



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)

CONSULTORIA ACADÊMICA – DISCIPLINA: BIOQUÍMICA ESTRUTURAL

Bolsista: Maria Beatriz Mendes Nunes – Graduanda do 3º período

Orientador: Prof. Dr Cícero Francisco Bezerra Felipe

ANEMIA FALCIFORME

As hemácias ou eritrócitos representam um dos componentes da porção celular do sangue. Estas células anucleadas e de formato discoide possuem aproximadamente 7 μm de diâmetro (Figura 1). Bem como, os eritrócitos possuem um excesso de membrana plasmática que lhes confere flexibilidade, característica importante que permite à célula atravessar capilares com um diâmetro muitas vezes menor que o da própria hemácia. As células vermelhas são constituídas por aproximadamente 60% de água e 40% substâncias sólidas, sendo estas últimas compostas, majoritariamente, pela hemoglobina (Hb). Esta proteína é responsável pelo transporte de oxigênio (O_2) e dióxido de carbono (CO_2) entre os tecidos e os pulmões (LORENZI, 2006).



Figura 1 – Morfologia de um eritrócito maduro. Fonte: NELSON; COX, 2014

A Hb é uma hemoproteína cujo peso molecular corresponde a 64.500 dalttons e diâmetro de 5,5 nm. Sua presença no interior das hemácias é a responsável por conferir a estas células a coloração vermelha característica. A

hemoglobina é constituída de uma porção rica em ferro (grupo heme) a qual está associada à porção protéica (globina), organizadas em uma estrutura tetramérica. Neste tetrâmero quatro grupos heme estão associados, cada um, a quatro cadeias globínicas, sendo duas cadeias α (com 141 resíduos cada uma) e duas cadeias β (com 146 resíduos cada uma). A ligação do O_2 à hemoglobina é influenciada por duas conformações distintas que a molécula pode adquirir (Figura 2): a conformação relaxada (estado R – que possui maior afinidade pelo oxigênio) e a conformação tensa (estado T – que possui menor afinidade pelo oxigênio). É importante enfatizar que a ligação do oxigênio à hemoglobina ocorre de forma cooperativa, onde a primeira molécula do gás se liga fracamente a uma das subunidades no estado T, o que leva a uma mudança na conformação da subunidade seguinte do estado T para R, facilitando assim a ligação do oxigênio às outras subunidades restantes (LORENZI, 2006 ; NELSON; COX, 2014).

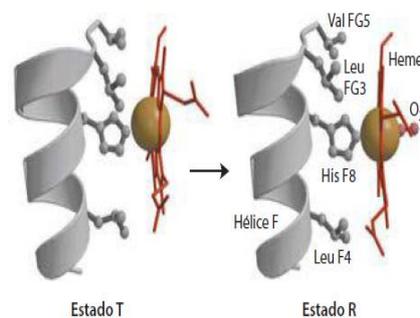


Figura 2 – Representação da mudança de conformação da hemoglobina do estado T para R, quando da sua ligação ao oxigênio.

O caráter alostérico da molécula de hemoglobina é influenciado por moduladores, como temperatura, PCO_2 , pHe 2,3-bisfosfoglicerato (2,3 – BGP – um intermediário da via glicolítica), os quais podem diminuir a afinidade da proteína pelo oxigênio permitindo que o mesmo possa ser liberado nos tecidos com mais facilidade (NELSON; COX, 2014).

Do ponto de vista hematológico, a concentração da hemoglobina apresenta valores diferentes entre homens e mulheres, podendo variar de 13,5 a 15,0 g/dL (LORENZI, 2006). Valores inferiores a 12 mg/dL são encontrados nos casos de anemia, acarretando em uma baixa distribuição de oxigênio para os tecidos (LORENZI, 2006 ; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). Em linhas gerais, as anemias podem ser classificadas de acordo com sua morfologia, (macrocítica, microcítica ou normocítica) ou etiologia (hemolítica, carencial, etc) (LORENZI, 2006). A anemia falciforme consiste em uma doença de origem genética, que ocorre com frequência em indivíduos africanos (HERRICK, 1910). Esta desordem é resultante de uma mutação no cromossomo 112 que ocasiona a substituição de do ácido glutâmico pela valina, na posição 6 da extremidade N-terminal nas cadeias β , modificando sua

estrutura molecular e originando a hemoglobina S(HbS) (NUZZO;FONSECA,2004).Este tipo de hemoglobina possui características físico-químicas distintas,resultantes da perda de cargas elétricas da proteína original (dada a substituição de um aminoácido polar, o ácido glutâmico, por outro apolar, a valina). Com isso, a estabilidade e a solubilidade da HbS diminuem, favorecendo a polimerização da molécula e consequente precipitação da mesma, o que leva à formação de hemácias em forma de “foice” ou “meia lua” (Figura 3). Estas células apresentam uma redução da flexibilidade da membrana plasmática o que leva à obstrução de vasos sanguíneos, dores intensas e ulcerações (GALIZA NETO; SILVA PITOMBEIRA, 2003).



