

A importância do diagnóstico do traço falciforme

The importance of the diagnosis of sickle cell trait

Thais de Moraes Lacerda¹, Fernanda Marconi Roversi².

¹Acadêmica de Biomedicina da Universidade São Francisco – USF.

² Professora Doutora Fernanda Marconi Roversi – Universidade São Francisco – USF.

Resumo

As hemoglobinopatias são doenças genéticas que resultam da alteração envolvendo os genes globínicos e, conseqüentemente, as cadeias globínicas e a molécula de hemoglobina. As hemoglobinopatias estruturais são causadas pela substituição de uma única base nitrogenada no gene globínico resultando na alteração de um aminoácido na cadeia polipeptídica da globina. A hemoglobina falciforme (HbS) é a mais comum das hemoglobinopatias hereditárias e ocorre pela mutação de ponto no códon 6 do gene da globina beta, após a substituição da base timina (T) pela adenina (A), levando à alteração do ácido glutâmico pela valina e resultando em alterações físico-químicas, principalmente quando a célula se apresenta desoxigenada. A presença da mutação em homozigose leva a anemia falciforme, já em heterozigose corresponde ao traço falcêmico. O diagnóstico da HbS é muito importante, devido a prevenção de crises falcêmicas. Em relação ao traço falciforme, o diagnóstico é importante para o aconselhamento genético, bem como para diagnosticar complicações agudas e crônicas, evitando a depressão respiratória e a falta de assistência médica adequada, que podem levar a falcização das hemácias. Este artigo tem por objetivo demonstrar a importância do tema hemoglobina falciforme (S) em heterozigose, traço falciforme, bem como discutir a importância do diagnóstico e a existência de riscos aos indivíduos portadores do traço. Para o desenvolvimento deste trabalho, foram realizadas buscas na literatura científica, por meio de consulta a bases de dados on-line em artigos científicos e em publicações de autores de referência na área.

Palavras-chave: hemoglobinopatia, traço falciforme, desoxigenação, anemia.

Abstract: Structural hemoglobinopathies are caused by the alteration of a single nitrogenous base in the beta globin gene that results in alteration of an aminoacid in the polypeptide chain globin. The sickle hemoglobin (HbS) is the most common type of hemoglobinopathy and occurs by point mutation in codon 6 of the beta globin gene with substitution of a thymine base (T) by a adenine base (A), causing the change of glutamic acid to valine and resulting in physicochemical changes, especially when the cell deoxygenates. The presence of HbS in homozygosis leads to sickle cell disease, as in heterozygosis corresponds to sickle cell trait. The diagnosis of HbS is very important due to the prevention of sickle cell crises. Regarding the sickle cell trait, diagnosis is important for genetic counseling as well as to diagnose of acute and chronic complications, in which respiratory depression and lack of adequate medical care can lead to sickling of red blood cells. This article aims to demonstrate the importance of sickle cell trait and the diagnosis and discuss the existence of risks to subjects with sickle cell trait. To develop this work, scientific literature searches were conducted on a basis of research data online. Hemoglobinopathies are genetic diseases, which result from an alteration involving globin genes and, consequently, globin chains and hemoglobin molecule.

Keywords: Hemoglobinopathies, sickle cell trait, deoxygenation, anemia.

Introdução

A hemoglobina é uma proteína globular, oligomérica e conjugada, que compõe as hemácias, cuja função principal é transportar o gás oxigênio pelo corpo. Sua conjugação forma uma cromoproteína, composta de albumina, dando origem à globina, e um grupo prostético, o heme, formado por um átomo de ferro, situado no interior de uma molécula porfirínica. Cada molécula de globina comporta quatro grupos heme (um em cada cadeia globínica) e cada grupo heme é capaz de transportar uma molécula de oxigênio (Naoum, 1987).

