

Doenças falciformes: do diagnóstico ao tratamento

Sickle cell disease: from diagnosis to treatment

Ana Paula Rodrigues Vieira¹, Larissa Negrão Rebelo de Almeida².

Resumo

A doença falciforme é a enfermidade hereditária mais frequente no Brasil e no mundo, atingindo principalmente pessoas da raça negra. A doença se caracteriza por uma alteração na estrutura da molécula de hemoglobina. Dessa alteração surge a hemoglobina S, que é responsável pelo aparecimento das manifestações clínicas, que podem ser representadas por Acidente Vascular Cerebral, Ulceras de pernas, Infecções, entre outras. O diagnóstico é realizado através de uma triagem que envolve uma série de técnicas sendo que todo resultado positivo deve ser repetido na mesma amostra para fins de confirmação. A partir daí o paciente inicia o acompanhamento ambulatorial visando evitar que ocorram manifestações agravantes da patologia.

Palavras-chave: Doença Falciforme. Anemia. Manifestações clínicas.

Como citar esse artigo. Vieira APR, Almeida LNR. Doenças falciformes: do diagnóstico ao tratamento. Revista Saúde. 2013 Jan./Dez.; 04 (1/2): 05-12.

Abstract

Sickle cell disease is the most common inherited disease in Brazil and worldwide, affecting mainly black people. The disease is characterized by a change in the structure of the hemoglobin molecule. This amendment is hemoglobin S, which is responsible for the appearance of clinical manifestations, which can be represented by stroke, leg ulcers, infections, among others. Diagnosis is accomplished through a screening involves a number of techniques that are all positive result must be repeated on the same sample for confirmation. Thereafter the patient starts the outpatient aiming to avoid aggravating manifestations occurring pathology.

Keywords: Sickle Cell Disease. Anemia. Clinical manifestations.

Introdução

A doença falciforme (DF) é uma doença hematológica hereditária frequente em nossa população e impactante devido à alta prevalência e pela gravidade de suas manifestações clínicas (Martini et al., 2009). Essa patologia, juntamente com as talassemias e outras doenças que alteram a estrutura normal da molécula de hemoglobina, fazem parte de um grupo de doenças autossômicas recessivas, que recebem o nome de hemoglobinopatias (Naoum & Bonni-Domingos, 2007; Martini et al., 2009).

A doença falciforme se caracteriza por uma alteração na estrutura da molécula de hemoglobina, na qual o sexto aminoácido da cadeia beta, o ácido glutâmico, é substituído pela valina. Dessa alteração surge uma hemoglobina anômala, denominada hemoglobina S (Hb S) (Loureiro, 2006; Martins, Moraes-Souza & Silveira, 2010). As manifestações da doença falciforme são consequência da presença da Hb S, que sob baixas tensões de oxigênio sofre alterações que culminam com a obstrução da microcirculação, isquemia e necrose tecidual (Loureiro, 2006; Martins;

Moraes-Souza; Silveira, 2010).

Além disto, entre as manifestações clínicas mais típicas da anemia falciforme podem ser mencionadas a anemia hemolítica crônica, as crises dolorosas agudas osteoarticulares ou abdominais e lesões orgânicas crônicas com asplenia funcional, vasculopatia cerebral, insuficiência renal, pulmonar e cardíaca (Zago, Falcão & Pasquini, 2004).

Para o adequado manejo do paciente com anemia falciforme é fundamental um rigoroso acompanhamento ambulatorial, o qual deve ser priorizado nos serviços de saúde (Di Nuzzo; Fonseca, 2004).

Objetivo

Descrever as doenças falciformes, bem como as manifestações clínicas, seu diagnóstico e as medidas de tratamento.

Fisiopatologia da hemoglobinopatias

A hemoglobina é considerada uma proteína respiratória que está presente no eritrócito dos

1. Discente da Universidade Severino Sombra, Pró-Reitoria de Ciências Biológicas, Curso De Pós Graduação em Análises Clínicas.

2. Graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Juiz Fora/ MG e Pos graduada em regime de Residência - Programa de residência multiprofissional em Saúde do Adulto, com ênfase em Análises Clínicas. Hospital Universitario da UFJF.

mamíferos e tem como principal função o transporte de oxigênio pelo organismo. Apresenta a estrutura de uma proteína esférica globular, formada por quatro subunidades: dois pares de cadeias polipeptídicas, sendo um par denominado de cadeias do tipo alfa e outro par de cadeias do tipo não-alfa (beta, gama, delta e epsilon). A estrutura da hemoglobina é quimicamente unida a um núcleo prostético de ferro, chamado de ferroprotoporfirina IX (heme), que tem a capacidade de receber, ligar e/ou liberar o oxigênio nos tecidos. As cadeias polipeptídicas da globina são compostas por sequências de aminoácidos, sendo que as cadeias alfa possuem 141 aminoácidos e as cadeias não-alfa, 146. A produção das cadeias globínicas é controlada por agrupamentos de genes nos cromossomos 11 e 16, nos períodos embrionário, fetal e adulto. Para que o tetrâmero funcional seja formado é imprescindível um equilíbrio na produção dessas cadeias. As diferentes combinações entre as cadeias de proteína dão origem a hemoglobinas distintas, presentes nas hemácias desde o período embrionário até a vida adulta (Galiza Neto; Pitombeira, 2003).