Figura 3 – Morfologia de um eritrócito em forma de foice. Fonte: NELSON; COX, 2014.

É importante destacar que a anemia falciforme é uma doença homocigota recessiva e, portanto, suas manifestações são mais acentuadas do que aquelas observadas em indivíduos heterocigotos, que possuem apenas um dos alelos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). Acredita-se que esta hemoglobinopatia tenha surgido como um mecanismo de seleção natural em regiões da África, no qual o gene da hemoglobina modificada, curiosamente, fornecia proteção contra a malária para os portadores do traço falciforme, garantindo a sobrevivência das gerações futuras (CAVALCANTI, 2011).

Dados epidemiológicos mostram que existem mais de dois milhões de indivíduos portadores de anemia falciforme no Brasil, dentre os quais oito mil são afetados com a forma homocigótica da doença, com maior prevalência nas regiões Norte e Nordeste (FERRAZ,2012; DI NUZZO, FONSECA, 2004). As manifestações dessa patologia variam de acordo com a idade do indivíduo portador. Dentre os sinais mais frequentes têm-se a febre, tosse, taquipneia, dispnéia (BRUNETTA, 2010), anemia, úlceras de perna, infecções, inflamações, crises vaso-oclusivas, crises dolorosas, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, acidente vascular cerebral, crise aplástica, alterações hepáticas secundárias ao processo de falcilização, complicações pulmonares, hipertensão pulmonar, complicações cardíacas e priapismo (BRASIL, 2002).

Como consequência dessas modificações, os indivíduos acometidos por essa doença sofrem crises provocadas por exercícios físicos com um grau de intensidade, além disso, tornam-se fracas, apresentando vertigens e cansaços, com a presença de ruídos cardíacos e aumento em sua pulsação. Do ponto de vista clínico-laboratorial, o conteúdo de hemoglobina do seu sangue é apenas a metade do valor normal, uma vez que as células falciformes se rompem facilmente devido a sua fragilidade causando então uma anemia. (NELSON; COX, 2014)

Diante disso, essa patologia pode ser diagnosticada por exames laboratoriais, onde é possível visualizar as hemácias alteradas, além do elevado número de leucócitos. Bem como testes de solubilidade, uma vez que a Hb falciforme é insolúvel e é vista de forma opaca, característica que essa confere ao papel de filtro utilizado no exame. Outra forma de diagnóstico se dá pela eletroforese alcalina em meio acetato de celulose que permite diferenciar os tipos de hemoglobinas S e C, seguido de uma eletroforese ácida em agarose ou ágar batata para confirmar o resultado, uma vez que a HbS se mostra na mesma posição do gel eletroforético. (DE ALMEIDA; BERETTA, 2017)

Quanto ao tratamento, ainda não se consta na literatura mecanismos que sejam capazes de curar essa mutação sendo assim, se baseia em medidas profiláticas baseadas no quadro do paciente (de acordo com seus sintomas) (SOUZA et al, 2016, p. 161-178). Vale salientar que existem estudos que apontam o uso da hidroxureia como forma de “amenizar” os sintomas dessa doença. Esta molécula induz a fabricação da hemoglobina fetal (Hb F) pela medula óssea, essa por sua vez, não apresenta em sua estrutura a cadeia medula óssea a fabricar a hemoglobina fetal (Hb F), que não tem cadeias β (local da mutação), mas sim a cadeia γ , ou seja, diminuindo a concentração da hemoglobina S no meio. Logo, não há a presença de glóbulos em formas de foices obstruindo os capilares. (CAMPBELL; FARRELL, 2008)

REFERÊNCIAS

- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Anemia Falciforme Para A População**.2007. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/cidadao/orientacao/manual_da_anemia_falciforme_para_a_populacao.pdf>. Acesso em: 30/03/2018.
- CAMPBELL, M. K.; FARRELL, S. O. **Bioquímica**. São Paulo: CengageLearning, 2016.

DE ALMEIDA, Renata Araujo; BERETTA, Ana Laura Remédio Zeni. Anemia Falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. **Volume 49/Volume 49 Número 2/Number 2**, v. 49, n. 2, p. 131-4, 2017.

DE FIGUEIREDO, Anne Kelly Bezerra; DOS SANTOS, Francisco Antônio Vieira; DE SOUSA, Natália Daiana Lopes. **Anemia falciforme: abordagem diagnóstica laboratorial**. 2014.

DE GALIZA NETO, Gentil Claudino; DA SILVA PITOMBEIRA, Maria. **Aspectos moleculares da anemia falciforme**. 2003.

DI NUZZO, Dayana VP; FONSECA, Silvana F. **Anemia falciforme e infecções**. 2004.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

SOUZA, Janaina Martins et al. Fisiopatologia da anemia falciforme. **Revista transformar**, v. 8, n. 8, p. 162-178, 2016.