A molécula de hemoglobina é formada pela união de duas cadeias do tipo alfa e duas cadeias do tipo beta, que, quando combinadas, formam o tetrâmero característico da molécula de hemoglobina (Naoum, 2003). As cadeias globínicas do tipo alfa (globinas alfa (α) e zeta (ζ)) são codificadas pelos genes do cromossomo 16, e as cadeias do tipo beta (globinas beta (β), delta (δ), gama (γ^A ou γ^G) e épsilon (ϵ)) são codificadas pelos genes do

cromossomo 11. A formação dos diferentes tipos de hemoglobina ocorre através da combinação de algumas dessas cadeias ao longo do desenvolvimento ontogenético. No período embrionário, a interação entre zeta (ζ) e épsilon (ϵ) ou zeta (ζ) e gama (γ), gera as hemoglobinas Embrionárias Gower-1 e Portland, respectivamente, enquanto que o arranjo formado por alfa (α) e épsilon (ϵ) gera a hemoglobina Embrionária Gower-2. No período fetal, ocorre a associação entre os genes das globinas alfa (α) e gama (γ), tendo como resultado a produção da hemoglobina Fetal (HbF). Por fim, na vida adulta, a união entre as cadeias globínicas alfa (α) e beta (β) ou alfa (α) e delta (δ) tem como produto as hemoglobinas Adultas (HbA) A1 ou A2, respectivamente (Lorenzi, 2006; Naoum, 1987).

Entretanto, podem ocorrer mutações nos genes que codificam essas cadeias ou alterações funcionais, resultando em hemoglobinas anômalas. Esse processo dá origem às hemoglobinopatias, que são classificadas nos seguintes tipos: hemoglobinopatias estruturais, talassemias, variantes talassêmicas da hemoglobina, persistência hereditária de hemoglobina fetal e hemoglobinopatias com alterações funcionais.

As hemoglobinopatias estruturais ocorrem devido a uma mutação de sentido trocado, ou seja, pela substituição de uma única base nitrogenada no gene da globina, resultando na substituição de um aminoácido, o qual passa a apresentar carga positiva. Essas hemoglobinas correspondem às hemoglobinas de agregação (Naoum, 2003).

A hemoglobina falciforme, HbS, é a mais comum das hemoglobinopatias hereditárias e ocorre pela mutação de ponto no códon 6 do gene da globina beta, com substituição da base timina (T) pela base adenina (A), levando à alteração do ácido glutâmico pelo aminoácido valina e resultando em alterações físico-químicas, principalmente quando a célula se apresenta desoxigenada (Neto, 2003). Como resultado, há hemácias com acentuada rigidez, que levam às crises hemolíticas, causadas pela falcização das hemácias devido a polimerização da molécula de hemoglobina quando desoxigenada, onde são estabelecidos contatos intermoleculares que dão origem a pequenos agregados de hemoglobina polimerizada dentro da célula, resultando numa maior viscosidade sanguínea com consequente vasooclusão dos capilares (Naoum, 2003). A anemia falciforme é a hemoglobinopatia hereditária causada pela presença de HbS em homozigose, sendo caracterizada pela produção apenas de cadeias globínicas beta alteradas. A eletroforese de hemoglobina de pacientes portadores da anemia falciforme apresenta

A importância do traço falciforme

concentrações de HbS que variam entre 90 e 100% (Naoum, 2003). Essa alteração hemoglobínica ocorre preferencialmente em indivíduos negros (Naoum, 2003). Até o presente momento, o único tratamento curativo para a anemia falciforme é o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Entretanto, pesquisas da *University of California* e da *University of Utah School of Medicine*, utilizando a técnica de edição de genoma CRISPR-Cas9 em ratos, obtiveram êxito na correção da mutação que dá origem à HbS, correspondendo a um avanço no desenvolvimento de uma possível cura em humanos (Dewitt *et. al.*, 2016). No Brasil, estima-se que 2% da população total possua o gene HbS. Quando se restringe à população negra, a prevalência aumenta para 5%, enquanto na população branca, a prevalência média varia entre 1,0 a 1,3%. Os sinais apresentados pela doença são fraqueza, icterícia, retardo do crescimento e do desenvolvimento, com suscetibilidade a infecções virais e bacterianas, manifestações vasooclusivas com crises dolorosas, anemia hemolítica, reticulocitose e eritrócitos falcizados (Naoum, 2003).

