

# A importância do diagnóstico precoce e os tratamentos apresentados na Anemia Falciforme: Revisão Sistemática

## *The importance of early diagnosis and treatment presented in sickle cell anemia disease: Systematic Review*

Daphne Batista de Oliveira<sup>1</sup>, Julia Oliveira de Lima<sup>1</sup>, Evandro Marianetti Fioco<sup>2</sup>, Edson Donizetti Verri<sup>3</sup>, Saulo Cesar Vallin Fabrin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Bacharel em Biomedicina – Claretiano – Centro Universitário. Batatais, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Doutor em Biologia Oral/Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FORP-USP). Ribeirão Preto, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Doutor em Odontologia/Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FORP-USP). Ribeirão Preto, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Doutorando no programa de Biologia Oral/Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FORP-USP). Ribeirão Preto, SP, Brasil.

### Resumo

A alta prevalência da doença falciforme compõe um dos maiores problemas de saúde pública do Brasil. Nesse sentido, é imprescindível a obtenção do diagnóstico precoce para evitar o aparecimento de outras doenças e infecções mais graves que podem debilitar ainda mais a saúde do paciente. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura baseada em estudos primários a partir de pesquisas de artigos com base no banco de dados da SciELO, PubMed e Google Acadêmico. A doença falciforme pode apresentar diversas manifestações clínicas nos órgãos. O pulmão é um dos órgãos mais afetados pela anemia, causando principalmente a síndrome torácica aguda (STA). A patologia também está associada a anormalidades renais, à retinopatia e ao priapismo. Considera-se de maior importância realizar exames periódicos, pois a doença pode se apresentar assintomática e suas complicações também podem permanecer até em estágios avançados.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme; complicações; Diagnóstico precoce; Terapêutica.

### Abstract

The high prevalence of sickle cell anemia disease makes up a major public health problems in Brazil, aiming this subject is essential to getting early diagnosis to prevent the onset of other diseases and more severe infections that can further weaken the health of the patient. A systematic review of the literature based on primary studies was conducted from research articles based on the SciELO database, PubMed and Google Scholar. Sickle cell anemia disease may have different clinical manifestations in organs. The lung is one of the organs most affected by anemia, causing mainly Acute Chest Syndrome (ACS). This pathology is also associated with renal abnormalities, retinopathy and priapism. It is considered of most importance to do periodic exams because the disease may present asymptomatic and complications attributed these can also remain in advanced stages.

**Keywords:** Anemia sickle cell; complications; Early diagnosis; Therapeutics.

Correspondência

**Daphne Batista de Oliveira**

E-mail: [daphneoliveira@outlook.com](mailto:daphneoliveira@outlook.com)

Recebido em 13/05/2021 | Aprovado em 18/03/2022 | DOI: 10.21877/2448-3877.202202143

## INTRODUÇÃO

Um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil é a prevalência da anemia falciforme, uma hemoglobinopatia hereditária que está relacionada a uma alteração da globina beta da hemoglobina. Essa alteração se dá pela troca da hemoglobina A (HbA) por uma hemoglobina mutante, a hemoglobina S (HbS), porém só há ocorrência da anemia falciforme se houver a homozigose (SS) com o paciente, ou seja, se ele recebeu o gene da hemoglobina S de ambos os pais. No entanto, se ele receber a hemoglobina S de um dos pais e do outro a hemoglobina A, ele é portador do traço falciforme, não apresentando sintomas, e só possui importância clínica em caso de aconselhamento genético e casos como a gravidez. No estado gestacional é requerida maior atenção, pois nesse período acontecem maiores complicações clínicas associadas à doença.<sup>(1)</sup>

