

## O VEGF na doença falciforme: Revisão de Literatura

### *VEGF and sickle cell disease: a review*

Cristina Pinho Passos<sup>1</sup>, Paula Dioné Casais e Silva Machado<sup>2</sup>, Maria Betânia Pereira Toralles<sup>3</sup>, Maria Christina Bahiana Olympio da Silva<sup>4</sup>, Márcio Cajazeira Aguiar<sup>5</sup>, Roberto José Meyer Nascimento<sup>6</sup>, Maria Isabela Guimarães Campos<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, ICS – UFBA; <sup>2</sup>Acadêmica e Bolsista Pibic, Faculdade de Medicina da Bahia, FAMEB – UFBA; <sup>3</sup>Professor Adjunto, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, FAMEB – UFBA; <sup>4</sup>Bióloga, Pesquisadora da Universidade Federal da Bahia – UFBA; <sup>5</sup>Professor Adjunto, Departamento de Biomorfologia, Instituto de Ciências da Saúde, ICS – UFBA; <sup>6</sup>Professor Titular, Departamento de Biointeração, Instituto de Ciências da Saúde, ICS – UFBA

#### Resumo

A doença falciforme é um transtorno hematológico de base genética, no qual uma forma normal de hemoglobina promove deformação das hemácias, desencadeando a oclusão dos vasos sanguíneos. As pessoas afetadas pela doença apresentam distúrbios de caráter sistêmico, que resultam em menor expectativa de vida. A incidência e a severidade dos episódios vaso-oclusivos variam significativamente entre os indivíduos afetados e até mesmo ao longo da vida de um paciente específico. A patogênese da vaso-oclusão evoluiu em conceituação, sendo atualmente considerada um fenômeno de dinâmica predominantemente molecular. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) desempenha um importante papel em doenças nas quais a angiogênese é um elemento fisiopatológico fundamental. Conhecendo o papel exato da expressão do VEGF e sua interação com os diversos eventos envolvidos na fisiopatologia da doença falciforme, serão possíveis novas abordagens para essa patologia. Neste artigo, são revisados aspectos ligados ao fenômeno vaso-oclusivo na doença falciforme, bem como sua relação com a molécula do VEGF.

**Palavras-chave:** Anemia Falciforme – Crise Vaso-Oclusiva – VEGF – Polimorfismo Genético.

#### Abstract

*The sickle cell's disease is a genetic hematologic disorder caused by changes in the hemoglobin structure that leads to deformed red cells and vaso-occlusion crisis. Patients present a variety of systemic disorders compromising their life expectancy. The frequency and severity of both vaso-occlusive events and chronic organ damages, vary widely between affected individuals, and even when a single patient is considered. Vaso-occlusion pathogenesis has evolved in its concept and has now been considered mainly a molecular phenomenon. VEGF gene polymorphisms have been associated with increased susceptibility to many diseases in which angiogenesis plays an essential role. By knowing the exact contribution of the excessive expression of VEGF in sickle cell's disease, it will be possible to discover new approaches for this pathology. In this paper, it's reviewed aspects correlated to the vaso-occlusive phenomenon in the sickle cell's disease and their relationship with VEGF as well as its polymorphisms.*

**Keywords:** Sickle Cell's Disease – Polymorphisms – VEGF.

#### INTRODUÇÃO

O termo doença falciforme (DF) engloba desordens sanguíneas de ordem genética, nas quais alterações morfológicas nos eritrócitos são causadas pela presença de uma hemoglobina (Hb) mutante, a HbS. As formas mais frequentes da DF são a anemia falciforme (AF) e a doença SC. A primeira é a condição mais severa da doença e está presente quando o indivíduo herda o gene para HbS de ambos os progenitores (genótipo SS). A doença SC caracteriza-se pela heterozigose dos genes para a HbS e HbC (genótipo SC), resultando em sintomas de menor intensidade. Na condição de traço falcêmico, ocorre a heterozigose dos genes para hemoglobina normal (HbA) e mutante (genótipo AS). Nesses indivíduos, não ocorrem sinais e sintomas clínicos da

doença em condições fisiológicas, pois a presença de mais de 60% de HbA assegura um transporte de oxigênio satisfatório<sup>1, 2, 3</sup>.

A doença falciforme afeta milhões de pessoas em todo o mundo, com distribuição predominante em países da África, América do Sul, América Central, Arábia Saudita, Índia, Turquia, Grécia e Itália. Na África, a cada ano, cerca de 300.000 crianças nascidas são afetadas por hemoglobinopatias, sendo mais de 200.000 portadoras de doença falciforme<sup>4</sup>. No Brasil, estima-se que 5% a 6% da população sejam portadores do gene da hemoglobina S e que de 2 a 10 milhões de pessoas possuam o traço falcêmico, com 700 a 1000 novos casos de doença falciforme por ano<sup>5</sup>. A Bahia apresenta a maior taxa de incidência do país, com 1724 novos casos de doença falciforme diagnosticados entre os anos de 2001 e 2008 (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, 2008).