Por sua vez, o traço falciforme corresponde a alteração em apenas um dos alelos do códon 6 da gene da globina beta. Os portadores do traço apresentam um percentual de hemoglobina anômala (HbAS) que varia de 30% a 40% da hemoglobina total e, normalmente, não apresentam sintomas (Naoum, 2003). Todavia, podem apresentar complicações agudas e, até mesmo fatais, em situações de hipoxemia, desnutrição, desidratação, infecções, acidose respiratória, anestésias feitas sem cuidados especiais, onde a depressão respiratória pode levar à falcização, e a falta de assistência médica adequada. Isso se deve ao fato de que as hemácias apresentam capacidade de falcização quando exposta a estes fatores. Além das complicações agudas, existem algumas complicações crônicas tais como alterações renais, ósteoarticulares, cardíacas, dermatológicas e neurológicas. Essas alterações são causadas por lesões isquêmicas provocadas pelo acúmulo de hemácias falcizadas (Ramalho, 1986). Dessa forma, é possível que a morbidade do traço falciforme seja maior do que a geralmente descrita, havendo ainda a necessidade de que de novas pesquisas avaliem a morbidade do traço falciforme de forma mais detalhada (Ramalho, 1986). Não existe tratamento para o traço falciforme, entretanto, algumas medidas preventivas podem e devem ser tomadas, tais como evitar, sempre que possível, anestesia geral. Caso a mesma seja indispensável, manter uma ótima oxigenação ao paciente. Em grandes cirurgias, deve-se diminuir o percentual de hemoglobina S a partir

A importância do traço falciforme

de exsanguíno-transfusões parciais, além de evitar o uso de torniquetes e prevenir e tratar possíveis infecções (Naoum, 2003).

Tendo em vista o exposto, o objetivo deste trabalho é demonstrar a importância do tema traço falciforme na nossa população, bem como discutir a existência de riscos aos indivíduos portadores.

Materiais e métodos

Pesquisa qualitativa através da realização de um estudo bibliográfico de caráter exploratório sobre o traço falciforme. É uma revisão de literatura embasada em artigos científicos pesquisados em bancos de dados, legislação vigente, livros e leituras complementares. Para a seleção dos artigos foram utilizados os descritores, *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), que possuem resumos disponíveis nos bancos de dados informatizados e texto disponível na íntegra na internet ou que pode ser fornecido pela fonte original. Para a pesquisa, foram utilizados os termos: "traço falciforme", "*sickle cell trait*", "anemia falciforme" e "*sickle cell disease*". Foram encontrados 13 artigos, os quais foram estudados em sua plenitude e compilados.

Resultados e Discussão

A literatura tem demonstrado algumas correlações entre o traço falciforme e alguns eventos clínicos observados em indivíduos portadores da HbS. Kark e colaboradores (1987) demonstram a existência do risco de morte súbita, aproximadamente 30 vezes maior, em recrutas do exército portadores do traço falciforme, quando comparados com recrutas não portadores (Kark *et al.*, 1987). Key e colaboradores (2010) apontam um risco de tromboembolismo venoso duas vezes mais elevado entre os indivíduos HbAS, sugerindo que o traço falciforme pode não ser um estado tão benigno, mas um fator de risco para determinados eventos (Key *et al.*, 2015). Eichner (2014) observou que uma grande repetição de exercício físico intenso, sem completa recuperação, pode resultar em afoçamento de células e rabdomiólise em portadores de traço falciforme, levando os indivíduos à morte (Eichner, 2014).

