

Consequências da Anemia Falciforme em adolescentes: Uma revisão sistemática da literatura**Consequences of Falciform Anemia in adolescents: A systematic literature review**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-246

Recebimento dos originais: 03/07/2020

Aceitação para publicação: 14/08/2020

Mariana Makalu Santos de Oliveira

Graduanda em Medicina na Universidade Tiradentes

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Professor Acrísio Cruz, número 445 – 13 de julho – Aracaju – SE, Brasil

E-mail: marianamakalu@hotmail.com

Maria Alice Menezes Moura

Graduanda em Medicina na Universidade Tiradentes

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Travessa Juca Barreto, número 93 – São José – Aracaju – SE, Brasil

E-mail: mariaalice_moura@hotmail.com

Maria Eduarda Butarelli Nascimento

Graduanda em Medicina na Universidade Tiradentes

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Rua Maye Bell Taylor, número 150, Luzia – Aracaju – SE, Brasil

E-mail: eduardabutarelli@gmail.com

Marília Souza Alves Gois

Graduanda em Medicina na Universidade Tiradentes

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Melício Machado, número 4000 – Aruana – Aracaju – SE, Brasil

E-mail: mariliasouzagois@hotmail.com

Paula Janólio Cardoso Silva

Graduanda em Medicina na Universidade Tiradentes

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Deputado Pedro Valadares, número 940 – Jardins – Aracaju – SE, Brasil

E-mail: pjanolio@hotmail.com

Halley Ferraro Oliveira

Mestre de Ciências da Saúde pelo Centro de Estudos de Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina do ABC (CESCO/ABC)

Docente do curso de Medicina da Universidade Tiradentes e da Universidade Federal de Sergipe (UFS) – Aracaju-SE

Endereço: Praça Manoel Garcia Moreno, número 170 – Jardins, Aracaju –SE, Brasil

E-mail: halleyoliveira62@gmail.com.br

RESUMO

Introdução: A Anemia Falciforme compõe o grupo de anemias hemolíticas, sendo de causa genética. Identificada pelo duplo alelo beta S da hemoglobina, essa anemia traz algumas consequências graves, graças ao seu mecanismo de vaso – oclusão. A depender do vaso afetado trará resultados, como: insuficiência respiratória e cardíaca, síndrome torácica aguda, priapismo, abortamento, entre outros. Cada faixa etária possui seus sinais, sintomas e consequências principais. Objetivos: Esclarecer as consequências da Anemia Falciforme em adolescentes. Metodologia: A revisão foi baseada em artigos publicados em português, inglês e espanhol, até maio de 2020, no Pubmed, Scielo, Medline e Lilacs, com os descritores: *sickle cell anemia, teenager, consequences*. Do universo consultado, 11 foram selecionados. Resultados: Dos 189 artigos elegíveis foram incluídos 11. A literatura aponta que as consequências da anemia falciforme são causadas pela ocorrência de processos vaso-oclusivos, os quais têm sua prevalência aumentada com o avanço da idade. Como resultado disso, as consequências costumam aparecer na adolescência e se tornam mais graves com o passar dos anos. As principais consequências encontradas foram: cardíacas, pulmonares, oculares e infecciosas. Conclusão: A literatura ainda encontra-se escassa com relação a esse material estudado, fazendo-se necessário um estudo mais aprofundado.