A hemoglobina fetal (HbF) está presente por grande parte da vida intra-uterina, decaindo após os seis primeiros meses de vida. A composição dessa hemoglobina é feita pelas cadeias alfa e gama (α_2/γ_2). A síntese da cadeia gama é largamente substituída pela síntese da cadeia beta a partir da sexta semana de vida fetal, dando origem à produção da hemoglobina A (α_2/β_2). A produção das cadeias delta também se iniciam durante a vida fetal (por volta da 25ª semana de gestação) e se estabilizam e permanecem durante a vida adulta. A combinação das cadeias deltas com as cadeias alfa são responsáveis pela produção da hemoglobina A2 (α_2/δ_2). A hemoglobina A está presente em maior intensidade nos eritrócitos a partir dos seis meses de vida e se mantém por toda fase adulta, sendo composta por dois pares de cadeia alfa e dois pares de cadeia beta. A proporção de hemoglobina A nas hemácias dos indivíduos adultos é na ordem de 96-98% (Galiza Neto; Pitombeira, 2003).

A aparente simples troca de bases nitrogenadas no DNA é responsável pelo surgimento de uma hemoglobina patológica. A substituição de timina por adenina no sexto códon de éxon 1 no DNA do cromossomo 11 leva a codificação da produção do aminoácido valina no lugar da produção do aminoácido ácido glutâmico. Dessa forma, a valina entra na posição 6 da sequência de aminoácidos que compõem a cadeia beta da hemoglobina, alterando sua estrutura molecular. A troca de um único aminoácido na cadeia beta globínica resulta no surgimento de uma hemoglobina nova, anormal, denominada hemoglobina S (a letra S deriva-se da palavra inglesa *Sickle*, que em português a tradução é foice). A hemoglobina anormal apresenta propriedades físico-químicas bem distintas da hemoglobina normal

devido à perda de duas cargas elétricas (por causa da substituição de aminoácidos na cadeia beta). A hemoglobina S exibe ainda diferente solubilidade e estabilidade, demonstrando forte tendência à formação de polímeros (Galiza Neto; Pitombeira, 2003).

A velocidade e extensão da formação de polímeros no interior dos eritrócitos depende de alguns fatores, como o grau de desoxigenação, concentração intracelular de hemoglobina S e a presença ou ausência da hemoglobina fetal (Galiza Neto; Pitombeira, 2003). Para que ocorra o fenômeno de falcização, é necessário então que as moléculas de HbS, além de desoxigenadas, estejam presentes em elevada concentração, facilitando assim sua associação. A ocorrência desse fenômeno não é instantânea, mas ocorre após um retardo, de forma que se a hemoglobina voltar a se oxigenar, a falcização não ocorre (Zago; Pinto, 2007).

A formação de polímeros de HbS dentro dos eritrócitos tem como consequência uma série de alterações da célula, sendo importante ressaltar o efluxo de potássio, o aumento do cálcio intracelular e da membrana, a formação de polímeros da hemoglobina com proteínas de membrana e a exposição de moléculas da membrana celular, como fosfatidil serina. Pode-se considerar que a membrana é o principal espelho onde se refletem as alterações que estão acontecendo no interior da célula. Todas essas modificações provocam um aumento da adesão da hemácia ao endotélio, desencadeando fenômenos inflamatórios, que influenciam também as plaquetas e granulócitos. Outra consequência importante da alteração físico-química da estrutura das hemácias é o enrijecimento da membrana e de toda a hemácia, que leva ao encurtamento da sua sobrevivência na circulação (Zago; Pinto, 2007). O eritrócito normal possui uma meia-vida de 120 dias, já as células falciformes têm sobrevivência muito curta, de 16 a 20 dias (Felix; Souza; Ribeiro, 2010). A hemácia falciforme possui um menor poder deformatório, fato que lhe impossibilita transpor o menor diâmetro dos capilares da microcirculação. A perda da elasticidade da célula se deve ainda ao incremento da concentração de HbS intracelular, resultando no aumento da viscosidade no citosol, à rigidez da membrana e à polimerização da HbS. A maior adesão do eritrócito falcizado ao endotélio, associado a esses fatores, favorece o aparecimento de trombos na micro e na macrocirculação (Galiza Neto; Pitombeira, 2003).

A ocorrência do fenômeno de vasoclusão, especialmente em pequenos vasos, representa o evento fisiopatológico determinante na origem da maioria dos sinais e sintomas do quadro clínico dos pacientes acometidos com doença falciforme, tais como crises algicas, crises hemolíticas, entre outros (Galiza Neto; Pitombeira, 2003).