Interessantemente, alguns estudos têm avaliado a presença de biomarcadores em indivíduos portadores do traço após exercício físico e os resultados indicam que portadores

A importância do traço falciforme

de traço falciforme que realizaram exercícios físicos com duração entre 1 e 40 minutos, apresentam ligeira diminuição do Red Blood Cell (RBC), aumento da intensidade da viscosidade do sangue, aumento de estresse oxidativo, bem como evidências de inflamação sistêmica. Esse tipo de resposta também é encontrada em indivíduos sem a presença traço falciforme, porém, nos indivíduos com HbAS, essas alterações ocorrem de forma acentuada (Key *et al.*, 2015). Em recrutas militares, também foi observado que a quantidade de células falciformes no sangue venoso aumentou com a prática de exercício intenso e o aumento de altitude, entretanto o afoiçamento foi virtualmente ausente no sangue arterial, o que sugere que o afoiçamento pode ter sido revertido pela oxigenação do sangue (Goldsmith *et al.*, 2012).

Dessa forma, ainda não está totalmente elucidado se esses eventos são capazes de desencadear episódios vasooclusivos, tendo em vista que a magnitude dessas respostas são muito menores quando comparados a pacientes com anemia falciforme. Sabe-se que a presença de HbS desencadeia processos oxidativos e, conseqüentemente, há um aumento da chance de eventos vasooclusivos, com variados graus de intensidade entre os genótipos. Testes de solubilidade validam a tese de que as hemácias portadoras do gene da globina beta alterada possuem potencial de polimerização. Todavia, *in vivo* esse fenômeno não é reproduzido com o indivíduo em repouso, mas apenas quando submetido a esforço físico extenuante (Lobo, 2007). O número de mortes relativamente pequeno sugere, contudo, a existência de um outro fator de risco associado ao traço falciforme. Medidas simples, tais como o condicionamento físico e a hidratação adequadas, são suficientes para prevenir mortes súbitas, tanto em portadores do traço, quanto em indivíduos não portadores (Kark, 1987).

Assim, é muito difícil provar uma relação causa-efeito entre o traço falciforme e a morte relacionada ao exercício (Kato *et al.*, 2007). O *screening*, um tipo de rastreamento, para o traço falciforme, deve ser realizado para a seleção de atividades onde o indivíduo seja exposto a condições de hipóxia extrema. Entretanto, não há necessidade de fazê-lo como critério de seleção para ingresso em atividades militares, já que esse tipo de medida pode ser potencialmente estigmatizante e discriminatória (Lobo, 2007). Em uma reunião, a Associação Nacional de Atletas divulgou um consenso sobre a prática de esportes profissionais e amadores para portadores do traço falciforme, estabelecendo as seguintes

A importância do traço falciforme

diretrizes: a não existência de contraindicação para que o indivíduo HbS pratique esportes; as hemácias podem se afoiçar durante exercício físico intenso; o *screening* e as medidas preventivas devem ser realizadas; deve haver uma documentação da triagem neonatal, sendo que, na sua ausência, as instituições devem viabilizar o teste; as instituições devem também disponibilizar informações a atletas e treinadores sobre o traço falciforme (Lobo, 2007).

Na década de 70, o problema da doação de sangue por brasileiros portadores do traço falciforme começou a ser discutido. Nessa época, implantou-se a investigação da hemoglobina anômala (HbS) nos serviços brasileiros de hemoterapia. Dessa forma, foi possível: (1) evitar para o receptor, o recebimento de hemácias anômalas; (2) possibilitar a identificação de doadores de sangue portadores do traço falcêmico, possibilitando uma orientação adequada e prevenindo contra problemas individuais e familiares; (3) orientar transfusões de hemácias em portadores do traço falciforme, uma vez que existem algumas contraindicações (Silva, 1997). O diagnóstico do traço falciforme também pode ser feito através do teste do pezinho (em neonatos), nos hemocentros e em laboratórios de análises clínicas.