Evidências epidemiológicas sugerem que a presença da HbS favorece a seleção positiva para malária. A conformação alterada do eritrócito propiciaria maior

Recebido em 29 de janeiro de 2010; revisado em 31 de maio de 2010.

Correspondência / Correspondence: Universidade Federal da Bahia. Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. 40.110-100 Salvador Bahia Brasil.

resistência à infecção pelo *Plasmodium falciparum*, resultando em maior sobrevivência dos indivíduos nas regiões onde a malária é endêmica, principalmente na África<sup>6</sup>. A população afrodescendente brasileira se origina de diversas regiões desse continente, como Guiné Bissau, Congo e Angola, fator que interfere no perfil genotípico da população<sup>7</sup>.

O gene para a HbS resulta em substituição da valina pelo ácido glutâmico, normalmente presente na 6ª posição da terminação amina da sua cadeia  $\alpha$ <sup>8</sup>. Essa hemoglobina tende a se polimerizar diante de situações adversas, particularmente em hipóxia, tornando-se menos flexível e adquirindo a forma de foice, o que explica a sua denominação<sup>8, 9, 10, 11</sup>.

A hemácia falciforme apresenta uma capacidade reduzida de passagem pelos vasos, resultando em bloqueio do fluxo sanguíneo, fenômeno denominado de vaso-oclusão. A obstrução ou perfusão limitada leva à injúria tecidual, podendo evoluir para necrose<sup>8</sup>. Outras alterações, como aumento da adesividade dos eritrócitos aos vasos sanguíneos, ativação endotelial e a secreção de diversos fatores inflamatórios e citocinas parecem influenciar o fenômeno vaso-oclusivo. Logo, esse é um processo complexo e que irá se desenvolver de diferentes maneiras a depender do tecido acometido<sup>10</sup>.

A vaso-oclusão e a hemólise crônica são as principais responsáveis por danos aos órgãos dos pacientes falcêmicos<sup>12</sup>. Esses eventos trazem como consequências clínicas a fadiga, fôlego curto e outras alterações das funções pulmonares, icterícia, dor, úlceras em membros inferiores, dano hepático e renal, priapismo, acidente vascular cerebral e alterações ósseas como osteonecrose e osteomielite, dentre outras. As lesões em órgãos vitais resultam em disfunções que culminam com morte prematura, tipicamente na quinta década de vida<sup>1, 4, 8, 13, 14</sup>.

Atualmente, o principal desafio na doença falciforme é compreender a base biológica das variações interindividuais quanto às suas apresentações clínicas<sup>15</sup>. Na fisiopatologia da doença, estão envolvidas células como eritrócitos, leucócitos, plaquetas e endotélio, que interagem dinamicamente com diversas moléculas, como fatores de adesão endotelial e citocinas inflamatórias. Nesse contexto, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) assume um papel relevante por ser uma molécula ligada à regulação da permeabilidade e adesividade vascular<sup>16</sup>.

O objetivo desta revisão de literatura é compreender o papel do VEGF no fenômeno vaso-oclusivo e suscitar a possibilidade da influência de polimorfismos genéticos nessa molécula sobre a diversidade clínica da doença falciforme.

## REVISÃO DE LITERATURA

O fenômeno vaso-oclusivo na doença falciforme

A vaso-oclusão é um fenômeno isquêmico, imprevisível, que ocorre quando as hemácias

falcemizadas obstruem a passagem do sangue pelos vasos, podendo ser precipitado por desidratação, infecções, baixos níveis de oxigênio decorrentes de grandes altitudes<sup>4</sup>, exposição ao frio<sup>4, 17</sup>, traumas e exercícios físicos extenuantes<sup>18</sup>.

