

Artigo / Article

## Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos

*The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to multiorgan dysfunction*

Marco Antonio Zago<sup>1,2</sup>  
Ana Cristina Silva Pinto<sup>2</sup>

As principais alterações fisiopatológicas das doenças falciformes são revistas, levando em conta três níveis: a) moléculas e células, b) tecidos, c) organismo completo. Dedicase especial atenção aos fenômenos inflamatórios crônicos, moléculas de adesão expressas anormalmente, interação entre hemácia falciforme, células endoteliais, leucócitos e plaquetas e fisiopatologia da vaso-oclusão. As manifestações clínicas mais importantes, como anemia, dor e insuficiência de múltiplos órgãos são abordadas. Além disso, os fatores que modulam a gravidade da doença falciforme, como os haplótipos, a coherança de  $\alpha$ -talassemia, mutações em genes relacionados a trombofilia e elevação da hemoglobina fetal são revistos. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):207-214.

**Palavras-chave:** Doença falciforme; fisiopatologia; inflamação; moléculas de adesão.

### Introdução

As cadeias de alterações que ligam o defeito molecular às manifestações clínicas nos pacientes com doenças falciformes devem ser consideradas em três níveis (Tabela 1, figura 1):

- a) moléculas e células
- b) tecidos e órgãos
- c) organismo completo (o paciente)

Cada um desses níveis implica vias preferenciais (por exemplo: desoxigenação leva à polimerização da hemoglobina S (HbS), que leva à falcização das hemácias) e numerosos fatores condicionantes que podem intensificar ou diminuir os efeitos, gerando uma impressionante variabilidade clínica. Os principais fatores que podem influenciar o fenótipo das doenças falciformes são:

- a. O genótipo da doença: homozigose para HbS (anemia falciforme) ou genótipos compostos do tipo HbS/HbC, HbS/beta-talassemia, HbS/HbD;
- b. Fatores genéticos que podem influenciar no processo de polimerização da HbS, no fenômeno de falcização e na hemólise;

c. Outros fatores genéticos que podem alterar a resposta individual à doença, a suas complicações ou ao tratamento;

d. Fatores ambientais como o local onde vive o paciente, prevalência de doenças infecto-contagiosas, condições socioeconômicas e acesso à assistência médica.

Assim, um distúrbio monogênico no nível molecular, causado por uma mutação única, produz uma doença multifatorial quando considerado no contexto clínico, que se expressa por uma grande diversidade de fenótipos.

### Moléculas e células

As manifestações clínicas das doenças falciformes derivam diretamente da anormalidade molecular representada pela presença da hemoglobina S (HbS). As hemoglobinas A (HbA) e fetal (HbF), mesmo em concentrações elevadas, não formam estruturas organizadas dentro das hemácias, quer quando oxigenadas ou desoxigenadas. As moléculas de HbS, por outro lado, quando desoxigenadas, se organizam em longos polímeros de filamentos duplos, que por sua vez se associam em feixes com um duplo filamento central rodeado de

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP.

<sup>2</sup>Hemocentro de Ribeirão Preto.

**Correspondência:** Marco Antonio Zago  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP-USP  
Rua Tenente Catão Roxo, 2.501  
14051-140 – Ribeirão Preto-SP – Brasil  
Tel.: (16)2101-9300 / (16)9796-5990 - E-mail: marazago@usp.br

Tabela 1. Alterações fisiopatológicas em diferentes níveis nas doenças falciformes

Nível	Fenômenos ou alterações
Molecular e celular	Mutação da hemoglobina Polimerização da Hb desoxigenada Falcização Alterações de membrana
Tecidos e órgãos	Adesão celular ao endotélio Hipóxia local Isquemia Inflamação Lesão microvascular Ativação da coagulação Depleção de NO
Organismo (paciente)	Dor Anemia hemolítica Insuficiência de múltiplos órgãos

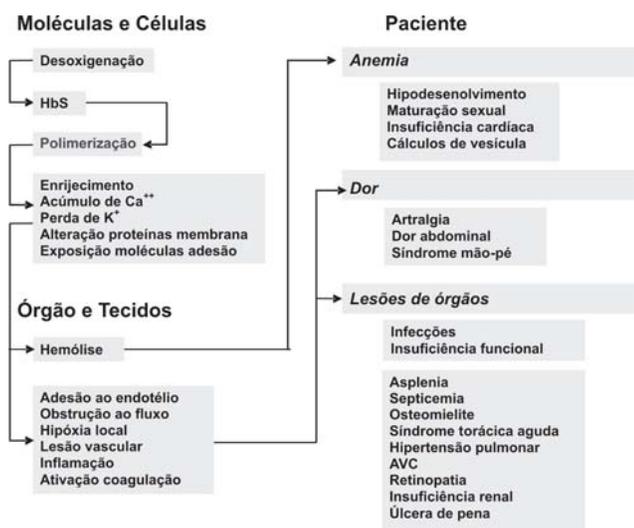


Figura 1. Relação entre fenômenos fisiopatológicos e manifestações clínicas nas doenças falciformes

seis filamentos duplos de polímeros. Esses feixes de “cristais” dentro das hemácias podem ser vistos à microscopia eletrônica e determinam deformações das células. A deformação mais conhecida é provocada por feixes de polímeros se organizando mais ou menos paralelamente, dando à hemácia uma forma alongada conhecida por “hemácia em foice” ou “falcizada”, embora as hemácias anormais possam assumir um amplo espectro de alterações morfológicas.