Manifestações clínicas nas doenças falciformes

As manifestações clínicas nas doenças falciformes são extremamente variáveis e decorrentes da hemólise das células afoiçadas ou como secundárias aos episódios de vasocclusão (Zago; Falcão; Pasquini, 2004; Lobo; Marra; Silva, 2007). Praticamente todos os órgãos e sistemas podem ser afetados pela oclusão vascular, o que acarreta numa expressiva morbidade, redução da expectativa de vida e da capacidade de trabalho dos portadores das síndromes falciformes (Brasil, 2001). Os recém-nascidos não apresentam manifestações clínicas significativas devido ao fato de possuírem níveis elevados de HbF. Quando os níveis de HbF começam a declinar significativamente, surgem os primeiros sinais e sintomas da doença, geralmente após os seis meses de idade (Zago; Falcão; Pasquini, 2004). O paciente falcêmico pode apresentar uma gama de manifestações clínicas e complicações, das quais as mais relevantes são discutidas a seguir.

Crises na anemia falciforme

Os pacientes acometidos com doença falciforme apresentam momentos em sua vida sem nenhum tipo de manifestação clínica, período esse denominado de “fase estável” da doença. Essa fase pode ser interrompida por manifestações agudas, que são as crises de falcização, em geral classificadas em crises dolorosas ou vaso-occlusivas, aplásticas, hemolíticas e síndrome de sequestro esplênico (Zago; Falcão; Pasquini, 2004).

As crises de dor representam as manifestações clínicas mais comuns e dramáticas das doenças falciformes (Zago; Falcão; Pasquini, 2004; Ministério Da Saúde, 2001). A dor é consequência da obstrução da microcirculação pelas hemácias afoiçadas (Lobo; Marra; Silva, 2007). Esta oclusão causa isquemia dos tecidos, que por sua vez, provoca uma resposta inflamatória aguda (Zago; Falcão; Pasquini, 2004). As crises algicas ocorrem muitas vezes inesperadamente, o que leva a um impacto direto na qualidade de vida do paciente (Lobo; Marra; Silva, 2007). A gravidade das crises, bem como a frequência, varia consideravelmente de paciente para paciente e em um mesmo paciente conforme o período da vida (Zago; Falcão; Pasquini, 2004). A intensidade da dor é bem variável, desde episódios moderados e transitórios, que duram poucos minutos, até crises de dor generalizada, com duração de dias ou semanas, necessitando o paciente de internação hospitalar (Brasil, 2001).

Como fatores desencadeantes da crise dolorosa, podem ser citados: infecção, desidratação, acidose. A dor também pode ser desencadeada após o resfriamento súbito da pele ou exposição a estresse emocional ou

físico (Zago; Falcão; Pasquini, 2004; Ministério da Saúde, 2001; Lobo; Marra; Silva, 2007). As áreas mais frequentemente atingidas são os ossos longos, articulações e região lombar. O comprometimento das mãos e dos pés, acompanhado de edema (“síndrome mão-pé”), é mais frequente em crianças e rara em pacientes mais velhos (Zago; Falcão; Pasquini, 2004; Brasil, 2001).

Os episódios dolorosos são mais frequentes entre a terceira e a quarta década de vida, e a taxa de mortalidade é mais elevada em adultos que apresentam maior frequência dessas crises (Zago; Falcão; Pasquini, 2004).

As crises aplásticas estão associadas a infecções por vírus, em especial o parvovírus B19, cujo alvo principal é a célula eritróide imatura. Os pacientes portadores de anemias hemolíticas já têm uma acentuada hiperplasia compensatória da série eritróide, e a infecção pelo parvovírus B19 promove uma destruição das células eritróides imaturas, com consequente parada na produção de glóbulos vermelhos, levando a uma acentuada anemia (Di Nuzzo; Fonseca, 2004). Esta complicação é transitória, sendo que a eritropoese volta ao normal no período de 5 a 10 dias. No período agudo da anemia, no entanto, talvez seja necessária a terapêutica com transfusão de concentrado de hemácias (Zago; Falcão; Pasquini, 2004).

Hipodesenvolvimento

Há um retardo no desenvolvimento somático e sexual dos pacientes falcêmicos em virtude da anemia crônica. Pode ser observado logo nos primeiros anos de vida um déficit de desenvolvimento pântero-estatural. Na fase da adolescência há vários sinais de retardo da maturação sexual. Tanto em rapazes como em meninas o aparecimento das características sexuais secundárias é retardado (Brasil, 2001).

Acidente Vascular Cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das mais graves complicações do sistema nervoso central associado às doenças falciformes, afetando quase 10% dos pacientes até a idade de 14 anos (Brasil, 2001). As manifestações clínicas mais sugestivas de AVC são: alterações de consciência, convulsões, déficits neurológicos focais, afasia, paresias, cefaleia de grande intensidade e confusão mental (Brasil, 2009b). Trata-se de uma situação de gravidade, que exige uma intervenção terapêutica de imediato (Brasil, 2001). O tratamento do episódio agudo deve ser feito em ambiente hospitalar e os pacientes com sintomas sugestivos precisam passar por uma avaliação neurológica (Brasil, 2009b).

