

A FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

VANUSA MANFREDINI¹
SIMONE CASTRO²
SANDRINE WAGNER³
MARA DA SILVEIRA BENFATO⁴

1. Farmacêutica, doutoranda pelo PPGBCM-UFRGS.
2. Professor adjunto da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
3. Professora do Centro Universitário FEEVALE, Novo Hamburgo.
4. Professor adjunto do Departamento de Biofísica, Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, doutora em Ciências pelo Instituto de Química da USP, chefe do Laboratório de Estresse Oxidativo (LEO) – UFRGS, 91501 – 970, Porto Alegre (RS).

Autor responsável: M.S. Benfato. E-mail: mara.benfato@ufrgs.br

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum, no Brasil. É conhecida, há séculos, por povos de diferentes regiões da África. Apesar de sua incidência prevalecer em indivíduos desta região, estudos populacionais têm demonstrado a presença da hemoglobina S em indivíduos descendentes de populações do Mediterrâneo, Caribe, América Central e Sul, Arábia e Índia. O Brasil apresenta uma população com diferentes origens étnicas e com diversificados graus de miscigenação, ¹ indicando que a presença da anemia falciforme é decorrente da imigração de indivíduos originários principalmente do continente africano ⁸.

A causa da doença é uma mutação pontual no gene beta da globina, em que há a substituição de uma base nitrogenada do códon GAG para GTG, resultando na troca do ácido glutâmico (Glu) pela valina (Val) na posição número seis do gene. Essa substituição origina uma molécula de hemoglobina anormal denominada hemoglobina S (HbS), ao invés da hemoglobina normal chamada de hemoglobina A (HbA) (Figura 1). Essa pequena modificação estrutural é responsável por profundas alterações nas propriedades físico-químicas da molécula de hemoglobina no estado desoxigenado.

A denominação “anemia falciforme” é reservada para a forma da doença que ocorre em indivíduos homocigotos (HbSS). Além disso, o gene da HbS pode combinar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobina C (HbC), hemoglobina D (HbD), beta-talassemia, entre outros, gerando combinações que também são sintomáticas, denominadas, respectivamente, hemoglobinopatia SC, hemoglobinopatia SD, S/beta-talassemia. No conjunto, todas essas formas sintomáticas do gene HbS, em homocigose ou em combinação, são conhecidas como doenças falciformes.

Não há tratamento específico para a doença falciforme. Assim, medidas gerais e preventivas no sentido de

minimizar as conseqüências da anemia crônica, crises de falcização e susceptibilidade às infecções são fundamentais na terapêutica desses pacientes.

O objetivo dessa revisão é relatar a fisiopatologia da anemia falciforme, doença monogênica mais comum, no Brasil, que apresenta sérias manifestações clínicas e constitui um problema de saúde pública, no País.

Homo e heterocigose na anemia falciforme

Hb AS – Paciente com traço falciforme

O traço falciforme não apresenta alterações hematológicas. Os processos vaso-oclusivos sob condições fisiológicas normais inexistem, e, portanto, não há mortalidade nem morbidade seletivas. Geralmente, detecta-se o portador de HbAS em estudos populacionais, ou análise devido à presença do gene da hemoglobina S em algum membro da família. Geneticamente a condição heterocigota se deve à herança do gene da globina β^S por parte de um dos pais, juntamente com o gene da globina β^A proveniente do outro. Nessa condição, a concentração de HbA é sempre mais elevada que HbS. Portanto, os heterocigotos possuem ambas as hemoglobinas (A e S), suas hemácias têm meia-vida fisiológica normal e a falciformação *in vivo* só ocorre nos casos de os indivíduos portadores serem submetidos a anestesia geral, infecções, vôo em avião não-pressurizado, exposição à regiões de grande altitude e excesso de esforço físico ¹⁴.

Hb SS – Paciente falciforme

Doença falciforme é um termo genético usado para determinar um grupo de alterações genéticas caracterizadas pelo predomínio de HbS. Essas alterações incluem a anemia falciforme, que é a forma homocigota da HbS (HbSS) ¹³. A anemia falciforme também pode ser denominada siclemia ou drepanocitose.