Um estudo realizado em 2013 com crianças e adolescentes mostrou que a doença falciforme está associada a limitações nos aspectos sociais, emocionais e escolares, apresentando redução em todos eles em comparação a outros da mesma idade.<sup>(2,3)</sup> Outro estudo também indica que pelo menos 50% dessas crianças e adolescentes demonstram problemas psiquiátricos, como depressão, autoestima baixa e ansiedade, que podem se agravar com o passar da idade,<sup>(4)</sup> além de apresentarem hipertensão,<sup>(5)</sup> lesões pulmonares,<sup>(6,7)</sup> retinopatia,<sup>(8)</sup> dentre outras complicações. Outro estudo realizado em 1998 aponta, com base em evidências científicas, que a anemia falciforme pode provocar doenças cardíacas.<sup>(9)</sup> Nos demais, indicam também o surgimento de priapismo.<sup>(10)</sup> No que concerne ao tratamento, novos métodos têm sido pesquisados,<sup>(11)</sup> além de outros já utilizados.<sup>(12)</sup> Com relação aos novos métodos, vêm sendo estudadas moléculas que reduzem a polimerização das hemácias.<sup>(13,14)</sup>

O diagnóstico da doença falciforme é realizado a partir do método de eletroforese da hemoglobina, da focalização isoelétrica ou cromatografia líquida de alta performance (HPLC).<sup>(15)</sup> O diagnóstico prematuro da patologia evita complicações futuras e fornece melhores oportunidades de tratamento para o portador.<sup>(16)</sup> A doença pode apresentar variados graus de gravidade em consequência de combinação entre a hemoglobina S com outras hemoglobinas anormais (ex.: gene da hemoglobina C).<sup>(15)</sup>

O objetivo deste trabalho foi avaliar a importância do diagnóstico precoce na anemia falciforme para evitar o agravamento da doença e o surgimento de complicações associadas, além de apresentar tratamentos clínicos e alternativos para controle ou cura da doença através da revisão sistemática da literatura. Por esta razão, foram analisados e selecionados artigos que comprovam a eficácia do diagnóstico precoce em portadores da anemia falciforme, também relatando novos métodos terapêuticos.