As principais técnicas utilizadas para o diagnóstico são: teste de solubilidade ou teste de falcização, que apenas detectam a presença de HbS, não identificando os genótipos; eletroforese em acetato de celulose, eletroforese em ágar ácido, eletroforese por focalização isoeletrica, reação em cadeia da polimerase (PCR) ou cromatografia líquida de alta resolução, que permitem a identificação dos genótipos da HbS (Naoum, 2003). A triagem neonatal é muito importante, mesmo não gerando nenhum benefício imediato ao recém-nascido, visto que pode identificar indivíduos HbAS, que é uma condição de interesse tanto para o portador quanto para a família. A detecção do traço falciforme através da doação de sangue também é muito importante, já que, para muitos indivíduos, possivelmente, é a primeira identificação do traço falciforme. (Murao, 2007).

O diagnóstico de heterozigotos é importante, tendo em vista que possibilita o aconselhamento genético, pois pais portadores do traço, heterozigotos, possuem 25% de chance de gerar filhos com a forma homozigota da doença (herança autossômica recessiva). Devido a esse fato, é necessário identificá-los e orientá-los quanto ao risco genético (Diniz, 2005).

A importância do traço falciforme

Mesmo existindo riscos, o conhecimento sobre o termo anemia falciforme pelos familiares de portadores da hemoglobina HbS/HbAS é pequeno. Em pesquisa, 81% dos entrevistados responderam negativamente quando questionados sobre o conhecimento a respeito do termo traço falciforme, enquanto 18,3% informaram que já conheciam o problema e 0,61% não souberam opinar. Quanto a considerar a condição de portador do gene HbS ao planejar uma família, 82% responderam que sim, 13% não, 1,4% não souberam opinar e 3,5% não reponderam (Bandeira *et al.*, 2008).

Conclusão

O traço falciforme é um tema que possui grande repercussão científica, mas ainda é pouco explorado. Indivíduos portadores do traço falciforme podem apresentar complicações agudas e, até mesmo fatais, em situações de hipoxemia, desnutrição, desidratação, infecções, acidose respiratória, anestésias feitas sem cuidados especiais e a falta de assistência médica adequada. Porém, esses indivíduos portadores do traço falciforme geralmente não são diagnosticados. Desse modo, há uma grande importância no teste de triagem neonatal e no teste de triagem hematológica após doação, em banco de sangue, assim como na conscientização da população quanto ao conhecimento da existência dessas alterações genéticas e suas consequências. Deveriam existir programas para que as pessoas pudessem ser conscientizadas quanto aos riscos genéticos e às medidas profiláticas a serem tomadas, além de exercerem o direito de conhecer sua própria condição clínica. Deve-se ter cuidado para que não haja estigmatização em relação aos portadores do traço falciforme, pois, apesar de sua condição genética, são indivíduos saudáveis e aptos a praticar atividades físicas, devendo apenas manter-se mais alertas quanto a algumas condições específicas. Logo, estudos mais abrangentes e representativos da população são necessários para que se encontre um consenso final.