Úlceras de Pernas

As úlceras de membros inferiores são muito frequentes em pacientes com anemia falciforme, com incidência muito variável nos diferentes estudos, entre 25 a 75%. É uma complicação que aparece a partir da segunda década de vida. A presença de úlceras compromete a qualidade de vida e capacidade de trabalho dos pacientes em função de sua cronicidade e resistência à terapia disponível, com elevadas taxas de recorrência (Brasil, 2001).

Síndrome Torácica Aguda

O surgimento de um infiltrado pulmonar novo acompanhado de febre e/ou outros sintomas respiratórios, como tosse, dispneia, nos pacientes falcêmicos, é conhecido como síndrome torácica aguda (STA) (Vieira et al., 2010; Gualandro et al., 2007). É uma forma de doença pulmonar com potencial muito grave, que pode evoluir para a síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) (Gualandro et al., 2007). A STA é considerada a segunda causa de hospitalização na doença falciforme, sendo responsável por até 25% dos motivos de óbito. Episódios repetidos estão relacionados ao desenvolvimento de doença pulmonar crônica e mortalidade precoce (Vieira et al., 2010). Os pacientes devem receber tratamento hospitalar, por se tratar de uma complicação de etiologia multifatorial e de elevada gravidade. Pneumonia, atelectasias, infartos e falcização intrapulmonar compreendem a fisiopatologia da STA (Brasil, 2009b).

Infecções

As infecções são a principal causa de morbidade e mortalidade nos indivíduos com anemia falciforme (Zago; Falcão; Pasquini, 2004).

É observada, na primeira infância, uma esplenomegalia em decorrência da congestão na polpa vermelha pelo sequestro das hemácias falcizadas nos cordões esplênicos e sinusóides, que evolui com a formação de trombose e infartos, culminando com a fibrose e atrofia do órgão. A auto-esplenectomia ocorre em geral até os 5 anos de idade. Contudo, mesmo antes desse fenômeno ocorrer, a produção de anticorpos e a capacidade fagocítica mediada por opsoninas são afetadas em consequência da persistente agressão ao baço, levando à asplenia funcional, que se torna permanente por volta do sexto ao oitavo ano de vida (Di Nuzzo; Fonseca, 2004). Nessa situação, o baço, embora presente, já não é capaz de realizar sua função. A principal consequência da asplenia é o aumento do risco de infecções graves (Zago; Pinto, 2007).

Os indivíduos com doença falciforme apresentam uma maior suscetibilidade a infecções por organismos encapsulados, notadamente o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e o pneumococo, como consequência da perda de função esplênica devido ao progressivo infarto no baço. O risco de infecção pelo pneumococo em crianças com idade inferior a 5 (cinco) anos é cerca de 30 a 100 vezes maior do que em crianças saudáveis. Essas infecções, acompanhadas de desidratação, hipóxia e acidose, podem intensificar ou desencadear as crises de falcização, criando um círculo vicioso para o paciente, que pode ser letal se não tratado de forma adequada. Foi observado ainda que os pacientes falcêmicos tem um risco 25 vezes maior de desenvolver infecções por salmonelas, particularmente em crianças mais velhas e adultos (Di Nuzzo; Fonseca, 2004). A salmonela é o principal agente etiológico da osteomielite em crianças falcêmicas, podendo ainda ser responsáveis por pneumonia, bacteremia e abscesso esplênico (Braga, 2007).

Com relação às bactérias gram-negativas, a *Escherichia coli*, em especial, são responsáveis por uma maior incidência de infecções do trato urinário, até mesmo em pacientes assintomáticos (BRAGA, 2007). A *Klebsiella* sp. e a *Escherichia coli* acometem principalmente após os dez anos de idade (Braga, 2007; Di Nuzzo; Fonseca, 2004).

A infecção pelo vírus influenza pode dificultar o controle de infecções por bactérias nas crianças com doença falciforme, uma vez que já foi descrito que a infecção pelo vírus influenza altera a função dos neutrófilos, considerado a primeira linha de defesa contra as infecções bacterianas (Braga, 2007).

As crianças com idade inferior a três anos são as que apresentam maior risco de infecção grave, sendo pneumonia, meningite e septicemia os principais motivos de óbito. Os episódios febris devem ser vistos como situações de risco, necessitando o paciente de hospitalização, com exame físico detalhado, coleta de exames laboratoriais e instituição de terapia. Esses cuidados são importantes, uma vez que a doença pneumocócica invasiva em crianças com doença falciforme é agressiva, progressiva e fulminante. Alguns autores descrevem que o intervalo entre o início da febre e o óbito seja menos de 12 horas (Braga, 2007).