O fenômeno de falcização tem condicionantes que o facilitam ou dificultam. Para que as moléculas de HbS se agreguem é necessário que, além de desoxigenadas, estejam em elevada concentração, o que facilita sua associação. Além do mais, o fenômeno de falcização não é instantâneo, mas ocorre após um retardo, de forma que se a hemoglobina voltar a se oxigenar, a falcização não ocorre. Assim, para que ocorra falcização, é necessário que a hemácia sofra um retar-

do na circulação. Isso ocorre de maneira heterogênea, mas predomina em alguns órgãos. O exemplo mais exuberante é representado pelo baço, onde as condições de circulação facilitam a falcização, provocando repetidos enfartos que levam à fibrose e destruição do órgão na maioria dos pacientes (auto-esplenectomia). Como consequência desse retardo da polimerização, a falcização não ocorre de fato na maioria das hemácias em cada ciclo de passagem pelos capilares, mas em apenas uma pequena porcentagem das células que, ao serem reoxigenadas, reassumem aspecto normal. Assim, a falcização grosseira de grande porcentagem das hemácias em um vaso é mais a *consequência* do retardo e da vaso-obstrução do que a sua *causa* propriamente dita.

No entanto, a formação de polímeros de HbS dentro das hemácias tem como consequência múltiplas alterações da célula (Tabela 2), as mais importantes das quais são o efluxo de potássio, o aumento do cálcio intracelular e da membrana, a formação de polímeros da Hb com proteínas da membrana, em especial da banda 3, a exposição de moléculas da membrana celular como fosfatidil-serina (PS) e CD36. A membrana é, assim, o principal espelho onde se refletem alterações moleculares que estão ocorrendo no interior da célula. Essas modificações têm consequências que as amplificam, levando às manifestações clínicas: a) provocam um aumento da adesão de hemácias ao endotélio, desencadeando fenômenos inflamatórios que influenciam também os granulócitos e plaquetas; b) enrijecem a membrana e toda a hemácia, encurtando sua sobrevivência em circulação; c) provocam lesões microvasculares; d) causam uma depleção de NO que contribui para vasoconstrição e ativação da inflamação; e) ativam a coagulação.

Tabela 2. Principais alterações moleculares das hemácias em consequência do fenômeno de falcização

Aumento do Ca <sup>++</sup> intracelular e de membrana
Perda de íons monovalentes, especialmente K <sup>+</sup>
Perda de água (desidratação celular)
Aumento da densidade dos eritrócitos
Redução da deformabilidade, fragilidade e vesiculação dos eritrócitos
Oxidação da Hb: formação de metemoglobina e superóxidos
Desnaturação da Hb: formação de hemicromos, heme livre e ferro livre
Anormalidades das proteínas de membrana: anquirina, banda 3, espectrina
Exposição de fosfatidil-serina na membrana celular
Aumento da adesão ao endotélio mediada por moléculas plasmáticas, da membrana e do endotélio (vide quadro 3)

### Inflamação e adesão celular ao endotélio

As doenças falciformes caracterizam-se por manifestações inflamatórias crônicas. De fato, parece que a gênese de grande parte das manifestações clínicas dessas doenças liga-se a três mecanismos inter-relacionados: a) adesão de eritrócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas ao endotélio

vascular; b) fenômenos inflamatórios crônicos, exacerbados por episódios agudos; c) produção de intermediários inflamatórios, como citocinas e alterações do metabolismo de NO.

A adesão de eritrócitos ao endotélio vascular é provavelmente o mecanismo primário pelo qual as alterações moleculares que ocorrem na hemácia são transmitidas aos tecidos. Essa adesão, como foi dito, pode causar obstrução e hipóxia local, com agravamento da falcização, ao mesmo tempo em que desencadeia os fenômenos inflamatórios, que serão mais intensos se houver necrose de tecidos. Ao mesmo tempo, ocorrem alterações de coagulação, além mobilização de células inflamatórias agudas (granulócitos) e crônicas (monócitos). Assim, embora esses fenômenos sejam concomitantes e inter-relacionados, para facilitar a abordagem eles serão discutidos separadamente.