Palavras-chave: Anemia Falciforme, Adolescentes, Análise de Consequências.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell anemia is a group of hemolytic anemias, being of genetic cause. Identified by the double beta S allele of hemoglobin, this anemia has some serious consequences, thanks to its vessel - occlusion mechanism. Depending on the affected vessel, it will bring results, such as: respiratory and heart failure, acute chest syndrome, priapism, abortion, among others. Each age group has its main signs, symptoms and consequences. Objectives: To clarify the consequences of Sickle Cell Anemia in adolescents. Methodology: Literature review was based on articles published in Portuguese, English and Spanish until May 2020, in Pubmed, SciELO, Medline and Lilacs with descriptors: *sickle cell anemia, teenager, consequences*. From the universe consulted, 11 articles were selected. Results: Of the 189 eligible articles, 11 were included. The literature suggests that the consequences of sickle cell disease are caused by the occurrence of vaso-occlusive processes, which have their prevalence increased with aging. As a result of this, the consequences usually appear in adolescence and become more severe over the years. The main consequences founded were: cardiac, pulmonary, ocular and infectious. Conclusion: The literature is still scarce in relation to this material studied, making a more in-depth study necessary.

Keywords: Sickle Cell Anemia, Adolescents, Consequence Analysis.

1 INTRODUÇÃO

A anemia, de maneira geral, é tipificada pela diminuição das hemácias ou hemoglobina na corrente sanguínea, sendo proveniente de diversas causas, como deficiência de ferro, vitamina B12, alterações genéticas, entre outros. Cada determinante deste é responsável por um subtipo e neste artigo iremos abordar a anemia falciforme¹.

A anemia falciforme (AF) é uma doença genética transmitida por gerações, caracterizada pela presença de hemácias “em foice”, nome dado pelo seu formato diferenciado, que não permite o adequado funcionamento destas. Esse é resultado de algumas anormalidades na quantidade de

hemoglobina S, A e fetal produzida pelo indivíduo¹.

A hemoglobina é formada pela globina e um dos seus tipos é a beta-globina, os humanos possuem 2 alelos desse gene. Na patologia da AF, tudo inicia-se com uma mutação GAG → GTG, que cria o gene beta S, sendo necessário que apenas 1 desses alelos seja S para que haja doença falciforme. A depender da codificação do segundo alelo define-se o tipo de variante falcêmica, para ser definido como Anemia Falciforme é necessário uma homozigose beta S².

Essa alteração é responsável pelo afoiçamento da hemácia, que consiste em uma alteração na estrutura da membrana, deixando-a com um formato diferenciado e pouco maleável. Essa falcização permanente leva à hemólise intravascular, liberando hemoglobina na corrente sanguínea, causada pela vida média reduzida das hemácias (são mecanicamente frágeis) e vaso-oclusão, mecanismo que consiste em agregação das hemácias nos vasos sanguíneos, com consequente isquemia e necrose^{2,3}.

Todos esses mecanismos, refletem no quadro clínico e nas consequências da AF. A depender do vaso e órgão afetado algumas doenças, sinais e sintomas são gerados.

Como quadro clínico encontramos a anemia hemolítica, com seus sinais de palidez, icterícia, úlceras em pele, crises dolorosas isquêmicas, crise do sequestro esplênico, descrito pela hiperplasia de medula óssea, compensatória para anemia existente, e esplenomegalia².

E como complicações temos algumas doenças em órgãos. Pode-se encontrar comprometimento cardíaco, as quais estão presentes cardiomegalia, aumento do padrão vascular e insuficiência cardíaca; consequências pulmonares, tais como síndrome torácica aguda, caracterizada por tosse, dor, febre e infiltrado pulmonar, hipertensão pulmonar; envolvimento renal, por ser um órgão com muito potencial para ativação de falcização, como priapismo agudo e/ou recorrente, proteinúria, hematúria; complicações oftalmológicas bem como retinopatia, infartos orbitários, glaucoma agudo e até cegueira; além de osteoarticulares, sendo a mais comum necrose asséptica da cabeça do fêmur. Por fim, são encontradas ainda, manifestações durante a gravidez, sendo estas: aborto espontâneo, retardo do crescimento intrauterino, infecções^{2,3}.

Nesse contexto, cada faixa etária terá complicações características. No presente artigo, contudo, abordaremos apenas as consequências mais prevalentes na faixa etária adolescente.