A doença das células falciformes é uma das doenças genéticas cujo diagnóstico pode ser feito pelo estudo dire-

to do DNA. Uma vez que a mutação pontual elimina um sítio de reconhecimento da enzima *MstII* no códon 6 do gene da β globina, os homocigotos e heterocigotos podem ser identificados por técnicas de biologia molecular ^{13,14}.

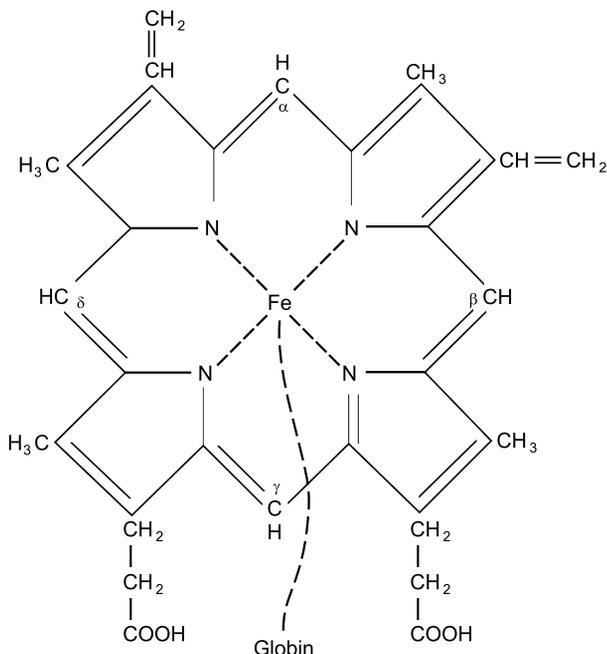


Figura 1. Estrutura da molécula de hemoglobina, proteína de estrutura globular e quaternária composta por quatro cadeias polipeptídicas e o heme-grupo prostético.

Alterações físico-químicas na doença falciforme

A substituição da base nitrogenada do códon GAG para a GTG, resultando na substituição do ácido glutâmico pela valina, provoca modificações estruturais na molécula da hemoglobina, como citado anteriormente. A valina é um aminoácido neutro (pI~6) e o ácido glutâmico é carregado negativamente (pI=2,8). Essa troca altera o pI da HbS, tornando-a menos negativa, fato que resulta em uma mobilidade mais lenta quando comparada com a HbA em eletroforese alcalina (pH 8 a 9). Além disso, na HbA o ácido glutâmico da posição seis da globina beta auxilia no afastamento das moléculas desoxigenadas de hemoglobinas e a entrada da valina nesta posição favorece a polimerização sob condições de baixo teor de oxigênio.

No estado oxigenado, a molécula de HbS está "relaxada", e nesta conformação estrutural as globinas beta S estão mais separadas. No estado desoxigenado, a molécula de HbS torna-se esticada e as globinas beta S ficam mais próximas. Essa mudança de conformação favorece o contato entre as regiões da desoxiemoglobina, o que não é possível no estado oxigenado. Por meio da união de vários tetrâmeros de HbS, forma-se um número considerável de moléculas agregadas que geram longos polímeros, alterando a morfologia do eritrócito para a forma de foice.

Nesta etapa, há a mudança do estado líquido e solúvel para o estado sólido e insolúvel, alterando-se a viscosidade da solução e formando-se cristais de HbS. Essa alteração da solubilidade é a diferença estrutural mais marcante sob o ponto de vista patológico da presença da HbS ¹². A polimerização da HbS é dependente da tensão de oxigênio, concentração intracelular da HbS, temperatura e associação com outras hemoglobinas e talassemias ¹².

Alteração celular dos eritrócitos com HbS

A polimerização da HbS deforma o eritrócito, fazendo com que a célula perca seu formato discóide, tornando-se alongada com filamentos na sua extremidade (Figura 2). A seqüência que causa a deformação dos eritrócitos discóides em falcizados altera a funcionalidade da bomba de sódio e potássio, com conseqüente perda de potássio e água, tornando os eritrócitos mais densos e favorecendo o aumento de polímeros de HbS. Ocorre, também, a elevação da concentração intracelular de cálcio, pela falência da bomba de cálcio/ATPase e, conseqüentemente, aumenta a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) da desoxi-HbS ³.