É importante salientar que qualquer infecção bacteriana no indivíduo com anemia falciforme tem grandes chances de evoluir para sepse, muitas vezes com êxito letal se não for identificada e tratada precocemente (Di Nuzzo; Fonseca, 2004).

Diagnóstico das Doenças Falciformes

As doenças falciformes são reconhecidas

como doenças de elevada morbidade e mortalidade, necessitando de diagnóstico e acompanhamento precoces. No Brasil possui uma alta taxa de prevalência e seu diagnóstico passou a ser obrigatório a partir de 2001, em todos os estados, através do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), juntamente com a triagem de outras doenças, como fibrose cística, fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito. Essa medida, de inclusão da pesquisa de hemoglobinopatias no programa de triagem neonatal, representou um passo importante do Ministério da Saúde no reconhecimento de sua relevância em saúde pública no Brasil (Ferraz; Murao, 2007).

A mortalidade na doença falciforme inicia-se muito cedo, concentrando as maiores taxas nos dois primeiros anos de vida, o que justifica a importância do diagnóstico precoce através do exame de triagem neonatal (teste do pezinho). A identificação precoce desses indivíduos permite a consequente introdução da profilaxia adequada e acompanhamento ambulatorial regular (Di Nuzzo; Fonseca, 2004).

Em recém-nascidos com hemoglobinopatias, os testes de triagem só encontrarão traços da hemoglobina variante, sendo o perfil hemoglobínico característico definido a partir do sexto mês de vida. Reside aí a importância da repetição dos exames até o final do primeiro ano de vida. Após os primeiros meses de vida, ocorre uma diminuição na produção das cadeias gama e um correspondente aumento na síntese de cadeias beta, levando a uma diminuição na concentração da hemoglobina fetal, e no caso de indivíduos normais, um aumento na concentração da hemoglobina A. Na doença falciforme a hemoglobina S passa a predominar sobre a hemoglobina fetal, e assim, surgem as manifestações clínicas (Ferraz; Murao, 2007).

O diagnóstico laboratorial da doença falciforme baseia-se fundamentalmente na comprovação da existência da hemoglobina S e deve seguir as normas estabelecidas no PNTN (Portaria nº822/01 do Ministério da Saúde). Além da doença falciforme, os métodos utilizados identificam também outras hemoglobinopatias, bem como as crianças portadoras de traço para hemoglobinopatias (heterozigotos) (Ferraz; Murao, 2007).

Os programas de triagem neonatal utilizavam de início, a associação de dois procedimentos eletroforéticos: a eletroforese em acetato de celulose e pH alcalino seguida da eletroforese em ágar citrato em pH ácido. A associação dessas técnicas não constitui o melhor procedimento para triagem neonatal populacional, pois é considerada trabalhosa para realização em larga escala e apresenta menor especificidade e sensibilidade para o diagnóstico neonatal (Ferraz; Murao, 2007).

Atualmente, a maioria dos programas de triagem neonatal fazem a detecção da HbS por métodos como a eletroforese por focalização isoelétrica (IEF) e/ou pela

cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) (Zago; Falcão; Pasquini, 2004; Ferraz; Murao, 2007; Naoum; Bonni-Domingos, 2007). Por se tratar de métodos de elevada precisão, qualquer uma das técnicas pode ser empregada isoladamente para a triagem inicial, no entanto, todo resultado positivo deve ser repetido em uma mesma amostra para confirmação. Todos os resultados que apresentarem padrão duvidoso ou inconclusivo pela técnica de escolha devem ser repetidos pelo outro método, visando aumentar a especificidade e sensibilidade (Ferraz; Murao, 2007).

Os testes podem utilizar amostras coletadas de sangue fresco de cordão umbilical ou amostras de sangue em papel-filtro, coletadas do calcanhar dos recém-nascidos (Zago; Falcão; Pasquini, 2004; Ferraz; Murao, 2007). Os métodos de triagem apresentam excelente sensibilidade e especificidade, no entanto estão sujeitos a interferentes, como prematuridade extrema e transfusão sanguínea prévia à coleta de sangue. A orientação é que a coleta das amostras para triagem seja sempre feita antes de qualquer transfusão sanguínea, mas diante da ocorrência da transfusão, uma nova amostra deve ser solicitada três meses após o procedimento (Ferraz; Murao, 2007).

Todo recém-nascido com resultado positivo para a doença falciforme, qualquer que seja o fenótipo encontrado, deve ser encaminhado para o médico e uma nova amostra deve ser solicitada para a confirmação após o sexto mês de vida. Deve ser instituído a partir desse momento um protocolo de acompanhamento, incluindo medidas educativas e profiláticas (Ferraz; Murao, 2007).

Os testes de falcização, que correspondem a pesquisa de drepanócitos, e os testes de solubilidade, são inadequados para o recém-nascido por conduzirem a resultados falso-negativos devido as altas concentrações de hemoglobina fetal e os baixos níveis de hemoglobina S presentes nessa ocasião. O recém-nascido, portador de doença falciforme, é geralmente assintomático devido ao efeito protetor da HbF, que neste período da vida, corresponde a aproximadamente 80% do total da hemoglobina (Ferraz; Murao, 2007).