A diversidade do fenótipo clínico da doença falciforme parece estar associada a variações no fenômeno vaso-oclusivo. Portanto, torna-se imperioso o conhecimento detalhado desse processo. Diante das evidências atuais de que o fenômeno vaso-oclusivo decorre, ao menos em parte, das interações entre eritrócitos, leucócitos e endotélio, cabe conhecer, de maneira sucinta, a contribuição de fatores envolvidos nesse processo: o perfil molecular do endotélio, a ativação leucocitária, a viscosidade sanguínea, o grau de polimerização da HbS e a maior predisposição à coagulação, principalmente relacionada à função plaquetária.<sup>20, 21</sup>

Não ocorrendo retardo no tempo de trânsito das hemácias no interior dos vasos, há uma menor probabilidade de polimerização da hemoglobina anormal. O aumento da viscosidade sanguínea, por retardar a passagem das células pela microvasculatura, tem um papel importante no desencadeamento da crise vaso-oclusiva. Uma maior viscosidade é decorrente do aumento de proteínas plasmáticas ou constituintes celulares<sup>19</sup>, resultante, principalmente, de processos inflamatórios decorrentes de infecções<sup>20</sup>.

A ocorrência de processos inflamatórios, além de aumentar a viscosidade sanguínea, favorece a interação entre eritrócito e endotélio. O endotélio ativado libera citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), propiciando o recrutamento e a ativação leucocitária<sup>21</sup>. Os leucócitos contribuem para a patogenia da doença falciforme através da adesão ao endotélio e às demais células sanguíneas, contribuindo para a obstrução do lúmen vascular<sup>20</sup>. Atualmente, estudos enquadram a adesão leucocitária ao endotélio como pré-requisito para a ocorrência de vaso-oclusão<sup>21</sup>. Níveis elevados de leucócitos estão associados ainda a manifestações clínicas graves da doença falciforme, como infartos e síndrome torácica aguda, bem como maior mortalidade<sup>22</sup>.

As plaquetas parecem exibir um fenótipo ativo na doença falciforme, liberando alguns de seus produtos e aumentando sua predisposição à agregação<sup>23</sup>. As plaquetas ativadas, bem como eritrócitos lesados, expõem, na membrana plasmática, moléculas de fosfatidilserina, promovendo atividade pró-coagulante<sup>24</sup>. Foi observado o consumo aumentado de plaquetas durante as crises de vaso-oclusão, além da associação entre hipóxia noturna em crianças e ativação plaquetária. No entanto, a terapia antiplaquetária trouxe um benefício clínico modesto, ou mesmo insignificante, nos estudos publicados<sup>25, 26</sup>. Dessa forma, a contribuição das plaquetas no desenvolvimento do fenômeno vaso-oclusivo ainda não está esclarecida<sup>21</sup>.

A hemoglobina fetal (HbF) é um transportador de oxigênio que apresenta maior afixidez por esse elemento do que a hemoglobina do adulto. Ao nascimento, a HbF compõe 80% a 90% da hemoglobina total de um indivíduo, e sua porcentagem começa a decrescer na infância, alcançando cerca de 1% na vida adulta. A manutenção de alta concentração de HbF além da infância apresenta benefício clínico comprovado para a doença falciforme, pois sua presença ajuda a reduzir a concentração de HbS nos eritrócitos, além de apresentar um efeito direto sobre a estabilidade do polímero de hemoglobina S<sup>27</sup>. Crianças com anemia falciforme (SS) apresentam um atraso na substituição da HbF pelas hemoglobinas do adulto. A transição na proporção entre as hemoglobinas deriva da mudança na expressão dos genes dos elementos que compõem a molécula de hemoglobina (as globinas). Estudos sugerem que o atraso na substituição de HbF por HbA está relacionado especificamente à expressão da  $\alpha$ -globina. Para fins terapêuticos, vêm sendo pesquisados agentes farmacológicos que influenciem a transcrição dos genes da  $\alpha$ -globina e, conseqüentemente, a expressão da HbF<sup>28</sup>.

Recentemente, foram descritos dois subfenótipos de doença falciforme, de acordo com suas complicações clínicas e etiopatogenia: (1) o subfenótipo em que predomina a vaso-oclusão e (2) o subfenótipo no qual se destaca a hemólise. O primeiro estaria associado às manifestações exclusivas da doença falciforme, como crises algicas e síndrome torácica aguda, envolvendo alta contagem leucocitária e baixos níveis de HbF. O segundo fenótipo compartilharia suas manifestações com outras anemias hemolíticas, como hipertensão pulmonar, hipertensão sistólica, priapismo, ulceração de membros inferiores, morte súbita e asma<sup>29</sup>.

O modelo tradicional de vaso-oclusão considerava que eritrócitos enrijecidos obstruíam mecanicamente o lúmen dos vasos sanguíneos, por não serem capazes de se adaptar para a passagem. Esse conceito não era capaz de explicar a preferência do fenômeno vaso-oclusivo pelas vênulas pós-capilares, além de ser um modelo insuficiente diante da grande variação clínica dessa afecção<sup>20</sup>. Nas últimas décadas, a vaso-oclusão vem sendo considerada um fenômeno complexo que envolve interações celulares heterogêneas e interdependentes<sup>21</sup>. Essas interações são mediadas por moléculas de adesão, confirmando que a dinâmica molecular da vaso-oclusão ultrapassa a questão mecânica<sup>19</sup>.