Figura 2. Hemácia em formato de foice decorrente da polimerização da HbS.

Todas essas alterações diminuem a capacidade da permeabilidade celular. A contínua alteração da morfologia dos eritrócitos com HbS provoca lesões crônicas da membrana celular, a ponto do eritrócito tornar-se irreversivelmente falcizado, acentuando os problemas não só em nível celular como também em nível circulatório ³. Dentre as alterações da membrana temos os seguintes eventos: rearranjo das proteínas espectrina-actina, diminuição de glicoproteínas, geração de radicais livres, externalização da fosfatidilserina e aceleração da apoptose, devido ao aumento da atividade citosólica de cálcio (Ca²⁺) ^{11,19}.

No processo de falcização, em nível celular, as células irreversivelmente falcizadas nos homocigotos HbS (Hb SS) representam entre 4 e 44% do total dos eritrócitos. Assim, os eritrócitos irreversivelmente falcizados formam-se, logo após sua liberação pela medula óssea, e são rapidamente retirados da circulação, 1/3 por hemólise intravascular e 2/3 por fagocitose ^{6,7}.

Principal manifestação clínica da anemia falciforme

A alteração celular causada pelo processo de falcização influencia intensamente o fluxo sanguíneo, aumentando a sua viscosidade⁹. Os eritrócitos falciformes irreversíveis têm capacidade aumentada de adesão ao endotélio vascular, principalmente, devido à alta viscosidade do sangue e também pela elevação dos níveis de fibrinogênio, que ocorre como resposta natural à infecções.

A adesividade pode ser devida às forças eletrostáticas. A deposição de grande número de eritrócitos alterados na superfície endotelial reduz a luz dos capilares, provocando estase, que poderá se intensificar pela diminuição da temperatura do ambiente. Como consequência da estase, ocorre hipóxia tecidual, levando mais moléculas de HbS no estado desoxigenado, piorando a situação circulatória já desfavorável e lesando os tecidos perfundidos por estes capilares¹⁰. Os tecidos mal perfundidos podem sofrer infartos com necrose e formação de fibrose, principalmente no baço, medula óssea e placenta. Esses eventos podem causar lesões tissulares agudas, com crises dolorosas e também cronicadas¹⁷.

A lesão tecidual é principalmente produzida por hipóxia resultante da obstrução dos vasos sanguíneos por acúmulo de eritrócitos falcizados. Os órgãos que sofrem maiores riscos são aqueles com *sinus* venoso, onde a circulação do sangue é lenta e a tensão de oxigênio e o pH são baixos (por exemplo: rim, fígado e medula óssea), ou aqueles com limitada suplementação de sangue arterial como olhos e cabeça do fêmur^{5,17}.

Os sintomas da hipóxia também podem ser agudos com crises dolorosas, ou insidiosas, caracterizadas por necrose asséptica de quadris e retinopatia causada por célula falciforme. Os efeitos dos danos teciduais agudos ou crônicos podem, em último caso, resultar na falência do órgão, principalmente em pacientes com idade avançada. Além disso podem apresentar cardiomegalia, hematúria, úlcera de perna, osteoporose vertebral, manifestações neurológicas e fertilidade relativamente diminuída^{2,5,15,17}.

Um problema adicional e menos reconhecido nos pacientes falciformes é sua vida sob condições de estresse psicossocial. Esses pacientes possuem não somente o estresse advindo do fato de serem portadores de uma doença crônica, mas também convivem com o problema da natureza de sua doença cuja repetição das crises, afeta sua atuação, tanto na escola, quanto no trabalho e reduz potencialmente seu senso de auto-estima^{4,17}.

A terapia com hidroxiuréia e seu suposto mecanismo de ação

Pacientes homocigotos para anemia falciforme que fazem uso da hidroxiuréia mostram uma elevada concentração de HbF em relação os indivíduos que não fazem terapia medicamentosa. A hidrêia, como ela é mais conhecida, é

uma droga citotóxica, que aumenta a síntese de hemoglobina fetal em pacientes falciformes. A dose inicial é de 10mg/Kg de peso, alcançando até 30mg/Kg de peso. Sendo a hidroxiuréia um agente que induz depressão da medula óssea, deve-se ter atenção quanto ao número de granulócitos, plaquetas e reticulócitos dos pacientes submetidos ao tratamento, que não devem ser inferiores a $2 \times 10^9/L$, $100 \times 10^9/L$ e $50 \times 10^9/L$ respectivamente¹⁶.