2 MÉTODOS

A revisão foi regida minuciosamente de acordo com as seguintes etapas: formulação da questão norteadora; seleção dos estudos tendo como base o ano de publicação e título; seleção ainda por seus resumos e seleção pelo texto na íntegra; e posteriormente extração dos dados dos estudos elegidos e interpretação dos resultados.

3 RESULTADOS

Foi elaborada a partir de uma busca nas bases de dados Publicações médicas (Pubmed - <http://www.pubmed.gov>), Scientific Electronic Library Online (Scielo - <http://www.scielo.br>), Lilacs e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline - www.pesquisa.bvsalud.org) até 30 de maio de 2020.

A partir dos descritores selecionados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH): *Sickle cell anemia; Teenager; Consequences* e seus correlatos em português e espanhol. Dessa forma, sendo identificados um total de 189 artigos correspondentes a pesquisa.

Fazendo uma busca mais específica, foram elegíveis os artigos apenas em humanos, a partir do ano de 2015 até 2020, restando 53 artigos. Destes, foram excluídos aqueles que não acrescentavam nos objetivos da pesquisa, revisões de literatura, teses, TCC, capítulos de livros e artigos repetidos, dessa forma selecionamos 11 artigos.

Analisando o impacto bibliográfico dos artigos, de acordo com o Qualis CAPES, observou-se que 36,3% foram classificadas como A e os seus subtipos em A1, A2 e A4, e 54,5% para B e seus subtipos em B1, B2, sendo encontrado somente 1 artigo diferente desses Qualis, sendo este classificado como índice H. Segue abaixo uma tabela com os autores, ano, periódico, base de dados e Qualis de cada um dos artigos selecionados.

Tabela 1. Artigos Selecionados para o estudo

| AUTOR/ ANO DE PUBLICAÇÃO | PERIÓDICO | QUALIS |
|--|---|-------------------|
| MARTIN, G. C. <i>et al.</i> (2017) | JAMA Ophthalmology | A2 |
| MAURIELLO, A. <i>et al.</i> (2017) | Pathology | H |
| DEMBÉLÉ, A. K. <i>et al.</i> (2017) | La Revue de médecine interne | B1 |
| ELLISON, A. M. <i>et al.</i> (2015) | Acad Emerg Med | A1 |
| ADZIKA, V. A. <i>et al.</i> (2017) | Journal of Health, Population and Nutrition | B2 |
| ADJAGBA, P. M. <i>et al.</i> (2016) | Cardiology in the Young | B2 - MEDICINA III |
| NANSSEU, J. R. N. <i>et al.</i> (2015) | BMC pediatrics. | A2 |
| FELD, J. J. <i>et al.</i> (2015) | Alimentary pharmacology & therapeutics. | A1 |
| ATOUI, M. <i>et al.</i> (2015) | Jornal de Pediatria | B1 |
| TIDAKE, A. <i>et al.</i> (2015) | Cardiology in the Young | B2 - MEDICINA III |
| RIBERA, M. C. V. <i>et al.</i> (2015) | Cardiology in the Young | B2 - MEDICINA III |

Fonte: elaboração própria, 2020

A título de complementação, foram realizadas também consultas as publicações do Ministério da Saúde, do livro Robbins & Cotran PATOLOGIA, do Tratado de Hematologia e do Jornal de Pediatria acerca da anemia falciforme.

4 OBJETIVOS

Elucidar as consequências da anemia falciforme em adolescentes.

5 RESULTADOS

Neste estudo foram avaliados 189 artigos, e delimitados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão já mencionados. Totalizando 11 artigos eleitos, que respondem à questão norteadora, entre os anos de 2015 a 2020. Sendo 11 artigos na Biblioteca Virtual de Saúde (Bireme) e Publicações Médicas (PubMed) e nenhum artigo encontrado na Scientific Electronic Library Online (Scielo.br).

Após a análise dos dados, foram feitas leituras minuciosas dos artigos selecionados e assim pudemos observar um predomínio de estudos com bases em exames laboratoriais e de imagem.

