de dois genes afetados, sendo a forma mais grave da doença, em geral resulta da herança de um gene anormal do pai e um da mãe. (DUCATTI, 2001; SIQUEIRA et al, 2009).

Sendo o casal portador do traço falciforme, a cada gestação eles terão 25% de chance de gerar ma criança doente, isto é homozigoto SS, portador de anemia falciforme, não existindo predominância em nenhum dos gêneros. (FOSTER et al, 1981; BANDEIRA, 2006).

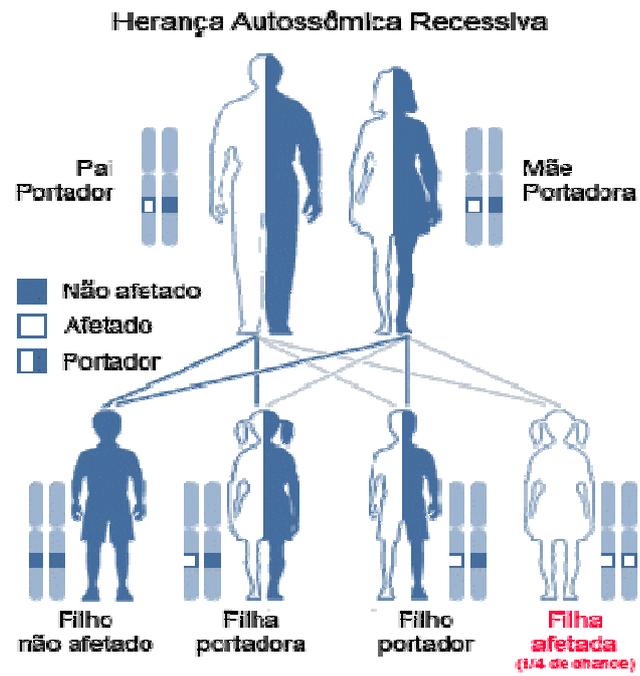


Figura 4 – Padrão de Herança da AF e traço falciforme  
 Fonte: Jorge (2006)

## 5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ANEMIA FALCIFORME

Nas primeiras duas décadas de vida do portador de anemia falciforme é caracterizada por períodos assintomáticos intercalados com períodos de intensa dor, envolvendo diversos órgãos. As manifestações iniciam a partir do momento que o nível de Hb Fetal (HbF) reduz-se a níveis inferiores a 30%, com predomínio de HbS no sangue, geralmente isso ocorre por volta do sexto mês de vida. (POWARS, 1981; BANDEIRA, 2006).

Na segunda década de vida aumentam as chances de danos a órgãos como rins, pulmões e olhos, além de acidentes vasculares cerebrais, problemas cognitivos e priapismo, tendo como principais complicações as infecções, principalmente por bactérias encapsuladas, e as crises de sequestração esplênica, sem falar nos episódios dolorosos provocados por obstrução vascular decorrente da falcização de hemácias, sendo taxa de mortalidade alta principalmente nos primeiros 5 anos (POWARS et al, 1981; BANDEIRA, 2006).

### 5.1 CRISES VASO-OCCLUSIVAS

O fenômeno da vaso-oclusão ocorre, inicialmente, pela adesão das hemácias ao endotélio vascular da microcirculação, mudanças na fisiologia vasomotora e presença de determinados fatores humorais na região afetada exercem influência na adesão das células falciformes ao endotélio, iniciando uma crise vaso-oclusiva. Com hemácias, plaquetas e leucócitos aderidos ao endotélio, o fluxo sanguíneo é reduzido, permitindo o afoçamento das hemácias na própria microvasculatura, levando a oclusão dos vasos. Os episódios de vaso-oclusão, ao longo do tempo, causarão lesões em tecidos, órgãos, ossos, articulações e vasos cerebrais. (ENGEL, 2008).

A obstrução do fluxo sangüíneo resulta em hipoxemia tecidual e acidose, criando um padrão recorrente para intensificação da falcização, progressão da lesão tecidual e acentuação da dor. (ENGEL, 2008).

## 5.2 CRISE ALGICA

As crises dolorosas constituem a principal causa de morbidade e hospitalização na anemia falciforme. Iniciam-se por interação entre as células falcizadas, células endoteliais e componentes do plasma. Devido a esta combinação ocorre um estímulo a vasoconstrição e aderência das hemácias falcizadas sobre as células endoteliais, o que leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo, com subsequente polimerização da hemoglobina S, ocorre hipóxia tecidual que ocasiona morte tecidual e dor localizada. (STEINBERG, 1999). As crises dolorosas geralmente são de início agudo, duram em média de 3 a 5 dias, podendo ocorrer pelo frio, desidratação, infecção ou consumo de álcool, porém a causa da maioria dos episódios não é definida. (FABRON JÚNIOR, 2001 apud WATANABE, 2007).

Nas crianças, a primeira manifestação dolorosa é a dactilite ou síndrome da mão-pé, que é caracterizada por dor e edema nas extremidades, esses episódios geralmente são autolimitados e podem desaparecer espontaneamente, ocorrendo antes do primeiro ano de vida, confere um risco 2,67 vezes maior de doença grave, relativamente àquelas crianças que não a tiveram no primeiro ano de vida. (MILLER et al, 2001; VAN-DÚNEM, 2004).

O mecanismo desencadeante da dor é sempre complexo, ocorre quando os eritrócitos falcizados, são aprisionados na microcirculação, levando à oclusão do fluxo sanguíneo capilar, o que produz hipoxemia e maior grau de falcização, o que produz um acúmulo de células que leva ao infarto, inflamação e necrose tissular. (SILVA; SILVA, 2006).