Em situações de hipóxia aguda, a vasoconstrição atua como um mecanismo de melhor distribuição entre fluxo sanguíneo e ventilação. Adicionalmente, para uma melhor adaptação, são liberados fatores de crescimento para células endoteliais e fibroblastos, na tentativa de remodelar os vasos e promover angiogênese. Um dos principais fatores de crescimento liberados em situações de hipóxia é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), um potente mitógeno para células endoteliais<sup>30</sup>.

O papel do VEGF na vaso-oclusão

O VEGF é uma glicoproteína homodimérica que compartilha quase 20% de homologia de aminoácidos com o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). O VEGF existe em cinco isoformas: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D e o fator de crescimento placentário (PGF). Sua biodisponibilidade depende da sua isoforma, do local de secreção e da ligação à heparina. O balanço entre o VEGF livre e ligado tem importantes implicações locais e sistêmicas<sup>31</sup>.

O VEGF é um mitógeno liberado por células endoteliais, fibroblastos, plaquetas, neutrófilos e macrófagos, com expressão acentuada em situações de hipóxia<sup>16,30,31,32</sup>. Suas funções incluem a quimiotaxia para leucócitos e indução da permeabilidade vascular, promovendo a desorganização das zônulas de oclusão e retração das células endoteliais<sup>31</sup>. Essa molécula contribui para o aumento da adesividade vascular através da indução da expressão de moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e a molécula de adesão celular-vascular-1 (VCAM-1)<sup>16</sup>.

A literatura traz estudos que tentam correlacionar os níveis séricos de VEGF com manifestações clínicas, perfil genotípico e o status das células endoteliais em cultura e (ou) tecidos. Ao comparar níveis plasmáticos de VEGF entre pacientes com doença falciforme (SS e SC) e indivíduos-controle (AA), Blann e colaboradores (2008)<sup>33</sup> esperavam observar um aumento dos níveis séricos de VEGF em fenótipos mais graves, mas isso não foi observado. Sugeriu-se que esse seria um dos fatores implicados na maior severidade clínica do genótipo SS, supostamente através de um déficit na proteção endotelial e angiogênese. Já Gurkan e colaboradores (2005)<sup>16</sup> não observaram diferença significativa entre as concentrações séricas de VEGF, ao compararem indivíduos normais e pacientes falcêmicos que não apresentavam crises vaso-oclusivas. Entretanto, houve uma correlação positiva entre os níveis séricos de VEGF e a presença de crise algica.

Van Beem e colaboradores (2009)<sup>34</sup> estudaram o papel da angiogênese e dos fatores de crescimento endoteliais na doença falciforme, investigando a correlação entre a quantidade de células endoteliais circulantes e níveis séricos de eritropoietina e VEGF. A ausência de correlação sugere que outros fatores de crescimento podem estar envolvidos na mobilização dessas células em portadores da doença falciforme.

Estudos em tecido placentário de gestantes portadoras de doença falciforme contribuíram para o conhecimento sobre as adaptações fisiológicas a situações de hipóxia. Além de constatar variações morfológicas, como excesso de depósitos de fibrina e ausência de uma resposta inflamatória tradicional à hipóxia, Trampont e colaboradores (2004)<sup>35</sup> observaram níveis elevados de VEGF nos tecidos placentários estudados. O VEGF, nesse caso, aumentaria não apenas o aporte de oxigênio, como também a permeabilidade e

o tônus vascular. Dessa forma, o estudo do VEGF e sua contribuição para a sobrevivência das células endoteliais é um importante alvo em portadores de doença falciforme, principalmente durante a gestação.

Outra atividade de destaque do VEGF é induzir a hiperplasia da camada íntima dos vasos, podendo, assim, contribuir nas complicações da doença falciforme. Nesses sítios hiperplásicos, desenvolve-se, particularmente, a trombose, cuja contribuição vem sendo estudada nas complicações da doença falciforme, como, por exemplo, no acidente vascular cerebral (AVC). O próprio fenômeno trombótico pode se constituir numa fonte importante de VEGF na doença falciforme, a partir de evidências recentes de que ele é liberado pelas plaquetas durante a coagulação<sup>18, 31, 33</sup>. Entretanto, o papel exato dessa molécula nesse fenômeno ainda exige maior investigação.