6 DISCUSSÃO

6.1 MECANISMO RESPONSÁVEL PELAS CONSEQUÊNCIAS NA ANEMIA FALCIFORME

O eritrócito é formado por algumas proteínas, as quais irão compor o citoesqueleto e hemoglobina, com funções estruturais e funcionais, respectivamente. Estruturalmente, a hemácia possui um citoesqueleto formado por algumas proteínas como a espectrina, sendo esta a principal, e a actina que irão formar uma rede fibrilar. Essa rede é reforçada pela proteína 4.1 e anquirina, esta responsável pela intermediação entre a espectrina e proteína de banda 3. Assim, por esse citoesqueleto formado há a sustentação da membrana eritrocitária, gerando o formato bicôncavo e maleável da hemácia³.

O eritrócito é formado também por hemoglobina, num processo de hemoglobinação, que acontece na eritropoiese. Esta, é uma proteína responsável pela parte funcional da hemácia, pois somente por meio dela há o transporte de oxigênio. A hemoglobina, é composta por 4 cadeias de globina, denominadas: alfa, beta, gama e delta e grupos heme combinados a ela².

Na AF, as alterações genéticas, citadas anteriormente, interferem nesses dois processos, estrutural e funcional, determinando a mudança da conformação da hemácia, por meio da polimerização, gerando “crise de falcização”, e tempo de meia vida reduzido, respectivamente. Assim, desencadeia o processo vaso-oclusivo, sendo o principal mecanismo responsável pela anemia hemolítica².

Ambos processos fazem com que o endotélio vascular seja ativado causando um estado pró-inflamatório, no qual será dirigente pela maior agregação de células da linhagem vermelha e da linhagem branca, acentuando ainda mais o processo vaso-oclusivo, consistindo em um ciclo³.

Esse mecanismo é responsável por alguns sinais e sintomas. O vaso acometido pelo processo irá determinar a consequência que o paciente terá, dessa forma, o órgão também fica comprometido.

6.2 CONSEQUÊNCIAS MAIS COMUNS NOS ADOLESCENTES

A primeira causa de hospitalização e morbidade, em pacientes com anemia falciforme, são as infecções, as quais estão associadas ao déficit da função esplênica. Nesse órgão, primeiramente, pode haver tanto obstrução por células falcizadas como, posteriormente, a ocorrência de microinfartos que determinarão fibrose e atrofia. Sendo assim, é comum, na faixa etária dos 6 anos, ocorrer autoesplenomegalia acompanhada de fibrose, responsável pela suscetibilidade do organismo às infecções, como pneumonia, osteomielite, septicemia e infecção urinária. Portanto, todo paciente com AF que apresente febre deve ser encaminhado com urgência para um hospital^{2,4}.

A segunda causa de hospitalização é a Síndrome Torácica aguda, é a principal causa de morte especialmente nos menores de 20 anos, sendo caracterizada por um infiltrado na radiografia de tórax associado a sintomas respiratórios, podendo haver febre⁵.

Analisando a literatura em questão, como esperado, foram elucidados ainda achados na medula óssea. A eritropoiese ineficaz, justificada pela apoptose, mecanismo mais importante pelo qual os eritroblastos ineficazes são eliminados dentro dos espaços intramedulares, é uma das consequências mais importantes nos jovens. Sempre que o aumento da apoptose não é compensado pelo aumento da eritropoiese, ocorre anemia clinicamente relevante⁶.

Ademais, foram analisadas as linhagens de macrófagos e monócitos, sendo detectadas linhagens mais prevalentes de macrófagos M2, estimuladas por hemoglobina. Esses macrófagos desempenham papéis importantes e estão inclusos na reparação tecidual por meio da produção de fibrose e colágeno. Consequentemente, estão associados a um maior risco de fibrose da medula óssea⁶.