É importante destacar que para o correto diagnóstico das síndromes falciformes quase sempre é indispensável o estudo genético de todos os familiares, se possível (Zago; Falcão; Pasquini, 2004).

Ao se observar o exame hematológico de um paciente falcêmico, percebe-se que a anemia é do tipo normocítica e normocrômica. Os níveis de hemoglobina na fase estável da anemia falciforme permanecem entre 6 a 10 g/dl. Os níveis de reticulócitos encontram-se aumentados (entre 5-20%) e podem ser observados eritroblastos circulantes. As clássicas hemácias em foice (drepanócitos) podem ser visualizadas nas doenças falciformes, embora outras alterações morfológicas, como as hemácias em alvo, também podem ser

visualizadas. Essas últimas aparecem principalmente na hemoglobinopatia SC e na S/ β talassemia. As células falcizadas são mais evidentes após o primeiro ano de vida, sendo que no recém-nascido poucas dessas células podem ser observadas devido à elevada concentração de HbF. Corpúsculos de Howel-Jolly podem ser identificados com a redução da função esplênica. Frequentemente esses pacientes apresentam uma leucocitose, às vezes com desvio à esquerda, que nem sempre está relacionado com o processo infeccioso, mesmo na fase estável da doença. A contagem de plaquetas encontra-se em geral elevada. Tanto a leucocitose quanto a trombocitose provavelmente estão relacionadas à hiperplasia da medula óssea em pacientes com hipofunção esplênica (Zago; Falcão; Pasquini, 2004).

Durante a fase estável, as provas de coagulação são em geral normais, mas durante os episódios vasoclusivos alguns testes podem demonstrar características de hipercoagulabilidade. Os níveis de ferritina encontram-se dentro da faixa de normalidade nos pacientes que não são submetidos a transfusões crônicas, podendo apresentar uma elevação discreta após a terceira década de vida. Já nos pacientes que são submetidos repetidamente a transfusões sanguíneas, os níveis de ferritina são mais elevados, podendo ocorrer hemocromatose (Zago; Falcão; Pasquini, 2004).

Medidas gerais e tratamento dos pacientes com doença falciforme

Não existe um tratamento específico para as doenças falciformes, assim, a melhora da qualidade de vida e da sobrevivência dos pacientes se pauta em medidas gerais e preventivas (Braga, 2007; Sena; Leite; Freire, 2011).

O acompanhamento ambulatorial é importante não só para a avaliação periódica dos órgãos e sistemas, com finalidade de detectar precocemente as alterações, mas também para a orientação do paciente e seus familiares sobre a doença. A criação de vínculo de pacientes e familiares com a equipe de saúde é vital, pois facilita a compreensão dos mecanismos da doença e conseqüentemente evita que os mesmos procurem diferentes serviços de saúde, mantendo um acompanhamento em um único centro de referência (Braga, 2007; Rodrigues et al., 2010).

A rotina de manutenção da saúde do paciente falcêmico deve ser iniciada logo nos primeiros meses de vida. É de extrema importância a educação dos pais ou responsáveis; desde a primeira consulta devem ser orientados quanto à necessidade de manter nutrição e hidratação adequadas, e de conhecer os sinais de palidez e os níveis de hemoglobina. É importante que os pais saibam reconhecer as intercorrências da doença (Braga, 2007; Rodrigues et al., 2010).

Eles devem ser alertados também sobre a importância da prevenção das infecções, através do uso da penicilina profilática e vacinações. A criança com doença falciforme requer, além das vacinas recomendadas no calendário de vacinação, de outras adicionais, como a vacina contra o pneumococo, meningite e vírus influenza devido à suscetibilidade aumentada às infecções. É fundamental enfatizar a cada consulta a importância da profilaxia (Braga, 2007). Em um estudo realizado por Gaston et al. (1986), ficou evidenciado que o uso da penicilina profilática via oral, administrada duas vezes por dia, em crianças HbSS entre 3 a 6 meses, reduziu a incidência de bacteremia por pneumococo em 84%, com nenhum óbito por sepse (Di Nuzzo; Fonseca, 2004; Braga, 2007). O diagnóstico precoce realizado através da triagem neonatal possibilita a introdução da profilaxia com penicilina e essa é a mais importante medida no manejo do paciente com doença falciforme para a prevenção da infecção pelo pneumococo (Braga, 2007; Rodrigues et al., 2010). Para pacientes alérgicos à penicilina é recomendado o uso de eritromicina. A profilaxia deve ser mantida até os cinco anos de idade (Sena; Leite; Freire, 2011).