### Moléculas de adesão

Os eritrócitos falciformes expressam maior número de moléculas de adesão (PS, CD36, CD47, CD49d e BCAM/LU) na superfície externa da membrana celular do que eritrócitos normais (Tabela 3). Essas moléculas favorecem a interação com o endotélio e com outras células, propagando o processo de vaso-oclusão. Algumas dessas moléculas (CD36 e o Cd49d) estão expressas somente nos reticulócitos. Como essas células jovens são mais aderentes e estão presentes em maior número nesses pacientes, elas desempenham papel importante no fenômeno vaso-oclusivo. O CD36 é um receptor glicoprotéico que se liga a várias proteínas da matriz extracelular, como a trombospondina, que intermedeia a ligação da célula com o endotélio. O antígeno de ativação tardia (VLA-4 ou  $\alpha_4\beta_1$ ) é uma integrina que promove a interação entre célula-endotélio via ligação direta com a VCAM-1, expressa no endotélio, ou via fibronectina da matriz extracelular. O marcador CD49d corresponde à cadeia  $\alpha_4$  dessa integrina. O CD47 é um glicoproteína transmembrana que em eritrócitos, parece estar associada ao complexo Rh. Ele serve como receptor da trombospondina (TSP) que faz a ligação entre eritrócito e endotélio via receptor da vitronectina ( $\alpha_v\beta_3$ ) e facilita a quimiotaxia de leucócitos.

O BCAM/LU (*basal cell adhesion molecule*) é uma proteína produzida pelo gene do grupo sanguíneo Lutheran que promove interações entre célula-célula e célula-matriz extracelular. A interação de eritrócitos falciformes com a lamina via receptor de BCAM/LU é um dos fenômenos de adesão mais bem caracterizados na anemia falciforme.<sup>1</sup>

A fosfatidilserina (PS) é uma molécula de adesão presente em maior quantidade na parte interna da membrana celular do que exposta na superfície de eritrócitos normais, mas em uma parcela dos eritrócitos falciformes essa proporção se inverte. Estudos já comprovaram que eritrócitos com maior exposição dessa molécula possuem potencial de adesão celular três vezes maior que eritrócitos normais. A PS liga-se ao receptor da vitronectina ( $\alpha_v\beta_3$ ) do endotélio via

Tabela 3. Moléculas de adesão envolvidas na fisiopatologia das doenças falciformes

Moléculas de Adesão no GV	Ligante
Fator de von Willebrand	GPIb, $\alpha_v\beta_3$
CD36	Trombospondina
CD47	$\alpha_5\beta_3$
$\alpha_4\beta_1$	CAM-1, fibronectina
BCAM/Lutheran	Lamina (ECM)
Fosfatidil serina	$\alpha_5\beta_3$

TSP. Alguns trabalhos correlacionaram exposição de PS nos eritrócitos à geração de trombina, substância necessária para formação de coágulos de fibrina, confirmando a importância da exposição da PS como um dos principais determinantes de aderência celular e da ativação da cascata da coagulação na crise vaso-oclusiva.<sup>2</sup>

Os neutrófilos ativados expressam CD64, integrinas ( $\alpha_L\beta_2$  e  $\alpha_M\beta_2$ ), receptor da trombospondina (CD36), moléculas de adesão leucócito-endotélio (L-selectinas) e leucócito-plaquetas [ligante da P-selectina (PSGL-1)], que favorecem a adesão ao endotélio, recrutam plaquetas e outros neutrófilos para o sítio de inflamação, além de secretarem  $H_2O_2$  que lesa o endotélio vascular.<sup>3</sup>

As plaquetas ativadas dos pacientes com doença falciforme expressam maior quantidade de P-selectina (CD62p), que favorece a ligação com o endotélio e com neutrófilos via PSGL-1 e de  $\alpha_v\beta_3$  (CD61), receptor de vitronectina. A ativação plaquetária também aumenta a afinidade da GPIIb-IX-V pelo fator de von Willebrand e da GPIIb-IIIa pelo fibrinogênio.

As células endoteliais ativadas expressam moléculas como VCAM-1 (*vascular-cell adhesion molecule 1*) e ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*), que facilitam a adesão de células sanguíneas ao endotélio.<sup>4</sup>

Muitas dessas alterações de moléculas de adesão desaparecem ou se reduzem durante o tratamento com hidroxiuréia, reforçando o possível papel desses achados em relação às manifestações clínicas.<sup>5,6</sup>

### Fenômenos inflamatórios

O estado inflamatório crônico que ocorre nos pacientes com doença falciforme é decorrente de diversos fatores que se interligam e se retroalimentam, formando um ciclo inflamatório permanente.

O endotélio vascular constitui um fator muito importante no processo inflamatório e de vaso-oclusão. As células endoteliais participam na manutenção da hemostasia e produzem óxido nítrico, substância vasodilatadora que regula o tônus vascular. O endotélio lesado expõe fator tecidual, que desencadeia a cascata da coagulação e libera multímeros de von Willebrand que participam da hemostasia primária. A hemólise crônica de hemácias falciformes libera hemoglobina livre e arginase, enzima que utiliza o substrato usado para a produção de NO. A depleção de substrato e o seqüestro de