## METODOLOGIA

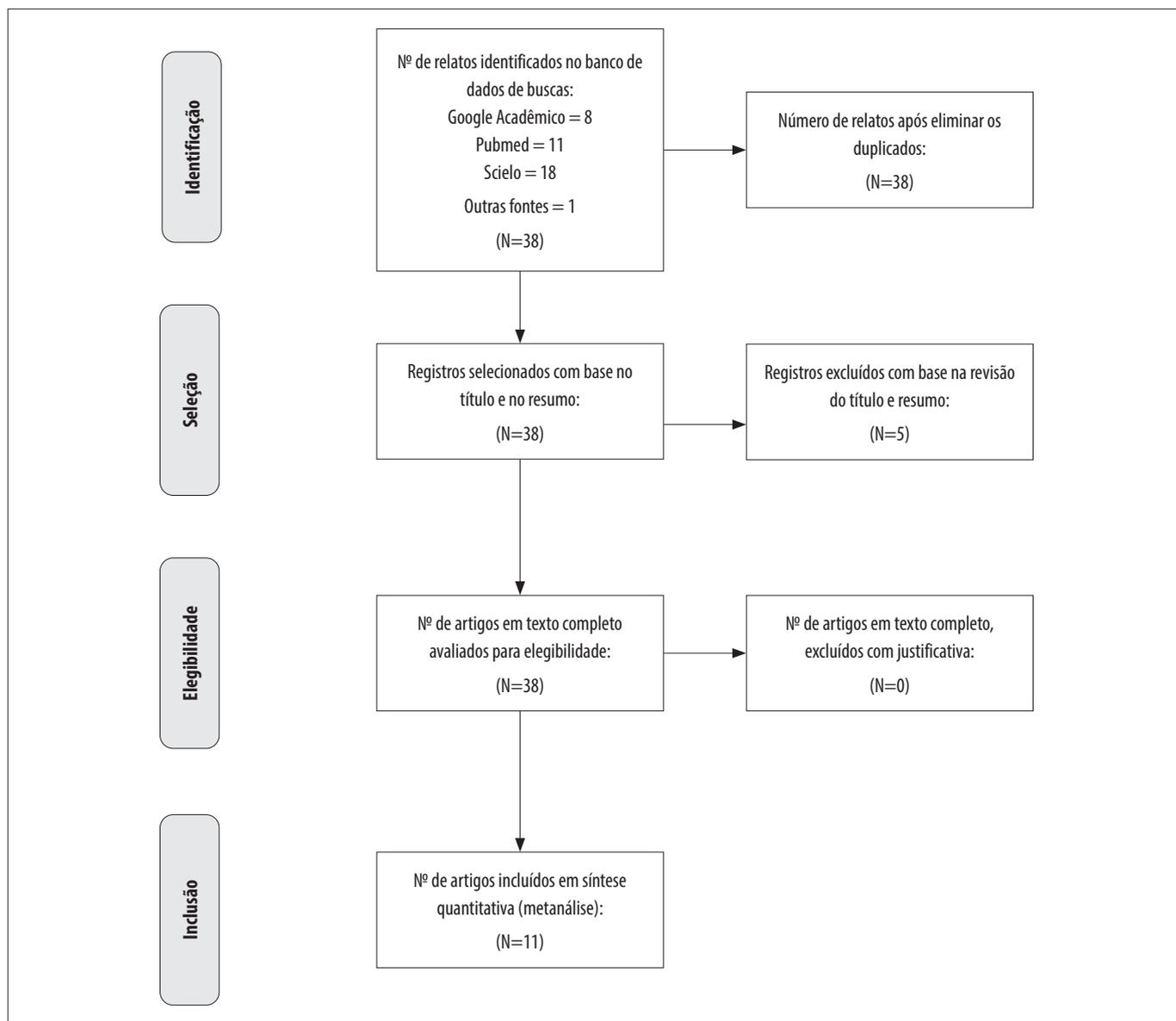
Foi realizada uma revisão sistemática da literatura baseada em estudos primários com base no banco de dados da SciELO (<https://scielo.org/en/>), da PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e do Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/>) mediante pesquisa direta realizada na linguagem inglesa e portuguesa, por meio do termo “Anemia Falciforme”, e por consulta no DeCS (<http://decs.bvs.br/>) através da utilização das mesmas palavras, resultando dessa busca o termo “Anemia Sickle Cell”, posteriormente utilizado como estratégia de pesquisa no banco de dados da PubMed, conforme dados apresentados na Tabela 1. Foram utilizados 38 trabalhos, todos tendo sido incluídos por apresentarem argumentos que são relevantes ao nosso tema, como é mostrado na Figura 1.

Os artigos selecionados foram publicados no período de 1998 a 2019. Os critérios de exclusão utilizados foram artigos que não apresentaram especificamente os tratamentos e os diagnósticos para o controle da patologia. Os critérios de inclusão se basearam nos artigos que demonstraram precisamente soluções e pesquisas para o aumento da qualidade e expectativa de vida dos portadores.

**Tabela 1**

Trabalhos selecionados para a revisão sistemática.

| Banco de dados de busca | N. de relatos identificados |
|-------------------------|-----------------------------|
| Google Acadêmico        | 8                           |
| PubMed                  | 11                          |
| Scielo                  | 18                          |
| Outras fontes           | 1                           |
| Total                   | 38                          |



**Figura 1**

Fluxograma dos trabalhos selecionados.

## RESULTADOS/DISCUSSÃO

Segundo Martins et al., 1998,<sup>(9)</sup> uma das complicações está envolvida com alterações físicas no fluxo sanguíneo que decorre a partir da rigidez das hemácias, processo que pode levar à obstrução, à isquemia e a dano orgânico irreversível ao coração.