## 5.3 CRISE APLÁSICA

A crise aplásica é a mais comum, sendo, muitas vezes, causada por infecção pelo Parvovírus B19, que possui tropismo pelos precursores eritrocitários. (WEATHRALL, 1997).

Na presença de uma anemia hemolítica crônica, acarreta uma queda abrupta do hematócrito e da contagem de reticulócitos. Manifesta-se por dispnéia,

hipotensão, cansaço acentuado ou insuficiência cardíaca, com Hb <5g/dl, podendo ocorrer morte subta por colapso cardiovascular. (WEATHRALL, 1997).

#### 5.4 CRISE DE SEQUESTRO ESPLÊNICO

De acordo com Ângulo (2003) o sequestro esplênico é uma complicação resultante da estagnação aguda das células falcizadas nos sinusóides do baço, que aumenta de volume em 2 cm ou mais à palpação, isso resulta em anemia, reticulose e plaquetopenia, ocorrendo principalmente entre os 5 meses a 2 anos de idade.

Os sintomas manifestados são: palidez muco-cutânea de instalação súbita, acompanhada de distensão e dor abdominal pela esplenomegalia, podendo ocorrer polidipsia, esses episódios variam de intensidade, podendo se resolver espontaneamente ou evoluir a óbito em horas. (WATANABE, 2007). Devendo ser tratada com transfusão rápida de eritrócitos 10-20ml/kg em uma hora, o tratamento definitivo é esplenectomia. (ÂNGULO, 2003).

#### 5.5 SÍNDROME TORÁCICA AGUDA

A Síndrome Torácica Aguda (STA) é caracterizada pelos sintomas como dor torácica, tosse, febre, dispnéia com infiltrado pulmonar, sendo sua etiologia relacionada com infecções virais, por *Mycoplasma* ou *Chlamydia pneumoniae*. (ENGEL, 2008).

As causas não infecciosas incluem o edema pulmonar por hiper-hidratação, embolia gordurosa de medula óssea infartada e a hipoventilação por uso de analgésicos narcóticos administrados para combater a dor torácica, podendo evoluir rapidamente para falência respiratória e morte. (FABRON JÚNIOR, 1997 apud WATANABE, 2007).

## 5.6 CRISE NEUROLÓGICA

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma causa de morbidade e mortalidade na doença de células falciformes, ocorrendo com uma incidência de 10 a 25%, e tem elevados índices de recorrência, ocorrendo mais frequentemente em crianças entre 3 e 10 anos de idade. (CLARIDADE; MACHADO; FERREIRA, 2007; PAIVA, 2007).

O acidente vascular cerebral é devido agregação das células falciformes, dando origem a rolhões que ocluem o lúmen dos pequenos vasos, geralmente se manifesta com o aparecimento súbito de um déficit neurológico focal, e eventualmente, com cefaléia, perda de consciência e convulsões. (WATANABE, 2007).

Os AVCs de doentes com anemia falciformes são tratados de forma particular. A abordagem inicial destes doentes consiste em estabilização dos sinais vitais, hidratação, transfusão de troca, a fim de reduzir a concentração de HbS <30%. (ENGEL, 2008).

## 5.7 INFECÇÕES

A febre em pacientes com anemia falciforme requer avaliação cuidadosa, pois estão predispostos à infecção por microorganismo encapsulados, principalmente *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophylus influenzae* tipo B. (ÂNGULO, 2003; PAIVA, 2007).

O tratamento mais indicado é a terapia profilática com penicilina, que reduz o risco de septicemia e meningite pneumocócica, principalmente antes dos 4 meses de idade. (FABRON JÚNIOR, 1997 apud WATANABE, 2007).

## 5.8 PRIAPISMO

Priapismo é definido pela ereção peniana prolongada e dolorosa não acompanhada de desejo ou estímulo sexual. (KEOGHANE, 2002).

O priapismo pode ser agudo, caracterizado por duração prolongada (mais de 4h) crônico, caracterizado por crises repetidas, de curta duração (menos de 4h), ou priapismo prolongado (de 24-48h) acarretando em disfunção erétil permanente ou amputação do membro. O tratamento inicia-se com hidratação, analgesia intravenosa e uso de ansiolíticos. (ÂNGULO, 2003).

## 6 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A triagem neonatal (TN) é uma ação preventiva que permite detectar diversas patologias, é realizada por meio do teste do pezinho em população com idade de 0 a 30 dias (preferencialmente entre o 2º e o 7º dia de vida). (BICALHO, 2009; APAE, 2010).

A triagem neonatal foi criada nos Estados Unidos na década de 50, em pesquisas visando à prevenção de doença mental em recém-nascidos. Desde então, a TN vem se desenvolvendo, incluindo novas patologias e métodos mais eficazes e capazes de identificar, além de doenças metabólicas como Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, doenças Falciformes e outras hemoglobinopatias e também Fibrose Cística. (BICALHO, 2009).

Brasil (2002) sugere as seguintes metodologias para o diagnóstico das doenças falciformes:

- Hemograma completo
- Eletroforese alcalina em acetato de celulose
- Eletroforese ácida em agar ou agarose
- Teste de solubilidade
- Dosagem de Hemoglobina Fetal

Segundo Braga (2007) para a anemia falciforme não existe tratamento específico, assim a qualidade de vida e a melhora da sobrevida desses pacientes se inicia com o diagnóstico neonatal que, aliado à penicilina profilática, educação e cuidados familiares, representa um dos avanços mais importantes na sua história.