O VEGF é também um inibidor da apoptose endotelial, elevando a sobrevivência dessas células. Em estudos com pacientes falcêmicos, apenas 30% das células endoteliais circulantes encontram-se em apoptose, enquanto que a respectiva porcentagem em voluntários saudáveis é de 60%. Dessa forma, parece que o endotélio, na doença falciforme, está protegido contra a apoptose devido à presença de agentes anti-apoptóticos, como o VEGF e a endotelina-1<sup>18</sup>. A apoptose exerce um papel regulatório no crescimento dos tecidos em geral e, assim, alterações nessa regulação podem interferir na angiogênese e contribuir para a remodelação vascular inadequada, o que pode acarretar complicações como a retinopatia<sup>18, 36</sup>.

#### Polimorfismos do gene do VEGF

Acredita-se que determinantes genéticos, em conjunto com exposições ambientais, influenciam o risco de desenvolver manifestações associadas à doença falciforme. O espectro variável da doença parece ser decorrente de múltiplos eventos de susceptibilidade genética, que vão além da simples ocorrência da substituição de um aminoácido na cadeia beta da hemoglobina<sup>29</sup>. Um grande desafio na doença falciforme tem sido identificar os indivíduos que desenvolverão fenótipos com maior severidade clínica antes da ocorrência de dano orgânico irreversível, para dar início a tratamentos proativos. Portanto, torna-se fundamental o estudo de variáveis biológicas capazes de afetar a severidade clínica da doença<sup>20</sup>.

Estudos da variante SC da doença falciforme indicam que a mutação para a HbC foi um evento genético importante, que determinou um curso clínico relativamente mais brando da doença. A doença SC apresenta menos episódios vaso-oclusivos, hemólise menos intensa e expectativa de vida mais próxima à da população geral. No entanto, algumas manifestações, como retinopatia e osteonecrose, parecem ser mais frequentes na doença SC do que na anemia falciforme (SS)<sup>13</sup>.

Polimorfismos genéticos são pequenas variações na sequência de nucleotídeos, espalhadas em posições diferentes ao longo do genoma. Os polimorfismos refletem o acúmulo de mutações ao longo de milhares de gerações, proporcionando a ocorrência de dois ou mais genótipos alternativos em uma população<sup>37</sup>. Essas variações podem estar localizadas em regiões codificantes, promotoras ou intrônicas dos genes, alterando ou não a transcrição e (ou) função da proteína, podendo contribuir com a base genética de determinadas doenças<sup>38</sup>. Frequentemente, essas variações envolvem a substituição de apenas uma base, gerando a ocorrência de dois alelos possíveis na população e caracterizando o polimorfismo de base única (do inglês *single base polymorphism* – SNP)<sup>39</sup>. Os fenótipos da doença falciforme parecem ser modulados pela presença de polimorfismos em genes envolvidos em processos inflamatórios, interações celulares e biologia do óxido nítrico<sup>40</sup>.

Aproximadamente 70 polimorfismos funcionais foram descritos para o gene do VEGF, muitos na região promotora, influenciando a regulação da expressão do VEGF no nível pós-transcricional<sup>41,42</sup>. Diante da importância do VEGF para as doenças que envolvem processos vasculares inflamatórios e diante dos estudos que demonstraram a atividade dessa molécula nas manifestações da doença falciforme, torna-se importante compreender os mecanismos que regulam a expressão do gene do VEGF e sua associação com as diferentes severidades dessa doença. Entretanto, até o presente momento, a literatura não apresenta artigo algum com esse enfoque. Dessa forma, dentre os vários trabalhos que envolvem polimorfismos desse gene em diversas patologias, cabe ressaltar aqueles que envolvem fenômenos ligados ao sistema circulatório, principalmente à angiogênese.

A associação de polimorfismos do VEGF com o risco e (ou) severidade da ocorrência de neoplasias foi extensamente estudada no desenvolvimento neoplásico, visto que a angiogênese é um evento fundamental nesse processo. Uma vez que os polimorfismos podem alterar a produção e (ou) atividade do VEGF, a angiogênese tumoral e a incidência de metástases por via linfática poderão ser afetadas<sup>45</sup>. Balasubramanian e colaboradores (2002)<sup>43</sup> revisaram o papel dos polimorfismos genéticos de várias moléculas atuantes na angiogênese tumoral. Considerando o VEGF, o polimorfismo –1154 G/A foi associado a níveis reduzidos de VEGF, sendo que os indivíduos portadores do genótipo AA apresentaram menor risco de câncer de próstata e redução no potencial invasor dos melanomas malignos. Ainda não há embasamento suficiente para estabelecer o real papel desses polimorfismos nos processos determinantes da patogênese dessas neoplasias, mas é possível dizer que polimorfismos nos genes do TNF e VEGF são candidatos promissores para futuros estudos<sup>43</sup>.