O pulmão é um dos órgãos mais afetados pela doença podendo causar morbimortalidade, principalmente devido a sua vulnerabilidade aos eventos vasos-oclusivos provocados

pela anemia falciforme.<sup>(7)</sup> Suas complicações mais comuns abrangem síndrome torácica aguda (STA), hipertensão pulmonar, asma e casos infecciosos, como por exemplo a pneumonia, sobretudo em crianças, apresentando uma alta prevalência de mortalidade.<sup>(15)</sup> O método da espirometria é adequado para as adversidades pulmonares por possuir baixo custo e ser de fácil acesso.<sup>(17)</sup>

No caso da STA, essa se torna ainda mais grave durante a gravidez, provocando sintomas clínicos como dor torácica, tosse, febre e hiperventilação. Essa síndrome gera uma lesão

pulmonar provocada sobretudo por infecção, embolia gordurosa e sequestro de células falciformes nos vasos pulmonares, levando ao infarto pulmonar.<sup>(1)</sup> De acordo com Hsien et al., 2012,<sup>(5)</sup> a doença falciforme também está relacionada com as anormalidades renais, pois estima-se que 1/3 dos jovens portam a nefropatia. A incapacidade de concentração urinária, defeito na acidificação urinária, excreção de potássio e distúrbios glomerulares, como proteinúria e hiperfiltração glomerular, também estão dentre as anormalidades renais provocadas, levando a um aumento da pressão arterial gradualmente com a idade do indivíduo.

Além destas complicações citadas, a região ocular é também bastante afetada pela anemia falciforme, levando a alterações na retina.<sup>(8)</sup> No demais, podem ocorrer outros sintomas como atraso no crescimento, frequentes crises dolorosas e maior suscetibilidade a acidentes cerebrais.<sup>(4)</sup> Uma alteração muito comum que envolve os homens é o priapismo, que é um estado de ereção peniana prolongada e dolorosa que pode persistir por até mais de quatro horas sem estar associada a estímulos sexuais.<sup>(10)</sup>

Todas as complicações citadas podem ser controladas a partir de um diagnóstico precoce para reduzir significativamente a morbimortalidade da doença.<sup>(18)</sup> É imprescindível que o diagnóstico seja realizado na triagem neonatal, para, desta forma, identificar terapêutica adequada para precaver implicações e óbito.<sup>(19)</sup> Para tal triagem, o teste mais adequado é o do pezinho, auxiliando na detecção precoce dessa hemoglobinopatia, e deste modo, viabilizando acompanhamento aos pacientes antes que estes apresentem sintomas severos e, conseqüentemente, prevenindo implicações futuras.<sup>(16)</sup> Porém, o estágio tardio da doença, ou seja, na adolescência ou na fase adulta,<sup>(20)</sup> acarreta um problema maior para a saúde do paciente, e o diagnóstico mais eficiente nestes casos é a técnica de eletroforese de hemoglobina.<sup>(15,21)</sup> Quando o indivíduo é portador do traço falcêmico ou da anemia, é recomendável que este realize o mapeamento genético para o acompanhamento clínico, principalmente em casos de gravidez.<sup>(18)</sup>

Na infância as implicações consequentes da doença apresentam-se ainda mais complicadas, pois esta é uma fase que condiz com o mais importante período do desenvolvimento humano.<sup>(4)</sup> A doença falciforme constitui um grande problema de saúde pública no Brasil e a enfermidade é mais predominante na população negra e parda, porém, atualmente essa anemia pode atingir também indivíduos caucasianos devido à miscigenação.<sup>(22)</sup>

O tratamento indicado proveniente do diagnóstico neonatal é a indicação de penicilina profilática, utilizada para combater infecções e recomendada para crianças até cinco anos de idade.<sup>(21)</sup> Muitos estudos têm observado a terapia à base do hidroxureia<sup>(23,24)</sup> como a mais adequada, já que ela diminui as crises dolorosas e o sequestro esplênico, aumenta a concentração de hemoglobina por ter afinidade com o oxigênio e leva à redução das transfusões sanguíneas e das hospitalizações decorrentes da doença,<sup>(21)</sup> porém este medicamento reduz o número de leucócitos na circulação do indivíduo.<sup>(24)</sup> Há outros modos terapêuticos que também podem ser utilizados para o controle da anemia, inclusive vêm sendo pesquisados os benefícios da suplementação com Vitamina D na doença.<sup>(25)</sup>