As manifestações clínicas que os pacientes falcêmicos apresentarão no decorrer da vida terminam por lesar progressivamente os diversos tecidos e órgãos, assim o acompanhamento ambulatorial visa avaliar periodicamente os diversos órgãos e sistemas. A fim de que precocemente sejam detectadas alterações, devendo ser ressaltado junto ao paciente e seus familiares sobre a necessidade da realização dos exames de rotina, uma vez que essas alterações podem se instalar de modo insidioso, sem expressão clínica exuberante. (BRAGA, 2007).

O esquema recomendado pelo Ministério da Saúde, no Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes, 2002, é:

- Penicilina V (oral):
  - 125mg V.O. (2 vezes ao dia) para crianças até 3 anos de idade ou 15 Kg.
  - 250mg VO (2 vezes ao dia) para crianças de 3 a 6anos de idade ou com 15 a 25kg.
  - 500mg VO (2 vezes ao dia) para crianças com mais de 25 kg.
- Penicilina benzatina - administrar Intra Muscular a cada 21 dias:
  - 300 000U para crianças até 10kg.
  - 600 000U para crianças de 10 a 25kg.
  - 1 200 000U para indivíduos com mais de 25kg.

Em casos de alergia à penicilina, pode-se administrar 20mg/kg de eritromicina via oral, 2 vezes ao dia.

Em estudos realizado por (GASTON et al, 1986), usando a penicilina profilática via oral, administrada duas vezes ao dia, em crianças com HbSS de 3 a 6 meses de idade, observou que a incidência de bacteremia por pneumococos diminuiu em 84%, com nenhum óbito por sepse.

## 6.1 HIDRATAÇÃO

A perda de potássio é a principal causa da desidratação dos eritrócitos falciformes, essa desidratação celular ocorre devido à disfunção da permeabilidade da célula falciforme motivada pela falência parcial da bomba de sódio/potássio/ATPase, resultando na perda de potássio e ganho de sódio que, se balanceado, não altera a hidratação celular, mas, se houver desequilíbrio, haverá perda excessiva de potássio e de água, com aumento da concentração intracelular de Hb S e consequente polimerização. (NAOUM, 2000).

Segundo Zago (2007), em crises de dor moderadas e graves, a hidratação endovenosa com salina 0,9% é utilizada para reduzir a viscosidade sanguínea e corrigir possível desidratação, que favorecem a falcização das hemácias, enquanto a hidratação oral deve ser estimulada nos casos leves.

## 6.2 ANALGÉSICOS

A dor é de surgimento agudo e na maioria das vezes intensa, o que leva à necessidade do uso de analgésicos até que a crise se resolva, esses analgésicos são à base do tratamento das crises dolorosas, porém a resposta do paciente é individual.

A crise de dor aguda pode ser controlada, inicialmente com analgésicos comuns (acetaminofen ou AINES), em doses habituais e fixas, por via oral, não havendo melhora da dor, o paciente deve ser internado, para intensificação desse tratamento, que deve incluir opióides com ou sem AINE associado, sendo a morfina a droga ideal para dor intensa, e a codeína na moderada. (ÂNGULO, 2003).

Segundo Lobo, Marra e Silva (2007), o uso frequente de opióides e antiinflamatórios não esteróides em pacientes falciformes, tende a responder bem as crises dolorosas e promover analgesia esperada.

A tabela 2 apresenta, por grupo farmacológico, os principais tipos de analgésicos usados na prática clínica.

Tabela 2 – Principais grupos de analgésicos

<b>Analgésicos não opióide</b>	<b>Aines</b>	<b>Opióide fraco</b>	<b>Opióide potente</b>	<b>Adjuvante</b>
Dipirona	AAS	Codeína	Morfina	Anticonvulsivantes
Acetaminofen	Diclofenaco	Cloridrato de tramadol	Fentanila	Antidepressivo
AAS	Indometacina		Petidina	Neuroléptico
Paracetamol	Ibuprofeno		Buprenorfina	Benzodiazepínico
			Nalbufina	Anticolinérgico
			Metadona	
			Oxicodona	

Fonte: Lobo, Marra e Silva (2007)

### 6.3 HIDROXIURÉIA

Vários estudos têm demonstrado que a concentração elevada de Hb Fetal em pacientes com anemia falciforme é um fator moderador nas consequências clínicas do processo de falcização. (NAOUM, 2000).

Assim, a hidroxiuréia (HU), uma droga utilizada para o tratamento das neoplasias hematológicas, vem sendo administrada como forma alternativa ao tratamento das doenças falciformes por induzir o aumento de HbF e diminuir a gravidade doença, entretanto, altas doses ou tratamento prolongado com hidroxiuréia pode ser citotóxica ou genotóxica, com um risco de desenvolver leucemia aguda, e esses riscos podem ser evitados através do monitoramento dos linfócitos de pacientes tratados com hidroxiuréia. (KHAYAT et al, 2004).

A HU, um agente quimioterápico, cujo sua ação decorre por inibir a ribonucleotídeo-redutase, uma enzima que converte ribonucleotídeos em desoxiribonucleotídeos e impedindo a divisão celular. (SILVA; SHIMAUTI, 2006).

Essa droga tem efeitos múltiplos sobre a linhagem eritrocitária, promovendo o aumento no nível de HbF em cerca de 60% dos pacientes tratados, eleva a taxa de hemoglobina, do VCM (volume corpuscular médio) e reduz o número de reticulócitos. (COVAS D.T. et al, 2004; KINNEY T.R. et al, 1999; SILVA; SHIMAUTI, 2006).

Outra resposta favorável deste agente terapêutico tem sido a diminuição da expressão de moléculas de adesão da superfície eritrocitária e plaquetária, bem como a diminuição das proteínas receptoras localizadas em células endoteliais, com consequente redução das crises vaso-oclusivas, sendo o mecanismo pelo qual esta droga atua na expressão de receptor de adesão é desconhecido. (COVAS et al, 2004; SILVA; SHIMAUTI, 2006).