NO causam redução local desta substância e vasoconstrição. O fenômeno de vasoconstrição, por sua vez, retarda o fluxo sanguíneo e favorece a falcização das hemácias falciformes. Além de produzir NO, as células endoteliais liberam endotelina-1, um peptídeo pró-inflamatório e potente vasoconstritor de grandes e pequenas artérias e veias. Durante quadros inflamatórios agudos, como síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), coagulação intravascular disseminada e sepse, os níveis plasmáticos de endotelina-1 estão elevados, assim como nos pacientes com doença falciforme. Além da ação vasoconstritora, esse peptídeo aumenta as concentrações de VCAM-1 e ICAM-1 solúveis e também estimula monócitos a secretarem citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , GC-SF e substâncias que aumentam a produção de superóxidos pelos neutrófilos. As plaquetas, estimuladas pela presença dessas citocinas inflamatórias, liberam múltiplos de von Willebrand estocados nos grânulos- $\alpha$  que favorecem a ligação entre plaquetas, endotélio e o eritrócito falciforme, via receptor da vitronectina e receptor do complexo Gp1b-IX-V.<sup>7</sup> Além disso, as plaquetas também liberam certa quantidade de trombospondina e fibronectina, ligantes entre endotélio e células. Os neutrófilos ativados por essas citocinas inflamatórias são recrutados para o sítio inflamatório, aumentam a produção de peróxidos e expõem maior quantidade de moléculas de adesão em sua superfície, facilitando a adesão ao endotélio, a outros neutrófilos, a plaquetas e a hemácias falciformes, culminando com fenômenos vaso-oclusivos freqüentemente observados na doença falciforme.<sup>8</sup>

### O paciente com doença falciforme

#### Anemia

A principal causa da anemia nesses pacientes é a menor sobrevida das hemácias; trata-se, pois, de anemia hemolítica, com aumento da bilirrubina indireta, hiperplasia eritróide da medula óssea e elevação dos reticulócitos. No entanto, além da hemólise, outros fatores podem contribuir para a gênese da anemia ou agravá-la: carência de folato, insuficiência renal, crises aplásticas e esplenomegalia (Tabela 4). Embora a maioria dos pacientes com anemia falciforme tenha auto-esplenectomia em virtude dos repetidos episódios de enfartes esplênicos, com conseqüente cicatrização e destruição do órgão, a preservação do baço é mais freqüente em pacientes com S/ $\beta$ -talassemia ou HbS/HbC, ou nos homozigotos com anemia falciforme que recebem transfusões irregularmente durante a infância. Nestes pacientes, as transfusões podem preservar o baço que, aumentado, agrava a anemia. Em situações não complicadas a anemia em geral é moderada; sendo crônica, e devido ao aumento da concentração intracelular de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) que facilita a liberação de O<sub>2</sub> nos tecidos, os sintomas de anemia são em geral pouco pronunciados. Embora seja mais acentuada nos homozigotos SS e nos heterozigotos duplos com  $\beta^0$ -talas-

Tabela 4. Causas mais freqüentes de exacerbação da anemia dos pacientes com doença falciforme

Crise aplástica por parvovirus
Seqüestro esplênico agudo
Deficiência nutricional, em especial carência de folatos
Esplenomegalia persistente com hiperesplenismo
Crise hemolítica por fator superveniente (por exemplo, deficiência de G6PD)
Reação hemolítica pós-transfusional tardia
Insuficiência renal

Tabela 5. Alguns dados hematológicos de pacientes com diferentes formas de doenças falciformes. O grau de anemia é mais acentuado no homozigoto SS e no heterozigoto duplo HbS/ $\beta^0$ -talassemia, em comparação aos heterozigotos duplos com HbS/ $\beta^+$ -talassemia e HbS/HbC [Zago MA, Costa FF, Ismael SJ, Bottura C - Enfermedades drepanocíticas en una población brasileña. Sangre 28:191-198, 1983]

	SS 92 casos	S/ $\beta^0$ -tal 32 casos	S/ $\beta^+$ -tal 6 casos	SC 26 casos
Hb (g/dl)	7,7 $\pm$ 1,5	8,0 $\pm$ 1,7	10,0 $\pm$ 0,7	11,0 $\pm$ 1,5
HCM (pg)	30,2 $\pm$ 4,1	22,9 $\pm$ 2,5	21,5 $\pm$ 2,3	29,1 $\pm$ 3,2
HbA <sub>2</sub> (%)	2,5 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 1,0	4,3 $\pm$ 0,8	-
HbF (%)	7,4 $\pm$ 6,7	11,6 $\pm$ 7,3	9,8 $\pm$ 8,6	2,8 $\pm$ 2,8

semia, mesmo nestes casos a maioria dos pacientes mantém níveis de hemoglobina acima de 7 g/dL e não necessitam de transfusões crônicas (Tabela 5).

Sintomas e conseqüências da anemia, no entanto, fazem parte da evolução das doenças falciformes, em especial dos homozigotos: retardo da maturação sexual, sobrecarga cardíaca com insuficiência cardíaca na terceira década de vida e contribuição para a gênese das úlceras de perna.

As crises aplásticas são mais freqüentes nos primeiros anos de vida; são causadas por infecção por parvovirus, que provoca uma parada passageira da eritropoese. Em indivíduos normais, a aplasia transitória produzida pela infecção viral passa despercebida, pois resulta em queda pouco acentuada dos níveis de hemoglobina. No entanto, em pacientes com anemia falciforme, já anêmicos apesar da hiperplasia eritróide, a supressão da eritropoese por alguns dias é suficiente para agravar acentuadamente a anemia.