Um outro órgão que também sofre com a Anemia Falciforme é o fígado, já que está envolvido na dinâmica do sangue. Os índices de ferro (ferritina, transferrina e ferro) e os parâmetros hepáticos (ALP, bilirrubina direta e albumina) foram associados ao aumento da mortalidade. A carga de bilirrubina aumentada, resultante da hemólise, pode atuar como um "teste de estresse" para o fígado, ajudando assim a identificar o comprometimento subclínico da função hepática. As complicações hepáticas conhecidas incluem vaso-oclusão intra-hepática aguda, sequestro hepático e colestase intra-hepática crônica ou aguda⁷.

Pudemos observar ainda, um certo padrão de repetição com relação ao comprometimento cardíaco nesses pacientes. Foram analisados principalmente alguns exames ecocardiográficos, podendo dessa maneira determinar aumento da massa ventricular, principalmente esquerda, e conseqüentemente hipertrofia ventricular, mecanismo compensatório na tentativa de reduzir o estresse na parede do miocárdio. Esse achado também foi correlacionado com o aumento da rigidez, que provavelmente é o responsável pelos tempos de desaceleração e relaxamento isovolumétrico prolongados^{8,9,10}.

Algumas outras alterações cardíacas no átrio esquerdo, no ventrículo direito e no septo também foram encontradas com base no grupo controle^{8,9,10}.

Além disso, foi relatada a presença de pressão arterial pulmonar elevada. Esse achado estava significativamente relacionado a maior risco de hemólise, hipóxia, síndrome torácica aguda e necessidade de transfusões. Ademais, é provável que a hemólise e a trombose obliterativa sejam responsáveis pelo desenvolvimento de hipertensão pulmonar^{9,10}.

Uma outra região que também sofre com a anemia falciforme é a ocular. Achados de acometimento macular em jovens, muitas vezes assintomáticos, foram descritos na literatura, possivelmente relacionados ao processo vaso-oclusivo gerado pelos drepanócitos, os quais podem levar desde uma baixa perfusão capilar, transitória ou permanente, até uma isquemia retiniana. Outrossim, o comprometimento da função visual pode ser resultado de infartos cerebrais silenciosos¹¹.

Ainda tratando-se da região ocular, outro achado comum é a retinopatia, em um estudo apresentado, foram encontrados esses achados em mais de 30% dos adolescentes, essa patologia foi associada a níveis elevados de hemoglobina ou hematócrito, bem como à sua natureza proliferativa e leucocitose, os neutrófilos poderiam ajudar a destruir as células endoteliais da retina por sua atividade oxidativa e expor o subendotélio vascular à adesão de plaquetas¹².

Por fim, todas as conseqüências físicas, como as citadas anteriormente e também a icterícia, atraso na puberdade ou crescimento atrofiado, distinguem e separam essas crianças de seus colegas gerando baixa autoestima, má imagem corporal e problemas comportamentais, especialmente na adolescência. Tais restrições e limitações causaram muita tristeza e frustração entre os adolescentes e acabaram criando um ambiente isolado. Nesse contexto, alguns trabalhos alegam também como conseqüência da AF a existência de depressão e ansiedade nesses pacientes^{13,14}.

7 CONCLUSÃO

A faixa etária constituída por adolescentes é marcada pela presença de muitas mudanças especialmente de caráter sexual e de relações interpessoais, nos pacientes com Anemia Falciforme isso torna-se ainda mais evidente, uma vez que os pacientes sentem-se diferentes com relação as pessoas não acometidas.

A presente revisão permite concluir que as manifestações nos adolescentes são formas iniciais de consequências mais graves que são posteriormente vistas nos adultos por terem um acúmulo de obstruções em diferentes vasos e maior número de acometimentos nessas fases.

Apesar disso, muitas consequências atingem a essa idade mencionada, sejam elas físicas ou psíquicas. Porém, a literatura ainda é escassa nesse quesito, sendo as consequências predominantemente encontradas na idade adulta, porém com muitos indícios de serem iniciadas na adolescência.