O seu aumento intracelular reduz a hemólise porque inibe a formação do polímero da HbS, mostrando semelhanças entre crianças e adultos, já os efeitos adversos mais frequentes observados nesse estudo foram aqueles relacionados ao efeito mielossupressor. (KINNEY T.R. et al, 1999; WATANABE, 2007).

Existem estudos em busca de outras drogas capazes de induzir o aumento da HbF, como são os casos da eritropoietina, agentes como butiratos e derivados,

ou ácidos orgânicos de cadeia curta como ácido valpróico, bem como inibidor de DNA metiltransferase, como mostra a tabela 3. (NAOUM, 2000).

O diagnóstico e o tratamento precoce dessas hemoglobinopatias aumentam significativamente a sobrevivência e a qualidade de vida dos seus portadores, daí a importância do acompanhamento ambulatorial que visa avaliar periodicamente órgãos e sistemas, a fim de detectar precocemente as alterações e orientar pacientes e seus familiares a respeito da doença. (BRAGA, 2007; BICALHO, 2009).

Tabela 3: Drogas capazes de elevar o nível de Hb Fetal

ORIGEM	DROGAS
Hormonal	HCG - Progesterona
Agente Citotóxicos	Aza-C, Ara-C, Metotrexato, HU
Fator eritropoiético	Eritropoietina
Ácidos graxos de cadeia curta	Butirato-arginina, Isobutiratos, Fenilacetato, Fenil-butilato, Ácido valpróico

Fonte: Naoum (2000)

#### 6.4 TRANSFUSÃO DE HEMACIAS

Por ser uma anemia hemolítica crônica, a transfusão de concentrados de hemácias é comum nessa enfermidade, pode prevenir a ocorrência de lesões orgânicas, reduzir o percentual de hemácias com HbS para baixo de 30% e aumentar a oxigenação. As transfusões são indicadas na presença de anemia severa, anemia com repercussão hemodinâmica, sequestro esplênico, aplasia pura de células vermelhas e hiperhemólise. (LOUREIRO, 2006).

Segundo Almeida et al (2004) as transfusões pode ser feita através de transfusão simples que visa aumentar a capacidade de carreamento de oxigênio, sem reduzir significativamente a concentração de HbS. O aumento do hematócrito acima de 35%, sem redução do percentual de HbS, poderá levar a um aumento na viscosidade sangüínea, ocasionando um efeito negativo da transfusão sobre a

patologia, ou através da hemodiálise, onde ocorre uma retirada do sangue do paciente, seguida por transfusões de hemácias, tendo como objetivo reduzir a concentração de hemácias com hemoglobina S entre 30-50%.

Os pacientes acometidos estão sob o risco de complicações relacionadas a múltiplas reações transfusionais, imediatas e tardias como: infecção transmitida pelo sangue, aloimunização, sobrecarga de ferro e reações hemolíticas, reações alérgicas, e hiperviscosidade. (LOUREIRO, 2006).

As transfusões periódicas podem provocar sensibilização ao paciente, que poderá formar aloanticorpos, dificultando a obtenção de doadores compatíveis em transfusões futuras. É aconselhável, portanto, a transfusão de hemácias provenientes de doadores compatíveis para os principais antígenos eritrocitários dos sistemas sangüíneos Rh, Kell, Kidd e Duffy. (WATANABE, 2007).

## 7 ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético (AG) está envolvido no desenvolvimento de técnicas de comunicação que possibilitem informações completas e abrangentes ao paciente, garantindo sigilo no diagnóstico. (RAMALHO; MAGNA, 2007).

O AG trata-se de um procedimento opcional, uma consulta médica, cujo tema é os genes individuais ou familiares. Cabe ao profissional geneticista ou à equipe de aconselhamento sob sua supervisão informar sobre o significado de determinados genes para a saúde e o bem-estar das pessoas. As sessões de aconselhamento genético ocorrem em diferentes momentos do ciclo de vida de um indivíduo: ou para planejar a reprodução, ou a pós o nascimento de um filho, ou para o diagnóstico das alterações corporais e cognitivas. (GUEDES; DINIZ, 2009).

### 7.1 OBJETIVOS DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO NA ANEMIA FALCIFORME

O aconselhamento genético na anemia falciforme tem como objetivo primordial a conduta médica assistencial e educativa, ou seja, permitir a indivíduos ou famílias a tomada de decisões consistentes e equilibradas a respeito da procriação. Os indivíduos são conscientizados do problema, sem serem privados do seu direito de decisão reprodutiva, sendo um casal heterozigoto orientado quanto à sua condição genética, estando conscientes do risco de 25% de nascimento de uma criança homozigota e assim poderão decidir sobre ter filhos ou não. (RAMALHO; PAIVA; SILVA, 1997).

É vetado ao profissional que fornece o aconselhamento genético recomendar, sugerir, indicar ou exigir condutas dos seus aconselhados, sendo de fundamental importância a discussão com os pacientes sobre vários aspectos além do risco genético em si, tais como tratamento disponível e a sua eficiência, o grau de sofrimento físico, mental e social imposto pela doença. (RAMALHO; MAGNA, 2007).

## 7.2 ASPECTOS ÉTICOS DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético apresenta importantes implicações médicas, psicológicas, sociais, éticas e jurídicas acarretando um alto grau de responsabilidade às instituições que o oferecem.

Para Guimarães e Coelho (2010), como a anemia falciforme é uma doença hereditária, o aconselhamento genético passou a ter grande importância, pois tem o intuito de orientar os pacientes portadores da doença, sobre a tomada de decisões em relação à reprodutividade como forma de prevenção e ajudar a compreender outros aspectos da doença como sofrimento, tratamento e prognóstico, já que não há cura para essa doença.