O sequestro esplênico é a segunda causa de morte entre crianças com anemia falciforme, sendo assim os pais ou responsáveis devem ser instruídos que o sequestro esplênico caracteriza-se por um quadro de instalação abrupta com palidez, fraqueza e aumento do volume do baço com dor abdominal, podendo ser desencadeado por algum processo infeccioso (Braga, 2007). É de grande valia que aprendam a apalpar o baço, afim de que possam identificar o sequestro esplênico, fato esse que contribui para o rápido reconhecimento da situação e ações para o seu tratamento (Bruniera, 2007).

Na presença de qualquer um dos seguintes sinais e sintomas, os responsáveis devem ser alertados a procurar um atendimento médico imediato: febre, palidez, dor abdominal, dispneia, dor torácica, aumento do baço, cefaleia, náuseas e vômitos (Braga, 2007).

As crises dolorosas representam a complicação mais dramática na doença falciforme. Dessa maneira, é útil ensinar os pacientes e familiares a reconhecerem a origem e intensidade da dor, para que possam, em casa, proceder a uma hidratação adequada e fazer uso de analgésicos no momento que surjam as dores, e caso essas medidas simples não forem eficazes, procurar atendimento hospitalar (BRAGA, 2007). É importante que o paciente conheça essas medidas a serem adotadas em cada episódio doloroso e identifique com clareza os sinais e sintomas que impõem sua ida ao hospital. Além disso, a equipe de saúde deve ser capacitada e treinada quanto às medidas a serem tomadas em cada caso (Lobo; Marra; Silva, 2007).

O médico deverá fazer um acompanhamento do crescimento e desenvolvimento das crianças

falcêmicas a fim de detectar qualquer atraso. Práticas de higienização oral adequada para prevenir infecções dentárias também devem ser estimuladas, pois podem levar a outras complicações da doença falciforme. A prática de exercícios físicos deve ser encorajada, desde que as atividades sejam moderadas, regulares e o esforço progreda lentamente. O paciente e os responsáveis devem ser orientados quanto à necessidade da hidratação, antes, durante e após o término das atividades físicas. As variações de temperatura, como frio ou calor, podem ser fatores desencadeantes da crise, por isso é importante que fiquem atentos ao uso de roupas apropriadas (Braga, 2007).

O desenvolvimento do autocuidado permite ao indivíduo adquirir um hábito positivo em relação à sua doença. Ele sai do status de desinformação, e pode, além de se informar, se envolver, se interessar e, finalmente, tornar-se atuante no processo de transformação. É essencial que o paciente com doença falciforme adquira esse hábito do autocuidado, pois assim é possível que ele mude a história de sua doença (Araujo, 2007).

Com relação às opções terapêuticas mais eficazes atualmente disponíveis para o tratamento das doenças falciformes, encontram-se o transplante de medula óssea (TMO) e a hidroxiuréia. O TMO é considerado de alto risco por apresentar grandes chances de complicação e mortalidade, apesar de ser a medida curativa quando se dispõe de um doador compatível (Silva; Shimauti, 2006).

A hidroxiuréia é uma droga utilizada no tratamento de neoplasias hematológicas e vem sendo utilizada como forma alternativa ao tratamento convencional das doenças falciformes por induzir o aumento na síntese de HbF e conduzir a melhora clínica e hematológica dos pacientes, pela redução de incidência de episódios vaso-oclusivos. A hidroxiuréia tem efeitos múltiplos sobre a linhagem eritrocitária, ou seja, promove elevação na concentração de HbF em cerca de 60% dos pacientes tratados, reduz o número de reticulócitos, eleva a taxa de hemoglobina e do VCM (volume corpuscular médio). Os níveis de HbF apresentam correlação com a redução dos episódios dolorosos durante o tratamento. A redução no número de reticulócitos sugere uma diminuição da hemólise. Outra resposta favorável desse agente terapêutico tem sido a diminuição na expressão de moléculas de adesão, o que contribui para a redução das crises vaso-oclusivas (Silva; Shimauti, 2006).

O uso crônico do medicamento tem também impacto positivo na qualidade de sobrevivência dos pacientes com anemia falciforme, com redução no número de hospitalizações e tempo de internação, menor necessidade de transfusão de hemácias e menor ocorrência de síndrome torácica aguda. Estudos recentes revelam uma redução na mortalidade desses pacientes de até 40% com o uso da hidroxiuréia (Cançado et al., 2009).

No Brasil, o fármaco foi aprovado em 2002 pelo Ministério da Saúde para utilização em pacientes com doença falciforme. No entanto, apesar dos benefícios, ainda é subutilizado em crianças, mas principalmente nos adolescentes e adultos com doença falciforme (Cançado et al., 2009).

O medicamento é indicado para pacientes, incluindo crianças, que apresentaram três ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico; um ou mais acidentes vasculares encefálicos; uma crise torácica aguda recidivante; priapismo recorrente e anemia grave e persistente, nos últimos doze meses (Silva; Shimauti, 2006).