Segundo a literatura, determinadas moléculas estão sendo estudadas e têm apresentado alta potencialidade de modificação química da hemoglobina, o que reduziria o processo de polimerização.<sup>(11,13,14)</sup> Através das pesquisas também tem sido avaliado que os antioxidantes auxiliam no tratamento da patologia,<sup>(26)</sup> e o uso de magnésio por meio da via intravenosa auxilia no controle das crises dolorosas agudas, podendo reduzir o período de internação.<sup>(14)</sup> O zinco<sup>(13)</sup> e o óxido nítrico também têm mostrado grande potencial para colaborar com o tratamento.<sup>(27)</sup>

Além destas terapias, uma nova pesquisa tem mostrado a benevolência da transfusão de hemácias rejuvenescentes<sup>(28,29)</sup>, apresentando resultados mais satisfatórios do que a transfusão sanguínea convencional.<sup>(30)</sup> Porém outro estudo tem apresentado as desvantagens com relação à transfusão, como por exemplo a associação com reação tardia e a sobrecarga de ferro.<sup>(31)</sup> Outra revisão literária tem mostrado altas propriedades medicinais de *Cajanus cajan* (espécie de feijão) que possui compostos que ajudam a inibir o processo de falcização dos eritrócitos, conseqüentemente evitando a hemólise destes.<sup>(32)</sup>

Houve um relato de caso indicando um novo tratamento alternativo de acupuntura a laser para o controle de dores agudas e, neste caso, foi observada uma significativa diminuição dos sintomas iniciais através da utilização dessa terapêutica, concluindo, desta forma, que este processo reduziria o uso de medicamentos analgésicos e, por conseguinte, os efeitos adversos provocados por eles.<sup>(33)</sup> Foram avaliadas novas terapias que abrangem indução de hemoglobina fetal, inibição do estresse oxidativo, dentre outras que estão relacionadas com a patologia.<sup>(34)</sup> No demais, é também fundamental o autocuidado do paciente mantendo, por exemplo, alimentação

adequada e cuidando do bem-estar para prevenir agravos da doença com uma equipe de saúde especializada.<sup>(35,36)</sup>

Estudos também relatam que a presença de infecção urinária é a mais comum em gestantes portadoras de anemia falciforme, sendo seguida pela pneumonia.<sup>(37)</sup> Desta forma, durante o período gestacional é ainda mais imprescindível que a gestante mantenha seus exames atualizados, tanto pela própria saúde, já que a anemia provoca mais complicações durante esse período, quanto pelo feto, já que ele poderá portar a anemia ou o traço falciforme que é ainda mais comum.<sup>(38)</sup>

## CONCLUSÃO

Em virtude do que foi mencionado, considera-se de maior importância realizar exames periódicos, como por exemplo atualização do hemograma, pois durante a infância a anemia pode se manter assintomática e as complicações imputadas desta também podem permanecer até atingir estágios avançados.<sup>(1)</sup> Estudos mostram que a taxa de mortalidade em crianças vem reduzindo gradualmente ao longo dos anos, enquanto a taxa dos adultos tem aumentado. Esse aspecto comparava que o diagnóstico ainda neonatal ou durante a infância possibilitava maiores alternativas terapêuticas, enquanto no caso de diagnóstico tardio as opções de tratamento ficam mais delimitadas devido ao estágio avançado da doença.<sup>(16,19)</sup> O tratamento definitivo para a doença, que é o transplante de medula óssea, ainda é pouco utilizado e possui diversos riscos à saúde do paciente, tornando assim ainda mais necessário o desenvolvimento de novas pesquisas para o controle, diagnóstico e tratamento da patologia,<sup>(11)</sup> possibilitando desta forma maior sobrevida aos afetados, visto que estes possuem baixa expectativa de vida, que é de aproximadamente 30 a 40 anos.<sup>(4)</sup>