De acordo com (BRASIL, 2002), o aconselhamento genético, como todos os outros procedimentos de genética humana, baseia-se em cinco princípios éticos básicos:

- Autonomia: os testes genéticos devem ser estritamente voluntários, levando ao aconselhamento apropriado e a decisões absolutamente pessoais;
- Privacidade: os resultados dos testes genéticos de um indivíduo não podem ser comunicados a nenhuma pessoa sem o seu consentimento expresso, com exceção dos seus responsáveis legais;
- Tutela: é garantida a proteção aos direitos de populações vulneráveis, tais como crianças, pessoas com retardamento mental, ou problemas psiquiátricos ou culturais especiais;
- Igualdade: o acesso aos testes deve ser igual para todos os indivíduos, independentemente da origem geográfica, cor ou classe socioeconômica;
- Qualidade: todos os testes genéticos oferecidos devem ter especificidade e sensibilidade adequadas, sendo realizados em laboratórios capacitados e com monitoração profissional e ética.

## 8 PERSPECTIVAS FUTURAS

### 8.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO (TCTH)

Atualmente mais de 25 pacientes com doença falciforme foram transplantados em estudos clínicos na Europa e nos Estados Unidos da América. O objetivo desse estudo foi definir os riscos e os benefícios da terapêutica e caracterizar a história natural após transplante de células tronco hematopoéticas. Nesse estudo, os critérios de elegibilidade foram inicialmente: idade entre 2-16 anos e a presença de acidente vascular cerebral, ou síndrome torácica aguda, ou dor intensa recorrente, porém, pacientes entre 1 e 27 anos já foram transplantados, e a maioria desses pacientes receberam enxerto de medula óssea, e a ciclosporina e o metotrexato como profilaxia para a doença do enxerto contra o hospedeiro aguda. Após uma mediana de cinco anos de seguimento, a sobrevivência global e a sobrevida livre de doença foram de aproximadamente 87,5% para pacientes com doador de HLA compatível em todos os estudos. (SIMÕES et al, 2010).

Para Perioni et al (2007) a cura da doença na maioria dos pacientes falciformes submetidos ao TCTH com doador HLA compatível revela que os benefícios do procedimento excedem os riscos para pacientes selecionados, pois objetivo do TCTH em pacientes falciformes é o de restabelecer uma hematopoese normal, eliminando as obstruções vasculares causadas pelos eritrócitos falcêmicos e a lesão crônica recorrente do endotélio vascular.

Um único estudo que transplantou pacientes de forma “profilática”, jovens sem complicações tiveram uma sobrevida global de 100% com uma sobrevida livre de doença de 96% esses dados sugerem que, pacientes poderiam ser curados antes das complicações ocorrerem. (SIMÕES et al, 2010).

### 8.2 TERAPIA GÊNICA

A terapia gênica é um tratamento para doenças hereditárias que se caracteriza pela inserção de um gene funcional dentro do genoma humano para

substituir um gene anormal. A técnica consiste na introdução do material genético nas células germinativas, na qual a inserção do material genético em células carreadoras. A molécula carreadora, denominada vetor é usada para levar o gene terapêutico para as células-alvo do paciente. Os métodos mais utilizados e mais eficientes incluem a administração de DNA encapsulado em lipossomas, ou através de vetores virais, que podem ser fragmentos de DNA de vírus contendo o DNA a ser transferido, ou mesmo a partícula viral formada por proteínas virais empacotando um DNA viral modificado de maneira a tornar o vetor menos tóxico, menos patogênico ou não-patogênico. (DANI, [20--?]).

De acordo com Menck e Ventura (2007) a introdução de genes em organismos através de terapia gênica pode ser realizada através de duas estratégias básicas: *in vivo* e *ex vivo*, como mostra a figura 5.

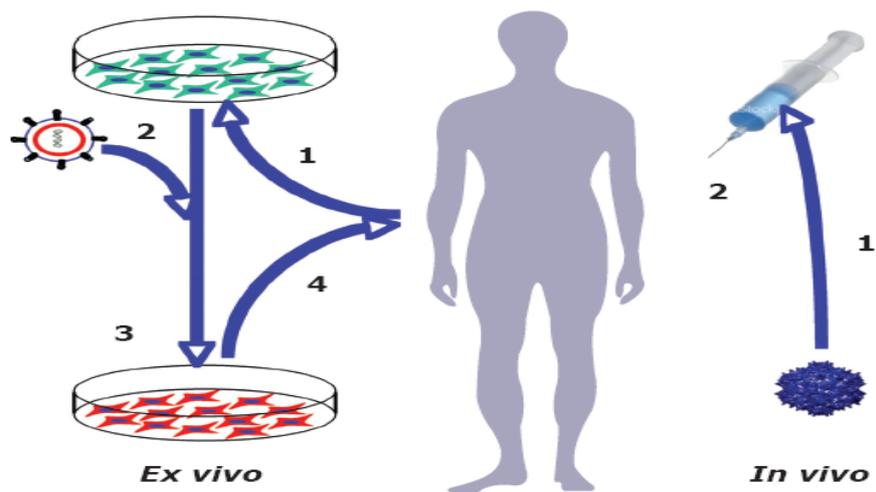


Figura -5 Estratégia de terapia gênica *in vivo* e *ex vivo*  
Fonte: Menck e Ventura (2007)

*Ex vivo*: 1. Coleta e cultivo in vitro das células do paciente; 2. Transdução com vetor carregando o gene terapêutico; 3. seleção e expansão das células com gene terapêutico; 4. Reintrodução das células modificadas no paciente. *In vivo*: 1. Formulação apropriada do vetor que carrega o gene terapêutico; 2. Injeção direta do vetor no tecido-alvo do paciente.