#### Dor

A dor no paciente falciforme pode ser um sintoma agudo ou crônico. No quadro agudo, a dor está associada a isquemia tecidual aguda causada pela vaso-oclusão. A topografia mais freqüentemente relatada abrange membros inferiores e superiores. Em casos mais graves, a dor em região torácica acompanhada de febre, dispnéia e hipoxemia caracteriza a síndrome torácica aguda, complicação aguda com maior índice de mortalidade na doença falciforme. No quadro agudo, o controle rápido da dor é essencial para interromper o processo vaso-oclusivo. A escolha do analgésico a ser

administrado dependerá da intensidade da dor. Escalas subjetivas de dor, onde o paciente pontua sua dor de 1 a 10, são aplicadas na maioria dos serviços especializados no atendimento desses pacientes. Nos casos mais leves, analgésicos como dipirona e paracetamol são administrados por via oral e, em casos mais graves, o uso de opióides endovenosos como a morfina se faz necessário. Nos casos moderados 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.

O mecanismo desencadeante da dor é sempre complexo e provavelmente heterogêneo consoante o local de ocorrência. Assim, a dor da dactilite (síndrome mão-pé) corresponde a um processo inflamatório florido, iniciado por necrose da medula óssea nas porções distais dos membros. Por isso, a dor é acompanhada de evidentes sinais inflamatórios, como edema e calor. Já a síndrome torácica águia tem uma origem mista: envolve vaso-oclusão e infecção, na maioria das vezes combinadas. Embora muitas vezes as culturas de escarro e hemoculturas para bactérias resultem negativas, há evidências de que em muitos desses casos ocorrem infecções primárias ou secundárias por *Mycoplasma*, *Legionella* e *Chlamidia*. Além disso, em 44% a 60% dos casos há demonstração de ocorrência de êmbolos gordurosos. Por outro lado, um estudo multicêntrico conduzido nos Estados Unidos não identificou um agente ou mecanismo etiológico em mais de 40% dos casos de síndrome torácica aguda em pacientes com menos de 20 anos de idade.<sup>9</sup> A abordagem da dor crônica é mais complexa, principalmente porque na maioria das situações não há uma causa única que pode ser tratada. Geralmente ela está associada a necrose asséptica da cabeça do úmero ou do fêmur, causada pela isquemia óssea crônica em territórios pouco vascularizados. Nesses casos, o paciente faz uso de analgésicos de modo contínuo, e em muitos casos sem controle satisfatório do quadro. O tratamento definitivo é a colocação de próteses ortopédicas, mas como a meia vida dessas próteses é diminuída nesses pacientes devido a alta taxa de infecção, essa modalidade terapêutica é reservada para casos com comprometimento importante da deambulação. Atualmente, com o uso de próteses mais modernas (*cementless arthroplasty*), as complicações intra-operatórias e pós-operatórias estão diminuindo, aumentando a eficácia desse tipo de tratamento.<sup>10</sup>

### Insuficiência de múltiplos órgãos

A evolução das doenças falciformes é marcada por um amplo espectro de complicações clínicas, que atingem a maioria dos órgãos e aparelhos. Algumas dessas complicações não reduzem a expectativa de vida do paciente, embora possam comprometer consideravelmente a qualidade de vida: úlceras de pernas, retinopatia, necrose óssea (especialmente da cabeça do fêmur), cálculos de vesícula. Outras alterações, no entanto, comprometem diretamente a função de órgãos

vitais e estão diretamente associadas a risco de vida. Neste grupo destacam-se as infecções, as complicações cardiorrespiratórias (especialmente a insuficiência cardíaca congestiva e a síndrome torácica-aguda), a insuficiência renal e os acidentes vasculares cerebrais.

Algumas dessas manifestações têm uma acentuada predominância ou estão limitadas a uma faixa etária; os mecanismos subjacentes a essa predominância etária nem sempre são evidentes (Tabela 6). Assim, as insuficiências cardíaca e renal e a retinopatia são manifestações tipicamente tardias, que exigem uma longa evolução da lesão tissular para se manifestarem. Da mesma forma, os cálculos biliares acumulam-se após vários anos de hemólise crônica e excreção aumentada de bilirrubinas. Por outro lado, a dactilite (síndrome mão-pé) limita-se aos primeiros anos de vida, a maioria dos casos ocorrendo antes dos dois anos de idade; é tipicamente uma exteriorização de necrose e inflamação da medula óssea das extremidades dos membros, e, com o crescimento, a medula óssea dessa região é substituída por medula gordurosa, e a manifestação não mais ocorre.