A hidroxiuréia atua inibindo a ribonucleotídeo-reductase, que reduz os ribonucleosídeos-difosfatados em desoxiribonucleotídeos necessários para a síntese de DNA. Supostamente, forma um complexo com o ferro não-heme, necessário para a atividade enzimática. É, portanto, um agente específico da fase S na divisão celular¹⁶.

CONCLUSÃO

A Anemia Falciforme é uma doença que está presente no mundo todo, sendo considerada um problema de saúde pública inclusive no Brasil. Desordens hereditárias da hemoglobina, se não tratadas, resultam em morte nos primeiros anos de vida. É uma doença que apresenta profundas alterações fisiológicas decorrente sobretudo da polimerização da Hb S.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AZEVEDO, E. S. Subgroup studies of back admixture within a mixed population of Bahia, Brazil. *An. Human Genetics*. v.44, p. 55-60, 1980.
2. BALLAS, S. K. Sick cell anaemia: progress in pathogenesis and treatment. *Drugs*. v. 62, p. 1143-1172, 2002.
3. BRUGNARA, C. Sick cell disease: From membrane pathophysiology to novel therapies for prevention of erythrocyte dehydration. *J. Pediat. Hematol. Oncol.* v. 25, p. 927-933, 2003.
4. COMPRI, M. B., et al. Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. *Rev. Saúde Públ.* v. 30, p. 187-195, 1996.
5. DREW, C., et al. Oxygen sensitivity of red cell membrane transporters revisited. *Bioelectrochemistry*. v. 62, p. 153-158, 2004.
6. EATON, W., HOFRICHTER, J. Hemoglobin S gelation and sickle cell disease. *Blood*. v. 70, p. 1245-1266, 1987.
7. EATON, W., HOFRICHTER, J. Sick cell hemoglobin polymerization. *Adv. Prot. Chem.* v.40, p. 263-269, 1990.
8. FLINT, J., et al. The population genetics of haemoglobinopathies. *Baillieres Clin. Haematol.* v.6, p. 215-262, 1993.
9. GLADWIN, M.T., et al. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. *Free Rad. Biol. Med.* v.36, p. 707-717, 2004.

10. HORIUCHI, K., et al. The effect of desoxygenation rate on the formation of irreversibly sickled cells. *Blood*. v. 71, p. 46-51, 1988.
11. LANG, K. S., et al. Enhanced erythrocyte apoptosis in sickle cell anemia, thalassemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Cell Physiol. Biochem*. v. 12, p. 365-372, 2002.
12. NAHAVANDI, M., et al. Cerebral oximetry in patients with sickle cell disease. *Eur. J. Clin. Invest*. v. 34, p. 143-148, 2004.
13. OKPALA, I., et al. The comprehensiveness care of sickle cell disease. *Eur. J. Haematol*. v. 68, p. 157-162, 2002.
14. STEINBERG, M. H. Modulation of the phenotypic diversity of cell sickle anemia. *Hemoglobin*. v. 20, p. 1-19, 1996.
15. STEIMBERG, M. H. et al. Pathophysiological-Based Approaches to Treatment of Sickle Cell Disease. *Annu. Rev. Med*. v. 54, p. 89-112, 2003.
16. STUART, M. J., et al. Sickle-cell disease. *Lancet*. v. 364, p. 1343-1360, 2004.
17. WEATHERALL, D. J., et al. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull WHO*. v. 79, p. 8, 2001.
18. WINTERBOUM, C. C. Oxidative denaturation in congenital hemolytic anemias. The unstable hemoglobins. *Semin. Hemato*. v. 27, p. 41-50, 1990.
19. YASIN, Z., et al. Phosphatidylserine externalization in sickle red blood cells: associations with cell age, density, and hemoglobin F. *Blood*. v. 102, p. 365-370, 2003.
20. YOSHIDA, A., et al. (1986). Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase. n.p.: Academic Press, Inc, 1996.