Em estudo realizado por Allysso et al, (1996) onde o objetivo foi de obter a correção direta da mutação responsável pela anemia falciforme, projetando o

oligonucleotídeo quimérico, uma molécula composta de DNA e resíduos de RNA em uma estrutura dupla. Após a introdução da molécula quimérica em células linfoblásticas (células B) homocigotas para a mutação beta-S por meio de uma formulação comercial de lipossomas, onde após seis horas as células foram analisadas e houve um nível detectável de conversão do gene mutante em sequência normal. Para mensurar a eficiência da correção foi utilizada uma técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR).

A eficiente e precisa conversão direcionada por estas moléculas quiméricas pode conter a promessa de um método terapêutico para o tratamento de doenças genéticas em um futuro próximo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cem anos se passaram desde o primeiro diagnóstico da anemia falciforme e ainda hoje a mesma apresenta uma terapêutica limitada, baseando-se principalmente na profilaxia e no tratamento individualizado, onde as decisões devem ser compartilhadas com os pacientes e familiares quanto à preferência por determinada terapia, podendo fazer pouco para a cura efetiva dos pacientes.

Apesar de ser extremamente elevado o número de nascidos vivos com doença falciforme em nosso país, que é constituído por uma população altamente miscigenada, de maneira alguma poderia ser excluída da lista para transplantes de medula óssea, que é uma das técnicas mais promissoras para o tratamento da mesma, podendo levar os portadores a cura.

A expectativa de que novas técnicas da engenharia genética venham a ser uma abordagem básica para promover a saúde no Brasil, ainda parece estar distante, pois demonstra uma carência de estudos e pesquisas que permitam ao portador falciforme uma melhor qualidade de vida e alternativas concretas de cura.

É importante ressaltar que as pesquisas têm um valor elevado, e se tratando de uma doença que acomete em sua grande maioria pessoas de baixa renda e de origem afro descendente, observa-se que as empresas investem pouco em busca de novas tecnológicas para a cura da mesma, podendo ser classificada como uma doença negligenciada, visto que outras enfermidades que tem uma menor prevalência recebem uma maior atenção das autoridades e investidores, principalmente empresas farmacêuticas que visam em sua grande maioria apenas o lucro.

## REFERÊNCIAS

ADACHI, Kazuhiko et al. Facilitation of Hb S polymerization by the substitution of Glu for Gln at b121. **The Journal Biol. Chem.**, v. 263, n. 12, p. 5607-5610, 1988. Disponível em: <<http://www.deepdyve.com/lp/medline-abstracts/facilitation-of-hb-polymerization-by-the-substitution-of-glu-for-gln-zJu7uBLa>>. Acesso em: 17/06/2011.

ALLYSON, Cole-Stauss et al. Correction of the Mutation Responsible for Sickle Cell Anemia by an RNA-DNA Oligonucleotide. **Science** , v. 273, n. 5280, p.1386-1389, 1996. Disponível em: <<http://biosci.usc.edu/courses/2002-fall/documents/bisc403-chimeraplasty.pdf>>. Acesso em 05/09/2011.

ALMEIDA, Mariana N. de et al. Padronização para utilização de sangue e hemocomponentes em adultos, no hospital Sírio-Libanês. **Comitê Transfusional Multidisciplinar**. São Paulo: [s.n.], 2004.

AQUINO, Edna Souza; PASSOS, Núbia Cristina Rocha. Anemia Falciforme: fatores ao diagnóstico e tratamento. **Revista Acadêmica da FAMAM TEXTURA**. Cruz das Almas, v. 3, n. 2, p. 23-40, 2008.

ÂNGULO, Ivan de Lucena. Crises Falciformes. **Medicina**. Ribeirão Preto. v. 36, p. 427-430, 2003. Disponível em <<http://www.fmrp.usp.br/2003/36n2e4/crisesfalciform>>. Acesso em: 15/09/2011.

ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE SALVADOR (APAE). **Manual de Práticas do Programa de Triagem Neonatal na Bahia**. Salvador: [s.n.], 2010.

BANDEIRA, Flávia Miranda Gomes de Constantino. **Triagem familiar ampliada para o gene da hemoglobina S**. 2006. 117 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública)- Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2006. Disponível em: <<http://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2006bandeira-fmgc.pdf>>. Acesso em: 01/08/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes**. Brasília-DF, 2002.

BICALHO, Viviane Souza. **Manifestações Lingüísticas em doenças cerebrovasculares por Anemia Falciforme**: estudo de casos. 2009. 56 f. Monografia (Especialização)-Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2009. Disponível em: <<http://www.medicina.ufmg.br/fon/monografias/20091/09-viviane-souza.pdf>>. Acesso em: 06/07/2011.

BRAGA, Josefina Aparecida Pellegrine. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v.29 n.3, p. 233-238, 2007. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/v29n3/v29n3a09.pdf>>. Acesso em: 07/07/2011.

CLARIDADE, Sofia; MACHADO, Álvaro; FERREIRA, Carla. Acidente Vascular Cerebral em Doente com Anemia de Células Falciformes. **ArquiMed**. São Marcos. v.21, n.5-6, p. 155-157, 2007. Disponível em:<<http://www.scielo.oces.mctes.pt/scielo/341320070004>> Acesso em: 06/09/2011.

COVAS DT, et al. Effects of hydroxyurea on the membrane of erythrocytes and platelets in sickle cell anemia. **Haematologica** 2004; v.89, n.3, p. 273-280. Disponível em: <<http://www.haematologica.org/cgi/content/abstract/89/3/273>>. Acesso em: 28/08/2011.