## REFERÊNCIAS

- Silva CSD, Coelho VAO. Gestação em pacientes portadoras de anemia falciforme. *Revista de Patologia do Tocantins* 2018; 5(4):64-69.
- Menezes ASDODP, Len CA, Hilário MOE, Terreri MTRA, Braga JAP. Qualidade de vida em portadores de doença falciforme. *Rev Paul Pediatr* 2013; 31(1):24-9.
- Jesus ACSD, Konstantyner T, Lôbo IKV, Braga JAP. Características socioeconômicas e nutricionais de crianças e adolescentes com anemia falciforme: Uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr* 2018; 36(4):491-499.
- Lorencini GRF, Paula KMPD. Perfil comportamental de crianças com anemia falciforme. *Temas psicol* 2015; 23(2):269-280.
- Hsien HC, Carvalhaes JTA, Braga JAP. Pressão arterial em crianças portadoras de doença falciforme. *Rev Paul Pediatr* 2012; 30(1):87-92.
- Padua AID, Martinez JAB. Anemia falciforme: uma importante causa potencial de hipertensão pulmonar no Brasil. *J Bras Pneumol* 2012; 38(1):143-144.
- Irala LDCP, Rodrigues RL. Avaliação das complicações pulmonares na anemia falciforme em pacientes do Hemocentro – Unicamp. *FOCO: Caderno de Estudos e Pesquisas* 2017; Capa(13):24-37.
- Santos AMD, Faro GBDA, Amaral MVMD, Mendonça CDQ, Leal BC, Cipolotti R. Alterações retinianas em jovens portadores de anemia falciforme (hemoglobinopatias). *Arq Bras Oftalmol* 2012; 75(5):313-315.
- Martins WdA, Mesquita ET, Cunha DMD, Ferrari AH, Pinheiro LAdF, Fº LJMR, Jr. RCP. Alterações Cardiovasculares na Anemia Falciforme. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70(5):365-370.
- Vicari P, Figueiredo MS. Priapismo na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007; 29(3):275-278.
- Santos JLD, Chin CM. Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. *Quím Nova* 2012; 35(4):783-790.
- Filho LDAB, Ferrão TDO, França AVC, Rocha RD, Dantas LD, Carvalho LFD, et al. Sobrecarga de ferro transfusional em portadores de anemia falciforme: comparação entre ressonância magnética e ferritina sérica. *Radiol Bras* 2011; 44(3):151-155.
- Datta D, Namazzi R, Conroy AL, Cusick SE, Hume HA, Tagoola A, Ware RE, et al. Zinc for Infection Prevention in Sickle Cell Anemia (ZIPS): study protocol for a randomized placebo-controlled trial in Ugandan children with sickle cell anemia. *Trials* 2019; 20(460):1-11.
- Than NN, Soe HHK, Palaniappan SK, Abas AB, Franceschi LD. Magnesium for treating sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017(4):1-56.
- Nuzzo DVPD, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria* 2004; 80(5):347-354.
- Mendonça AC, Garcia JL, Almeida CM, Megid TBC, Júnior AF. Muito além do "Teste do Pezinho". *Rev Bras Hematol Hemoter* 2009; 31(2):88-93.
- Fonseca CSV, Araújo-Melo CA, Carvalho RMD, Barreto-Neto J, Araújo JG, Cipolotti R. Função pulmonar em portadores de anemia falciforme. *Rev Paul Pediatr* 2011; 29(1):85-90.
- Melo-Reis PR, Araújo LMM, Dias-Penna KGB, Mesquita MM, Castro FS, Costa SHN. A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2006; 28(2):149-152.
- Sarat CNF, Ferraz MB, Júnior MAF, Filho RACC, Souza ASD, Cardoso AIDQ, Ivo ML. Prevalência da doença falciforme em adultos com diagnóstico tardio. *Acta Paul Enferm* 2019; 32(2):202-209.
- Ministério da Saúde. Doença Falciforme – Saúde bucal: Prevenção e cuidado. Brasília, DF: Biblioteca Virtual em Saúde MS; 2014.
- Coelho JCF. Anemia falciforme e seus métodos de diagnóstico. Anápolis. Trabalho de Conclusão de Curso [Graduação em Biomedicina] – Anhanguera Educacional; 2018.
- Cavalcanti JM, Maio MC. Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940. *Hist Cienc Saúde – Manguinhos* 2011; 18(2):377-406.
- Nazon C, Sabo AN, Becker G, Lessinger JM, Kemmel V, Paillard C. Optimizing Hydroxyurea Treatment for Sickle Cell Disease Patients: The Pharmacokinetic Approach. *J Clin Med* 2019; 8(10):1-10.
- Guarda CC, Silveira-Mattos PSM, Yahouédéhou SCMA, Santiago RP, Aleluia MM, Figueiredo CVB, Fiuza LM, et al. Hydroxyurea alters circulating monocyte subsets and dampens its inflammatory potential in sickle cell anemia patients. *Scientific Reports* 2019; 9(14829):1-11.
- Oliveira JFD, Vicente NG, Santos JPP, Weffort VRS. Vitamina D em crianças e adolescentes com doença falciforme: uma revisão integrativa. *Rev Paul Pediatr* 2015; 33(3):349-354.
- Balushi HA, Hannemann A, Rees D, Brewin J, Gibson JS. The Effect of Antioxidants on the Properties of Red Blood Cells From Patients With Sickle Cell Anemia. *Front Physiol* 2019; 10(976):1-9.