Em uma população turca, observou-se associação significativa entre o polimorfismo VEGF +936 C/T com o

risco de desenvolvimento de tumores malignos, sendo o genótipo TT associado ao pior prognóstico em pacientes com câncer colorretal<sup>44</sup>. Em contraste com esses resultados, Krippel e colaboradores (2003)<sup>46</sup>, em estudo caso-controle com mulheres austríacas, demonstraram que o alelo T do mesmo polimorfismo está associado ao menor risco em desenvolver câncer de mama, bem como a menores níveis plasmáticos de VEGF, quando comparado ao alelo C.

Como a maioria dos estudos que avaliaram a associação de polimorfismos do VEGF com a incidência ou prognóstico de neoplasias não apresentaram resultados quanto aos níveis plasmáticos de VEGF em seus pacientes, torna-se difícil o entendimento do real papel dessas variações genéticas<sup>47</sup>.

O polimorfismo VEGF +936 C/T foi também associado à maior susceptibilidade à artrite reumatoide na população coreana, sendo o alelo T associado a níveis reduzidos de VEGF plasmático, o que poderia exacerbar o comprometimento microcirculatório<sup>48</sup>. Já Doi e colaboradores (2006)<sup>49</sup> observaram associação entre o genótipo CC do referido polimorfismo e a doença renal terminal em homens japoneses. A importância do VEGF nessa doença parece residir no seu papel de manutenção da vasculatura renal como fator de sobrevivência do endotélio.

Verificam-se, dessa forma, muitas informações conflitantes concernentes a polimorfismos na molécula do VEGF em diversas patologias, enquanto que, na doença falciforme, esse polimorfismo ainda não foi eleito como alvo de estudo. Conhecer o papel dessas variações e a possibilidade de prever o fenótipo de um portador de doença falciforme logo ao nascimento, ou mesmo no pré-natal, permitiria um acompanhamento desses pacientes com maior segurança, além de embasar as condutas terapêuticas. Alguns fatores de risco para complicações da doença falciforme são conhecidos, porém revelam-se insuficientes para estabelecer um prognóstico, de modo que prever a severidade global da doença ainda não é possível. Estudos genéticos buscando associar polimorfismos e os subfenótipos da doença trarão esclarecimentos que contribuirão para um tratamento mais individualizado<sup>50</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença falciforme é um transtorno hematológico de base genética que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Os distúrbios presentes nessa afecção são de caráter sistêmico, por envolver o funcionamento do aparelho circulatório, sobretudo através dos episódios vaso-oclusivos. Nas últimas décadas, a vaso-oclusão vem sendo considerada um fenômeno complexo, com uma dinâmica molecular que vai além da questão mecânica, enfatizada previamente. Nesse contexto, o VEGF se torna uma molécula relevante, por estar envolvido na regulação do fenótipo endotelial.

Não se pode descartar o valor das correlações entre genótipo e fenótipo, sendo o estudo dos polimorfismos genéticos uma nova etapa na investigação clínica de determinadas doenças. Apesar de resultados controversos decorrentes das diferentes populações estudadas em diversas patologias, fica evidente que polimorfismos no gene do VEGF parecem afetar condições que envolvem distúrbios circulatórios, particularmente a angiogênese. Portanto, parece relevante eleger essa molécula como alvo de futuros estudos que relacionem variações genéticas e a variabilidade fenotípica da doença falciforme, a fim de prover melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos por essa enfermidade.