DANI, Sergio U. Terapia Gênica: vetores para terapia gênica. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**. Disponível em: <<http://www.biotecnologia.com.br/revisita/bio12/terapia.pdf>>. Acesso em: 02/09/2011.

DUCATTI, Ricardo P. et al. Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2001, vol.23, n.1, p. 23-29. Disponível em:<[http://www.scielo.br/sciel000842001000100004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/sciel000842001000100004&script=sci_arttext)>. Acesso em: 26/08/2011.

ENGEL, Cassio L. **Hematologia**. Hemoglobinopatias - Anemia Falciforme. v. 2. MedWriters, Medcurso. 2008. 1 CD-ROM.

FOSTER, Karen et al. Cord blood screening for sickle hemoglobin: evidence against a female preponderance of Hb S. **The Journal of Pediatrics**, v. 98, n. 1, p. 79-81, 1981. Disponível em:<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online>>. Acesso em: 26/07/2011.

GASTON, Marilyn H et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. **N Engl J Med**. 1986, n. 314, p.1593-1599. Disponível em: <[http://www.peds.arizona.edu/residency/documents/1.27PCNProphylaxisSickle\\_Cell.pdf](http://www.peds.arizona.edu/residency/documents/1.27PCNProphylaxisSickle_Cell.pdf)>. Acesso em: 29/07/2011.

GUYTON, Artur C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

GUEDES, Cristiano; DINIZ, Debora. A Ética na História do aconselhamento Genético: um Desafio à Educação Médica. **Revista Brasileira de Educação Médica**. Brasília, v.33, n.2, p. 247–252, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbem/v33n2/12.pdf>>. Acesso em: 26/07/2011.

GUIMARÃES, Cinthia Tavares Leal; COELHO, Gabriela Ortega. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. **Ciência & Saúde Coletiva**. Tocantins, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v15s1/085.pdf>>. Acesso em: 03/08/2011

HOLSBACH, Denise R. et al. Investigação bibliográfica sobre a hemoglobina S de 1976 a 2007. **Acta Paul Enferm**. Campo Grande, v. 23, n.1, p.119-24, 2010. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online>>. Acesso em: 11/07/2011.

JORGE, Stéfano Gonçalves. Tirosinemia. **Hepatologia médica**. São Paulo, 2006. Disponível em: <[http://www.hepcentro.com.br/tirosinemia.\\_htm\\_pdf](http://www.hepcentro.com.br/tirosinemia._htm_pdf)>. Acesso em: 16/08/2011.

KEOGHANE SR, Sullivan ME, Miller MAW. The aetiology, pathogenesis and management of priapism. **BJU International**. 2002, v.90, p.149-154. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1464-410X.2002.02825.x/pdf>>. Acesso em: 03/08/2011.

KHAYAT, André Salim et al. Mutagenicity of hydroxyurea un lymphocytes from patients with sickle cell disease. **Genet. Mol. Biol.**. 2004, v.27, n.1. p. 115-117. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/gmb/v27n1/a19v27n1.pdf>>. Acesso em: 19/07/2011.

KINNEY T.R. et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: Results of the HUG - KIDS Study, a Phase I/II Trial. **Blood** 1999. v. 94, n. 5, p.1550-1554. Disponível em <<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/fullpdf+html>>. Acesso em: 03/09/2011.

LOBO, Clarisse; MARRA, Vera Neves; SILVA, Regina Maria G. Crises dolorosas na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Rio de Janeiro. v.29, n.3, p.247-258. 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842007000300011&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842007000300011&script=sci_arttext)>. Acesso em: 26/08/2011.

LOUREIRO, Monique Morgado; ROZENFELD, Suely. Epidemiologia de Internações por Doenças Falciformes no Brasil. **Rev. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v.39, n.6, p. 943-949, 2005. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v39n6/26990.pdf>>. Acesso em: 20/07/2011.

LOURENZI, Therezinha F. Síntese de hemoglobina. **Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: G. Koogan, 2006.

MENCK, Carlos Frederico Martins; VENTURA, Armando Moraes. Manipulando genes em busca de cura: o futuro da terapia gênica. **Revista USP**. São Paulo. n. 75 p.50-61, 2007. Disponível em:<<http://www.revistasusp.sibi.usp.br/pdf/revusp/n75/06.pdf>>. Acesso em: 16/09/2011.

MILLER, S. T. et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. **Journal of pediatrics**, v. 139, n. 6, p. 785-789, 2001. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743502>>. Acesso em: 14/09/2011.

MOUSINHO-RIBEIRO, Rita de Cassia. et al. Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. **Revista de Hematologia e Hemoterapia**. Belém, v. 30 n. 2, p. 136-141, 2008 Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?id=S14842008000200012&scriptsci\\_abstract&tlng](http://www.scielo.br/scielo.php?id=S14842008000200012&scriptsci_abstract&tlng)>. Acesso em: 11/06/2011.

NAOUM, Paulo Cesar. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Jose do Rio Preto, v. 22, n.1, p. 5-22, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v22n1/13434.pdf>>. Acesso em: 26/07/2011.

PAIVA, Sônia Dias de. Aluno Falciforme: **O Paradoxo da Inclusão Escolar “conhecer para melhor atender”**. 2007. 65 f. Monografia (Especialização) Universidade Estadual Vale do Acaraú. Belém do Pará, 2007. Disponível em:<[http://www.aafesp.org.br/biblioteca/TCCSeTeses/SONIA\\_DIAS\\_DE\\_PAIVA.pdf](http://www.aafesp.org.br/biblioteca/TCCSeTeses/SONIA_DIAS_DE_PAIVA.pdf)> Acesso em: 10/09/2011.