Tabela 6. Variação etária da freqüência com que ocorrem algumas manifestações comuns das doenças falciformes (0 = ausente ou raro; +++ = máxima freqüência da complicação)

Manifestação	Idade		
	0-5 anos	5-15 anos	>15 anos
Asplenia funcional	+++	±	0
Auto-esplenectomia	±	++	+++
Morte súbita por septicemia	+++	++	±
Seqüestro esplênico	+++	++	±
Dactilite	+++	±	0
Síndrome torácica aguda	+++	++	+
AVC isquêmico	++	+	±
AVC hemorrágico	0	+	+++
Dor	+	++	+++
Cálculos biliares	0	±	+++
Necrose avascular	0	±	+++
Retinopatia	0	0	+++
Insuficiência renal	0	±	+++

Também há variações etárias na forma de manifestação de algumas manifestações comuns. Por exemplo, a síndrome torácica aguda é precedida ou acompanhada de dor em 10%-25% dos pacientes quando ocorre até a idade de 10 anos, e em menos de 5% dos pacientes após essa idade; por outro lado, 5%-25% dos pacientes do primeiro grupo têm febre, em comparação com cerca de 50% dos pacientes mais velhos.<sup>11</sup>

Quatro mecanismos básicos constituem as bases das lesões teciduais nesses pacientes:

- anemia;
- vaso-oclusão com hipóxia, necrose, fibrose e desorganização microvascular;

- c) sobrecarga de ferro;
- d) asplenia.

O baço tem um papel singular como causa de morte nas doenças falciformes. Na maioria dos pacientes com a forma homocigótica (SS), os numerosos infartos levam à sua fibrose e desaparecimento anatômico, nos primeiros 2-5 anos de vida, que pode ser precedido de perda da função (asplenia funcional) quando o baço, embora presente, já perdeu a função. A principal consequência da asplenia é o aumento do risco de infecções graves, especialmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Klebsiella* sp., entre outros, que produzem meningites ou septicemias graves associadas a elevada mortalidade. Essa é a principal causa de morte por essas doenças na primeira infância, e o uso de medidas profiláticas como vacinas anti-pneumocócicas e profilaxia com penicilina reduziram drasticamente a morte súbita dessas crianças. No entanto, o baço, enquanto presente, pode ser sede de uma complicação aguda muito grave: a crise de seqüestro esplênico. Nesse caso, algumas vezes desencadeado por infecções banais, mas na maioria das vezes sem causa reconhecida, o baço retém um grande volume de hemácias no prazo de algumas horas. Além do acentuado aumento do volume do baço, provoca uma queda rápida da hemoglobina, produzindo um quadro que se assemelha a um choque hemorrágico.

A idade mediana de morte de um grupo de 3.764 pacientes na década de 90 foi de 42 anos (homens) e 48 anos (mulheres) para os homocigotos SS e 60 e 68 anos, respectivamente, para os pacientes com hemoglobinopatia SC. Entre os pacientes com anemia falciforme, 18% das mortes em adultos ocorreram em pacientes com insuficiência de órgão, principalmente insuficiência renal, enquanto 33% não tinham insuficiência de órgão, mas morreram durante uma crise falciforme: em 78% dos casos foi uma crise de dor, síndrome torácica ou ambas, enquanto 22% tiveram um AVC.<sup>12</sup>

### Fatores que modulam a gravidade da doença falciforme

Algumas características genéticas têm grande importância na gravidade clínica da doença, porque determinam a concentração intracelular de HbS. A elevada concentração de HbS é essencial para que a polimerização da HbS se inicie e se propague rapidamente, provocando a falcização e os fenômenos celulares que desencadeiam as lesões tissulares. Assim, genótipos que produzem uma menor concentração de HbS ou uma elevação de HbF (que não interage com as moléculas de HbS) dificultam a polimerização e a falcização, reduzindo a gravidade e intensidade das manifestações clínicas. Por esses motivos, o quadro é mais grave na anemia falciforme e na S $\beta^0$ -talassemia sem níveis elevados de HbF (ou seja, HbF < 10%), enquanto os quadros mais leves são aqueles com elevação da HbF e S $\beta^+$ -talassemia. Nestes últimos pacientes ocorre a produção de HbA que, embora em

menor quantidade do que a HbS, é suficiente para inibir a formação de polímeros. A hemoglobinopatia SC tem uma posição intermediária, porque a hemoglobina C (HbC) é capaz de participar parcialmente da formação de polímeros com HbS.

As elevações de HbF têm um papel muito importante para modular o quadro das doenças falciformes. Os níveis de HbF em adultos são determinados geneticamente;<sup>13</sup> a presença de alelos que determinam ligeiras elevações de HbF são comuns e não são associados a manifestações clínicas, mas, quando presentes em um indivíduo com doença falciforme, provocam uma elevação de HbF maior do que a habitual na doença. Também existem formas de persistência hereditária de HbF heterocelular, mais raras, mas que podem se associar à doença falciforme. Como consequência do papel inibitório que a HbF exerce sobre o processo de falcização, reduzindo a gravidade das manifestações clínicas, desenvolveu-se uma busca ativa de drogas que reativassem a síntese de HbF no período pós-natal. Essa busca levou à descoberta do efeito terapêutico da hidroxiuréia na doença, e à investigação de numerosos outros compostos em fase experimental. Embora o efeito terapêutico da hidroxiuréia provavelmente compreenda outros fenômenos, como a modificação das moléculas de adesão de hemácias, granulócitos e plaquetas, e a redução da produção de granulócitos, participantes diretos dos fenômenos inflamatórios da doença, seu efeito elevando a HbF é muito consistente.