## REFERÊNCIAS

1. ALVES, P.V. et al. Orthodontic treatment of patients with sickle-cell anemia. *Angle Orthod.*, Rio de Janeiro, v. 76, n. 2, p. 269-273, Mar. 2006.
2. NAGEL, R.; FABRY, M.E.; STEINBERG, M.H. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev.*, New York, v. 17, n. 3, p. 167-178, Sep. 2003.
3. MURAO, M. Traço falciforme – heterozigose para hemoglobina S. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 223-225, July/Sep. 2007.
4. CREARY, M.; WILLIAMSON, D.; KULKARNI, R. Sickle Cell Disease: current activities, public health implications, and future directions. *J. Womens Health.*, Atlanta, v. 16, n. 5, p. 167-178, Sep. 2007.
5. LYRA, I. M. et al. Clinical, hematological, and molecular characterization of Sickle Cell Anemia pediatric patients from two different cities in Brazil. *Cad. de Saúde Pública*, v. 21, n. 4, p. 1287-1290, 2005.
6. KREUELS, B. et al. Sickle cell trait (HbAS) and stunting in children below two years of age in an area of high malaria transmission. *Malar. J.*, Germany, v. 8, n. 16, Jan. 2009.
7. BRANDELISE, S. et al. Newborn screening for Sickle Cell Disease in Brazil: the Campinas experience. *Clin. Lab. Haematol.*, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 15-19, Feb. 2004.
8. SERJEANT, G.R. Sickle-cell disease. *Lancet*, Kingston, v. 350, n. 9079, p. 725-730, Dec. 1997.
9. BALLAS, S.K.; MOHANDAS, N. Pathophysiology of vaso-occlusion. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 10, n. 6, p. 1221-1239, Dec. 1996.
10. FRENETTE, P.S. Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. *Curr. Opin. Hematol.*, New York, v. 9, n. 2, p. 101-106, Mar. 2002.
11. MARTORANA et al. Sickle cell anaemia: haemorheological aspects. *Ann. Ist. Super Sanita*, Rome, v. 43, n. 2, p. 164-70, 2007.
12. VAN BEERS, J. et al. Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. *Haematologica*, Amsterdam, v. 93, n. 5, p. 757-760, May 2008.
13. TAYLOR, J.G. et al. Mutations and polymorphisms in hemoglobin genes and the risk of pulmonary hypertension and death in Sickle Cell Disease. *Am. J. Hematol.*, Maryland, v. 83, n. 1, p. 6-14, Jan. 2008.
14. SCIPIO, J.E. et al. Facial swelling and gingival enlargement in a patient with sickle cell disease. *Oral. Dis.*, Trinidad & Tobago, v. 7, n. 5, p. 306-309, Sep. 2001.
15. OKPALA, I. Relationship between the clinical manifestations of sickle cell disease and the expression of adhesion molecules on white blood cells. *Eur. J. Haematol.*, London, v. 69, n. 3, p. 135-144, Sep. 2002.
16. GÜRKAN, E.; TANRIVERDI, K.; BAŞLAMALI, F. Clinical relevance of vascular endothelial growth factor levels in Sickle Cell Disease. *Ann. Hematol.*, Turkey, v. 84, n. 2, p. 71-75, Feb. 2005.