Sendo assim, faz-se necessário um maior aporte de dados com relação a esses pacientes e suas dificuldades rotineiras, a fim de possibilitar um melhor acompanhamento médico e entendimento dos possíveis sinais e sintomas clínicos de consequências até mesmo para os próprios carregadores da doença, uma vez que com esse material de conhecimento poderiam identificar mais facilmente suas comorbidades e procurar um serviço de urgência em tempo hábil para desfechos favoráveis.

REFERÊNCIAS

1. BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. Anemia. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/dicas-em-saude/431-anemia>. Acesso em: 1 mai. 2020.
2. Zago, MA; Falcao, RP; Pasquini, R; Tratado de Hematologia. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 205-223.
3. Kumar, V. et al. Robbins & Cotran Patologia: Bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda.; 2010. p. 411-413.
4. Ellison AM, Thurm C, Alessandrini E, et al. Variation in pediatric emergency department care of sickle cell disease and fever. *Acad Emerg Med*. 2015;22(4):423-430. doi:10.1111/acem.12626
5. Nansseu JR, Alima Yanda AN, Chelo D, et al. The Acute Chest Syndrome in Cameroonian children living with sickle cell disease. *BMC Pediatr*. 2015;15:131. Published 2015 Sep 21. doi:10.1186/s12887-015-0454-0
6. Mauriello A, Giacobbi E, Saggini A, Isgrò A, Facchetti S, Anemona L. Histological features of bone marrow in paediatric patients during the asymptomatic phase of early-stage Black African sickle cell anaemia. *Pathology*. 2017;49(3):297-303. doi:10.1016/j.pathol.2016.11.010
7. Feld JJ, Kato GJ, Koh C, et al. Liver injury is associated with mortality in sickle cell disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):912-921. doi:10.1111/apt.13347
8. Ribera MC, Ribera RB, Koifman RJ, Koifman S. Echocardiography in sickle cell anaemia patients under 20 years of age: a descriptive study in the Brazilian Western Amazon. *Cardiol Young*. 2015;25(1):63-69. doi:10.1017/S104795111300156X
9. Adjagba PM, Habib G, Robitaille N, et al. Impact of sickle cell anaemia on cardiac chamber size in the paediatric population. *Cardiol Young*. 2017;27(5):918-924. doi:10.1017/S1047951116001633
10. Tidake A, Gangurde P, Taksande A, Mahajan A, Nathani P. Left ventricular function by echocardiogram in children with sickle cell anaemia in Mumbai, Western India. *Cardiol Young*. 2015;25(7):1319-1325. doi:10.1017/S1047951114002455
11. Martin GC, Dénier C, Zambrowski O, et al. Visual Function in Asymptomatic Patients With Homozygous Sickle Cell Disease and Temporal Macular Atrophy. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(10):1100-1105. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.3008
12. Dembélé AK, Toure BA, Sarro YS, et al. Prévalence et facteurs de risque de la rétinopathie drépanocytaire dans un centre de suivi drépanocytaire d'Afrique subsaharienne [Prevalence and risk factors for sickle retinopathy in a sub-Saharan comprehensive Sickle Cell Center]. *Rev Med Interne*. 2017;38(9):572- 577. doi:10.1016/j.revmed.2017.01.010
13. Adzika VA, Glozah FN, Ayim-Aboagye D, Ahorlu CS. Socio-demographic characteristics and psychosocial consequences of sickle cell disease: the case of patients in a public hospital in Ghana. *J Health Popul Nutr*. 2017;36(1):4. Published 2017 Jan 31. doi:10.1186/s41043-017-0081-5

14. Atoui M, Badr LK, Brand TD, Khoury R, Shahine R, Abboud M. The Daily Experiences of Adolescents in Lebanon With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Health Care*. 2015;29(5):424-434. doi:10.1016/j.pedhc.2015.01.012