PERIN, Christiano et al. **Anemia Falciforme**. 200. 50 f. Monografia (Especialização)-Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre 2000. Disponível em: <<http://genetica.ufcspa.edu.br/seminarios%20textos/AnemiaFalciforme.pdf>>. Acesso em: 19/07/2011.

PERIONI, Fabiano et al. Transplante de células-tronco hemotopoéticas (TCTH) em doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e hemoterapia**. Ribeirão Preto-SP. v.29, n.3, p.327-330, 2007. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online>>. Acesso em: 08/09/2011.

POWARS, D. et al. Pneumococcal septicemia in children with sickle cell anemia. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 245, n. 18, p. 1839-1842, 1981. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7230369>>. Acesso em: 17/09/2011.

RAMALHO, Antonio Sergio; MAGNA, Luis Alberto. Aconselhamento genético do paciente com doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e hemoterapia**. Campinas, v.29, n.3, p.229-232, 2007. Disponível em: <[www.scielo.br/pdf/rbhh-v29n3a08.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbhh-v29n3a08.pdf)>. Acesso em: 03/06/2011.

RAMALHO, Antonio Sérgio; PAIVA E SILVA, Roberto Benedito. Riscos e benefícios da triagem genética: o traço falciforme como modelo de estudo em uma população brasileira. **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v.13, n.2, p.285-294, 1997. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sciabstract>>. Acesso em: 06/08/2011.

SALOMON D. V. **Como fazer uma monografia**. 11 ed. São Paulo: Martins Fontes, 2004.

SANTOS, Jean Leandro dos. **Síntese e avaliação farmacológica de protótipos candidatos à fármacos para o tratamento dos sintomas da anemia falciforme**. 2009. 226 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Araraquara, 2009. Disponível em: <<http://www.fcfar.unesp.br/posgraduacao/cienciasfarmaceuticas/Disertacoes/2009/JeanSantosDO.pdf>>. Acesso em: 14/07/2011.

SILVA, Y.P.; SILVA, J.F. **Dor em Pediatria**. Rio de Janeiro: G. Koogan, 2006.

SILVA, Lilianne B.; GONÇALVES, Romélia P. Características fenotípicas dos pacientes com anemia falciforme de acordo com os haplótipos do gene da  $\beta$ Sglobina em Fortaleza, Ceará. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. Fortaleza, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?script=serial&pid>>. Acesso em 02/08/2011.

SILVA, Michelle C.; SHIMAUTI, Eliana L. T. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Maringá, v.28, n.2, p.144-148, 2006. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v28n2/v28n2a16.pdf>>. Acesso em 24/08/2011.

SIMÕES, Belinda P. et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2010, vol.32, p. 46-53. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32s1/aop20010.pdf>>. Acesso em: 17/08/2011.

SIQUEIRA, Bruna R. et al. Incidência da anemia falciforme, traço falcêmico e perfil hemoglobínico dos casos diagnosticados na triagem neonatal no Estado de Rondônia no ano de 2003. **Saber Científico**. Porto Velho, v. 2 n. 1, p. 43-53, 2009. Disponível em: <<http://www.saolucas.edu.br/revista/index.php/resc/article/pdf355>>. Acesso em: 15/07/2011.

STEINBERG, M. H. Management of sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**. v.340. n.13, 1999. p. 1021-1030. Disponível em: <<http://www.nejm.org>>. Acesso em: 01/08/2011.

STEINBERG, M.H. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. **Trends in Pharmacological Sciences**. v. 27, n.4, p. 204-210, 2006. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/regional/resources/mdl-16530854>>. Acesso em: 01/08/2011.

TORRES, F. R.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Hemoglobinas humanas – hipótese Malária ou efeito materno? **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. São Paulo, v. 27, n. 1, p. 53-60, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/rbhh/v27n1a13.pdf>>. Acesso em: 04/09/2011

WATANABE, Alexandra Mitiru, **Prevalência da anemia falciforme no estado do Paraná**. 2007. 122 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007. Disponível em: <[http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/10337/alexandra\\_final\\_maio.pdf?sequence=1](http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/10337/alexandra_final_maio.pdf?sequence=1)>. Acesso em: 18/06/2011.

WEATHRALL, David J. The hereditary anaemias. **ABC of clinical heamotology**. 1997, v.314, n. 7079, p.492-496. Disponível em: <[http://application.fnu.ac.fj/classshare/Science\\_Resources/Haem.pdf](http://application.fnu.ac.fj/classshare/Science_Resources/Haem.pdf)>. Acesso em: 28/07/2011.

VAN-DÚNEM, Joaquim Carlos Vicente Dias. **Fatores prognósticos associados ao óbito por anemia falciforme em crianças internadas no hospital pediátrico de Luanda-Angola (1997-2002):** um estudo de coorte. 2004. 102 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Materno Infantil)-Instituto materno infantil de Pernambuco programa de pós-graduação em saúde materno infantil. Recife, 2004. Disponível em: <[http://www.imip.org.br/site/ARQUIVOS\\_ANEXO/Joaquim\\_Carlos\\_Vicente\\_Dias\\_Van-Dunem;05101020;20061206.pdf](http://www.imip.org.br/site/ARQUIVOS_ANEXO/Joaquim_Carlos_Vicente_Dias_Van-Dunem;05101020;20061206.pdf)>. Acesso em: 22/06/2011.

ZAGO, Marco Antônio; PINTO, Ana Cristina Silva. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. Ribeirão Preto, v.29, n.3, p.207-214, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n3/v29n3a03.pdf>>. Acesso em 27/08/2011.