17. YALLOP, D. et al. The associations between air quality and the number of hospital admissions for acute pain and sickle-cell disease in an urban environment. **Br. J. of Haematol.**, King's College London School of Medicine at Guy's, v. 136, n. 6, p. 844-848, Mar. 2007.
18. BISHOP, K.; BRIGGS, P.; KELLEHER, M. Sickle cell disease: a diagnostic dilemma. **Int. Endod. J.**, Sheffield, v. 28, n. 6, p. 297-302, Nov. 1995.
19. MAKIS, A.C.; HATZIMICHAEL, E.C.; BOURANTAS, K.L. The role of cytokines in Sickle Cell Disease. **Ann. Hematol.**, Greece, v. 79, n. 8, p. 407-413, Aug. 2000.
20. OKPALA, I. The intriguing contribution of white blood cells to Sickle Cell Disease – a red cell disorder. **Blood Rev.**, London, v. 18, n. 1, p. 65-73, Mar. 2004.
21. CHIANG, E.; FRENETTE, P.S. Sickle cell vaso-occlusion. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, New York, v. 19, n. 5, p. 771-784, Oct. 2005.
22. TELEN, M.J. Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle cell disease. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**, Durham, p. 84-90, 2007.
23. MEHTA, P.; MEHTA, J. Circulating platelet aggregates in sickle cell disease patients with and without vaso-occlusion. **Stroke**, v. 10, n. 4, p. 464-466, Jul./Aug. 1979.
24. DE JONG, K. et al. Characterization of the phosphatidylserine-exposing subpopulation of sickle cells. **Blood**, vol. 98, n. 3, p.860-867, Aug. 2001.
25. CHAPLIN, H. et al. Aspirin-dipyridamole prophylaxis of sickle cell disease pain crises. **Thromb. Haemost.**, v. 43, n. 3, p. 218-221, Jul. 1980.
26. OSAMO, N.O.; PHOTIADES, D.P.; FAMODU, A.A. Therapeutic effect of aspirin in sickle cell anemia. **Acta Haematol.**, v. 66, n. 2, p. 102-107, 1981.
27. BOOKCHIN, R.M.; NAGEL, R.L.; BALAZS, T. Role of hybrid tetramer formation in gelation of haemoglobin S. **Nature**, v. 256, n. 5519, p. 667-668, Aug. 1975.
28. PACE, B.S.; ZEIN, S. Understanding mechanisms of gamma-globin gene regulation to develop strategies for pharmacological fetal hemoglobin induction. **Dev. Dyn.**, Texas, v. 235, n. 7, p. 1727-1737, Jul. 2006.
29. MORRIS, C.R. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**, California, p. 177-185, 2008.
30. FALLER, D. Endothelial cell responses to hypoxic stress. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, Boston University School of Medicine, v. 26, n. 1, p. 74-84, Jan. 1999.
31. BAO, P. et al. The role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing. **J. Surg. Res.**, v. 153, n. 1016, p. 347-358, 2008.
32. CAO, J. et al. Angiogenic factors in human proliferative sickle cell retinopathy. **Br. J. Ophthalmol.**, Baltimore, v. 83, n. 7, p. 838-846, Jul. 1999.
33. BLANN, A.D. et al. Soluble P-selectin and Vascular Endothelial Growth Factor in steady state Sickle Cell Disease: relationship to genotype. **J. Thromb. Thrombolysis**, Birmingham, v. 25, n. 2, p. 185-189, Apr. 2008.
34. VAN BEEM, R.T. et al. Elevated endothelial progenitor cells during painful sickle cell crisis. **Exp. Hematol.**, Amsterdam, v. 37, n. 9, p. 1054-1059, Jun. 2009.
35. TRAMPONT, P. et al. The Placental-Umbilical Unit in Sickle Cell Disease Pregnancy: A Model for Studying In Vivo Functional Adjustments to Hypoxia in Humans. **Hum. Pathol.**, Paris, v. 35, n. 11, p. 1353-1359, Nov. 2004.
36. SOLOVEY, A. et al. Sickle cell anemia as a possible state of enhanced anti-apoptotic tone: survival effect of vascular endothelial growth factor on circulating and unanchored endothelial cells. **Blood**, Minneapolis, v. 93, n. 11, p. 3824-3830, Jun. 1999.
37. FARAH, S.B. DNA e a lei. In: DNA, segredos e mistérios. São Paulo: **Sarvier**, 173-183, 1997.
38. CHEN, M.L. et al. Interleukin-1beta gene polymorphisms in Taiwanese patients with gout. **Rheumatol. Int.**, Taichung, v. 25, n. 3, p. 179-182, Apr. 2005.
39. LIMA, J.M. et al. Role of the genetic polymorphism of p53 (codon 72) gene in colorectal cancer. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 8-13, Jan./Mar. 2006.
40. RUND, D.; FUCHAROEN, S. Genetic Modifiers in Hemoglobinopathies. **Curr. Mol. Med.**, Israel, v. 8, n. 7, p. 600-608, 2008.
41. RUEDA, B. Analysis of VEGF functional variants in Rheumatoid Arthritis. **Hum. Immunol.**, Granada, v. 66, n. 8, p. 864-868, Aug. 2005.
42. SANCHEZ-ENRIQUEZ, S. Increase levels of apo-A1 and apo B are associated in knee osteoarthritis: lack of association with VEGF-460 T/C and +405 C/G polymorphisms. **Rheumatol. Int.**, Guadalajara, v. 29, n. 1, p. 63-68, Nov. 2008.
43. BALASUBRAMANIAN, S.P.; BROWN, N.J.; REED, M.W. Role of genetic polymorphisms in tumour angiogenesis. **Br. J. Cancer**, Sheffield, v. 87, n. 10, p. 1057-1065, Nov. 2002.
44. EROGLU, A. et al. Vascular endothelial growth factor 936 C/T polymorphism in cancer patients. **Ann. Oncol.**, v. 17, n. 9, p. 1467-1468, Sep. 2006.
45. KIM, J.G. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms Associated with Prognosis for Patients with Colorectal Cancer. **Clin. Cancer Res.**, Daegu, v. 14, n. 1, p. 62-66, Jan. 2008.
46. KRIPPL, P. et al. A common 936 C/T gene polymorphism of VEGF is associated with decreased breast cancer risk. **Int. J. Cancer**, Austria, v. 106, n. 4, p. 468-471, Sep. 2003.
47. KIM, T.H. Promoter polymorphisms of the VEGF gene is associated with an osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. **Osteoarth. Cartil.**, Daegu, v. 16, n. 3, p. 287-291, Mar. 2008.
48. HAN, S.W. et al. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. **Rheumatol.**, Daegu, v. 43, n. 9, p. 1173-1177, Sep. 2004.
49. DOI, K. et al. Functional Polymorphisms in the Vascular Endothelial Growth Factor Gene Are Associated with Development of End-Stage Renal Disease in Males. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Kangawa, v. 17, n. 3, p. 823-830, Mar. 2006.
50. STEINBERG, M. H. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. **Br. J. Haematol.**, Boston, v. 129, n. 4, p. 465-481, May 2005.