Além disso, os haplótipos da região dos genes de globina  $\beta$  têm um papel importante na determinação da gravidade da doença, em parte pelo menos por influenciar o nível de HbF. Assim, o haplótipo Senegal, raro no Brasil, está associado a níveis mais elevados de HbF, enquanto o haplótipo Árabe-Indiano, que não ocorre no Brasil, tem os níveis mais elevados de HbF, e corresponde à forma mais benigna de anemia falciforme, oligossintomática ou assintomática.

Em 1992 nós fizemos o primeiro estudo brasileiro mostrando a distribuição de haplótipos ligados ao gene da HbS no Brasil, inicialmente restrito a Ribeirão Preto, na região Sudeste, e depois estendido a outras cidades brasileiras.<sup>14,15</sup> Hoje existem perto de mil cromossomos de HbS mapeados no Brasil, sendo que alguns dos maiores estudos estão resumidos na tabela 7. Embora haja certa diversidade regional, de um modo geral predomina o haplótipo Banto, seguido do haplótipo Benin, sendo raros os exemplos de haplótipo Senegal. Essa distribuição reflete muito bem a proporção de escravos africanos de diferentes regiões trazidos ao Brasil durante o período de tráfico de escravos. Embora haja ainda certa diversidade regional, ela tende a desaparecer e não reflete a proporção das diferentes etnias que chegaram nos diferentes portos brasileiros, em especial devido aos movimentos migratórios internos. De qualquer forma, a proporção é muito diversa daquela observada em qualquer outra área de prevalência da anemia falciforme, e por esse motivo as doenças falciformes podem ter características diversas em nossa população.

Tabela 7. Alguns estudos demonstrando a distribuição de haplótipos ligados ao gene da HbS em pacientes brasileiros com doenças falciformes<sup>14-22</sup>

Localidade	Cromossomos	Haplótipos (%)		
		Banto	Benin	Senegal
Ribeirão Preto	66	73,0	25,5	1,5
Belém	60	66,7	30,0	3,3
Belém	260	66,0	21,8	10,9
Campinas e S. Paulo	142	64,7	35,2	0,0
Porto Alegre	49	79,6	18,4	2,0
Salvador	160	50,6	48,7	0,7
Total	737	63,1	30,9	4,3

Considerando ainda que ativação de vários componentes do sistema de hemostasia fazem parte do mecanismo de doença, as variações genéticas associadas a proteínas de coagulação e às plaquetas têm sido bastante investigadas, particularmente a possibilidade de que a variante de fator V Leiden, a mais bem conhecida e freqüente causa de trombofilia hereditária, pudesse ter um papel importante determinando a suscetibilidade a fenômenos obstrutivos vasculares. Os resultados de vários estudos são dispersos, mas no conjunto não identificam até o momento qualquer contribuição consistente.<sup>23</sup> Da mesma forma, considerando o grande número de reações e de intermediários metabólicos envolvidos nos fenômenos inflamatórios que compõem o quadro da doença, polimorfismos de genes relacionados com defesa, inflamação e metabolismo têm sido amplamente investigado, mas até o momento os achados consistentes são escassos, como por exemplo a demonstração de que uma das variantes do gene da mieloperoxidase, associada à menor produção da enzima, agrava as manifestações infecciosas.<sup>24</sup>

Tão importantes quanto as variações genéticas, os fatores adquiridos são responsáveis pela variabilidade clínica e do prognóstico de pacientes com doenças falciformes. O nível socioeconômico e educacional ocupa uma posição central, pois determina variantes que influenciam diretamente a evolução da doença e seu prognóstico: acesso à atenção médica, diagnóstico precoce, alimentação e nutrição de boa qualidade, acesso a saneamento básico e, portanto, água de boa qualidade e menor exposição a infecções, melhores condições de vida e de trabalho, além do tratamento rápido de complicações.

#### Abstract

*The most important pathophysiological abnormalities of sickle cell disease are reviewed, taking into account three levels: a) molecules and cells, b) tissues, c) organism as a whole. We dedicated especial attention to the chronic inflammatory phenomena, abnormally expressed adhesion molecules, the interaction among sickle cells,*

*endothelial cells, leukocytes and platelets, and their role in the pathophysiology of vaso-occlusion. The clinical manifestations, like anemia, pain crises and multiorgan dysfunction are covered. Factors that modulate disease severity, like the co-inheritance of  $\alpha$ -thalassemia, gene mutations related to thrombophilia and the elevation of fetal hemoglobin are discussed. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):207-214.*