Referências Bibliográficas

- BANDEIRA, F. M. G.; SANTOS, M. N. N.; BEZERRA, M. A. C.; GOMES, Y. M.; ARAUJO, A. S.; BRAGA, M. C.; SOUZA, W. V.; ABATH, F. G. C. Triagem Familiar para o gene HBB*S e detecção de novos casos de traço falciforme em Pernambuco. **Rev. Saúde Pública**. v. 42, n. 2, p. 234-41, 2008. Disponível em < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102008000200007> Acesso em: 15 Abr 2016.
- DEWITT, M. A.; MAGIS, W.; BRAY, N. L.; WANG, T.; BERMAN, J. R.; URBINATI, F.; HEO, S.; MITROS, T.; MUÑOS, D. P.; BOFFELLI, D.; KONH, D. B.; WALTERS, M. C.; CARROLL, D.; MARTIN, D. L.; CORN, J. E. Selection-free genome editing of the sickle mutation in human adult hematopoietic stem/progenitor cells. **Sci. Transl. Med.** v. 8, n.360, p.134, 2016. Disponível em: < <http://stm.sciencemag.org/content/8/360/360ra134.abstract>> Acesso em: 30 Out 2016.
- DINIZ, D.; GUEDES, C. Confidencialidade, aconselhamento genético e saúde pública: um estudo de caso sobre o traço falciforme. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n.3, p. 747-755, 2005. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2005000300008> Acesso em: 22 Abr 2016.
- EICHNER, E. R. Clots and consequences in athletes. **Curr Sports Med Rep**. v.13, p. 287-288, 2014. Disponível em: < http://journals.lww.com/acsm-csmr/Fulltext/2014/09000/Clots_and_Consequences_in_Athletes.2.aspx> Acesso: 22 Jun 2016.
- GOLDSMITH, J. C.; BONHAM, V. L.; JOINER, C. H.; KATO, G. J.; NOONAN, A. S.; STEINBERG, M. H. Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential implications. **Am J Hematol**. v. 87, p. 340–346, 2012. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513289/>> Acesso em: 03 Maio 2016.
- KARK, J. A.; POSEY, D. M.; SCHUMACHER, H. R.; RUENLE, C. J. Sickle cell trait as a risk factor of sudden death in physical training. **N Engl J Med**. v. 317, n.13, p. 781-787, 1987. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3627196>> Acesso em: 03 Maio 2016.

- KATO, G. J.; GLASWIN, M. T.; STEINBERG, M. H. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood Rev.** v. 21, p.37-47, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048670/>> Acesso em: 05 maio 2016.
- KEY, N. S.; CONNES, P.; DEREAIL, V. K. Negative Health Implications Of Sickle Cell Trait in High Income Countries: From The Football Field To The Laboratory. **Br J Haematol.** v. 170, n.1, p. 5-14, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478149/>> Acesso em: 02 jun 2016.
- KEY, N. S.; DEREAIL, V. K. Sickle-Cell Trait: Novel Clinical Significance. **Hematology.** v. 2010, n.1, p. 418-422, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3299004/>> Acesso em: 04 jun 2016.
- LOBO, C.; MARRA, V.; RUGANI, M. A. Consenso Brasileiro sobre atividades esportivas e militares e herança falciforme no Brasil. **Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.** v. 30, n. 6, p. 488-495, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000600013> Acesso em: 15 Abr 2016.
- MURAO, M.; FERRAZ, M. H. C. Traço falciforme – heterozigose para hemoglobina S. **Rev. Brasileira de hematologia e hemoterapia.** v. 29, n. 3, p. 223-225, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300006> Acesso em: 09 jun 2016.
- NAOUM, P. C. **Diagnóstico das Hemoglobinopatias.** Sarvier. São Paulo, 1987.
- NAOUM, Paulo César; NAOUM, Flavio Augusto. **Doença das Células Falciformes.** Ciências News, 2003. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/cds_livros/Doen%C3%A7a%20das%20c%C3%A9lulas%20falciformes/Cap%C3%ADtulo%2009.pdf> Acesso em: 08 maio 2016.
- NETO, G. C. G; PITOMBEIRA, M. S. Aspectos Moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.** v. 39, n. 1, p. 51-56, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442003000100011> Acesso em: 05 Abr 2016.

RAMALHO, A. S. **As Hemoglobinopatias Hereditárias – Um problema de saúde pública.** Revista Brasileira de Genética. São Paulo, 1986.

SILVA, R. B. P.; RAMALHO, A. S.. Riscos e benefícios da triagem genética: o traço falciforme como modelo de estudo em uma população brasileira. **Caderno Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 2, p. 285-294, Abril 1997. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1997000200018> Acesso em: 16 Jun 2016.