27. Moreira FT, Oliveira CBd, Gomez CM, Bernardo WM. O óxido nítrico inalatório nas crises vaso-oclusivas da anemia falciforme é mais eficaz ou seguro que o tratamento convencional? *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(3):256-257.
28. Gehrke S, Shah N, Gamboni F, Kamyszek R, Srinivasan AJ, Gray A, Landrigan M, et al. Metabolic impact of red blood cell exchange with rejuvenated red blood cells in sickle cell patients. *Transfusion* 2019; 59(10):3102-3112.
29. Tanhehco YC, Bhatia M. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapy in sickle cell disease: where are we now? *Curr Opin Hematol* 2019; 26(6):448-452.
30. Webb J. The use of rejuvenated red blood cells for transfusion in patients with sickle cell anemia. *Transfusion* 2019; 59(10):3042-3045.
31. Bernaudin F. Why, Who, When, and How? Rationale for Considering Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Sickle Cell Disease. *J Clin Med* 2019; 8(10):1-21.
32. Cordovil K, Cople-Rodrigues CS, Santos IN, Franco ED, Bertolucci SKV. Revisão das Propriedades Medicinais de *Cajanus cajan*na Doença Falciforme. *Rev Bras Plantas Med* 2015; 17(4):1199-1207.
33. Marques CVP. Acupuntura a laser no tratamento da dor em criança com anemia falciforme. Relato de caso. *Rev Dor* 2014; 15(1):70-73.
34. Carden MA, Little J. Emerging disease-modifying therapies for sickle cell disease. *Haematologica* 2019; 104(9):1710-1719.
35. Cordeiro RC, Ferreira SL, Santos ACDC. Experiências do adoecimento de pessoas com anemia falciforme e estratégias de autocuidado. *Acta Paul Enferm* 2014; 27(6):499-504.
36. Gomes LMX, Pereira IA, Torres HC, Caldeira AP, Viana MB. Acesso e assistência à pessoa com anemia falciforme na Atenção Primária. *Acta Paul Enferm* 2014; 27(4):348-355.
37. Nomura RMY, Igai AMK, Tosta K, Fonseca GHHd, Gualandro SFM, Zugaib M. Resultados maternos e perinatais em gestações complicadas por doenças falciformes. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32(8):405-411.
38. Rosenfeld LG, Bacal NS, Cuder MAM, Silva AGD, Machado ÍE, Pereira CA, Souza MDFMd, Malta DC. Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014-2015. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22(supl.2):1-9.