**Key words:** Sickle cell disease; pathophysiology; inflammation; adhesion molecules.

#### Referências Bibliográficas

- Telen MJ. Red blood cell surface adhesion molecules: their possible roles in normal human physiology and disease. *Seminars in Hematology*. 2000;37(2):130-42.
- Hebbel RP. Adhesive interactions of sickle cell erythrocytes with endothelium. *The American Society for Clinical Investigation*. 1997;99(11):2561-4.
- Okpala I. The intriguing contribution of white blood cells to sickle cell disease – a red cell disorder. *Blood Reviews*. 2004; 8:65-73.
- Solovey AA, Harkness J, Hebbel RP. Modulation of endothelial cell activation in sickle cell disease: a pilot study. *Blood*. 2001;97(7) 1937-41.
- Covas DT, Angulo IL, Palma PVB, Zago MA. Effects of hydroxyurea on the membrane of erythrocytes and platelets in sickle cell anemia. *Haematologica*. 2004;89(3):273-80.
- Styles LA, Lubin B, Vichinsky E, Lawrence S, Hua M, Test S *et al*. Decrease of very late activation antigen-4 and CD36 on reticulocytes in sickle cell patients treated with hydroxyurea. *Blood*. 1997;89(7):2554-9.
- Graido-Gonzales E, Doherty JC, Bergreen EW, Organ G, Telfer M, McMillen MA. Plasma endothelin-1, cytokine, and prostaglandin E<sub>2</sub> levels in sickle cell disease and acute vaso-occlusive sickle crisis. *Blood*. 1998;92(7):2551-5.
- McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Cell-cell interactions: leucocyte-endothelial interactions. *Current Opinion in Hematology*. 2003;10:150-8.
- Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D *et al*. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *National Acute Chest Syndrome Study Group*. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1855-65.
- Jeong GK, Ruschelsman DE, Jazrawi LM, Jaffe WL. Total hip arthroplasty in sickle cell hemoglobinopathies. *J Am Acad Orthop Surg*. 2005;13(3):208-17.
- Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease*. *Blood*. 1997;85:1787-92.
- Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH *et al*. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330:1639-44.
- Zago MA, Wood WG, Clegg JB, Weatherall DJ, O'Sullivan M, Gunson H. Genetic control of F cells in human adults. *Blood*. 1979;53(5):977-86.
- Zago MA, Figueiredo MS, Ogo SH. Bantu beta s cluster haplotype predominates among Brazilian blacks. *Am J Phys Anthropol*. 1992; 88(3):295-8.
- Figueiredo MS, Silva MC, Guerreiro JF, Souza GP, Pires AC, Zago MA. The heterogeneity of the beta s cluster haplotypes in Brazil. *Gene Geogr*. 1994;8(1):7-12.

16. Costa FF, Arruda VR, Goncalves MG, Miranda SR, Carvalho MH, Sonati MF *et al.* Beta S-gene-cluster haplotypes in sickle cell anemia patients from two regions of Brazil. *Am J Hematol.* 1994; 45(1):96-7.
17. Goncalves MS, Nechtman JF, Figueiredo MS, Kerbaui J, Arruda VR, Sonati MF *et al.* Sickle cell disease in a Brazilian population from Sao Paulo: a study of the beta s haplotypes. *Hum Hered.* 1994;44(6):322-7.
18. Figueiredo MS, Kerbaui J, Goncalves MS, Arruda VR, Saad ST, Sonati MF *et al.* Effect of alpha-thalassemia and beta-globin gene cluster haplotypes on the hematological and clinical features of sickle-cell anemia in Brazil. *Am J Hematol.* 1996;53(2):72-6.
19. Zago MA, Silva WA Jr, Dalle B, Gualandro S, Hutz MH, Lapoumeroulie C *et al.* Atypical beta(s) haplotypes are generated by diverse genetic mechanisms. *Am J Hematol.* 2000;63(2):79-84.
20. Goncalves MS, Bomfim GC, Maciel E, Cerqueira I, Lyra I, Zanette A *et al.* BetaS-haplotypes in sickle cell anemia patients from Salvador, Bahia, Northeastern Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(10):1283-8.
21. Lyra IM, Goncalves MS, Braga JA, Gesteira MF, Carvalho MH, Saad ST *et al.* Clinical, hematological, and molecular characterization of sickle cell anemia pediatric patients from two different cities in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005;21(4):1287-90.
22. Lemos Cardoso G, Farias Guerreiro J. African gene flow to north Brazil as revealed by HBB\*S gene haplotype analysis. *Am J Hum Biol.* 2006;18(1):93-8.
23. Nestoridi E, Buonanno FS, Jones RM, Krishnamoorthy K, Grant PE, Van Cott EM *et al.* Arterial ischemic stroke in childhood: the role of plasma-phase risk factors. *Curr Opin Neurol.* 2002;15 (2):139-44.
24. Costa RN, Conran N, Albuquerque DM, Soares PH, Saad ST, Costa FF. Association of the G-463A myeloperoxidase polymorphism with infection in sickle cell anemia. *Haematologica.* 2005; 90(7):977-9.

O tema apresentado e o convite ao(s) autor(es) constam da pauta elaborada pelo co-editor, prof. Rodolfo Delfini Cançado.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.  
Publicado após revisão e concordância do editor.  
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 22/06/2007

Aceito: 27/07/2007