A hidroxiuréia é considerada como melhor opção terapêutica atual, porém o desafio para o risco carcinogênico permanece e, para alcançar uma resposta segura para essa questão, ainda requer o acompanhamento de um número maior de pacientes com doença falciforme. Outras drogas detentoras de eficácia terapêutica similar à hidroxiuréia vêm sendo pesquisadas, havendo, portanto, a possibilidade de futuramente vir a ser substituída por outro agente destituído de potencial carcinogênico (Silva; Shimauti, 2006).

É fundamental que os profissionais de saúde que prestam assistência ao paciente falcêmico reflitam sobre a efetividade do tratamento não só do ponto de vista técnico, mas também, sob a ótica do paciente, de seus familiares e da sociedade. Não há dúvidas de que apenas a abordagem técnica não consiga resolver as questões centrais, sem levar em consideração a profundidade dos significados da doença e da dor para aquele indivíduo (Lobo; Marra; Silva, 2007).

Deve-se partir da premissa que a doença falciforme é crônica, permeada por crises agudas e que ainda não pode ser curada (Lobo; Marra; Silva, 2007).

Referências

- ARAUJO, Paulo Ivo Cortez de. O autocuidado na doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.29, n.3, p.239-246, 2007.
- BRAGA, Josefina Aparecida Pellegrini. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.29, n.3, p.233-238, 2007.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2001. 78p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos, n.123).
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de eventos agudos em doença falciforme. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009b. 50p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- BRUNIERA, Paula. Crise de sequestro esplênico na doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.29, n.3, p.259-261, 2007.
- CANÇADO, Rodolfo D.; LOBO, Clarisse; ÂNGULO, Ivan L. et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.*, v. 31, n.5, p. 361-366, 2009.

DI NUZZO, Dayana V. P. ; FONSECA, Silvana F. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v.80, n.5, p.347-354, 2004.

FELIX, Andreza Aparecida; SOUZA, Helio M.; RIBEIRO, Sônia Beatriz R. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.32, n.3, p.203-208, 2010.

FERRAZ, Maria Helena da Cunha; MURAO, Minko. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.29, n.3, p.218-222, 2007.

GALIZA NETO, Gentil Claudino de; PITOMBEIRA, Maria da Silva. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v.30, n.1, p.51-56, 2003.

GUALANDRO, Sandra F. M.; FONSECA, Guilherme H. H.; GUALANDRO, Danielle M. Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.29, n.3, p.291-298, 2007.

LOBO, Clarisse; MARRA, Vera Neves; SILVA, Regina Maria G. Crises dolorosas na doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.29, n.3, p.247-258, 2007.

LOUREIRO, Monique Morgado. Epidemiologia das internações hospitalares e tratamento farmacológico dos eventos agudos em doença falciforme. 2006. 130f. Tese (Doutorado em Saúde Pública)- Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2006.

LOUREIRO, Monique Morgado; ROZENFELD, Suely. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saúde Pública*, v.39, n.6, p. 943-949, 2005.

MARTINI, Graciele; BASTOS, Beatriz Meneghetti; SANTOS, Nilsea et al. Triagem neonatal e hemoglobinopatias em Santa Catarina, Brasil. *RBAC*, v.4, n.3, p.185-189, 2009.

MORAES, Karen C. M.; GALIOTI, Joze B. A doença falciforme: um estudo genético-populacional a partir de doadores de sangue em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.32, n.4, p.286-290, 2010.

NAOUM, Paulo C.. Prevalência e controle da hemoglobina S. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.22, suppl.2, p.142-148, 2000.

NAOUM, Paulo Cesar; BONNI-DOMINGOS, Claudia R. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.29, n.3, p.226-228, 2007.

RODRIGUES, Daniela de Oliveira Werneck; FERREIRA, Mônica Calil Borges; PEREIRA, Patrícia Montesi et al. Diagnóstico histórico da triagem neonatal para doença falciforme. *Rev. APS, Juiz de Fora*, v.13, n.1, p.34-45, 2010.

SENA, Tais Soares; LEITE, Ivana Paula; FREIRE, Carolina. Acompanhamento ambulatorial de crianças e adolescentes com doença falciforme. *Revista Baiana de Pediatria*, v.5, n.1, set. 2011.

SILVA, Michelle C.; SHIMAUTI, Eliana L. T. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.28, n.2, p.144-148, 2006.

SOARES, Leonardo Ferreira; MELO NETO, Bernardo; SÁ, Ciro Gonçalves e et al. Da mãe África aos filhos Brasil: expressão da herança genética para a anemia falciforme em estudantes do curso de farmácia da Universidade Federal do Piauí. *RBAC*, v.41, n.3, p.235-237, 2009.

VIEIRA, Ana Karine; CAMPOS, Márcia Kanadani; ARAÚJO, Isabella Aparecida de et al. Anemia falciforme e suas manifestações respiratórias. *Rev Med Minas Gerais*, v.20, 4 suppl.3, p.5-11, 2010.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. *Hematologia: Fundamentos e Prática*. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. 1081p.

ZAGO, Marco Antonio; PINTO, Ana Cristina Silva. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.29, n.3, p.207-214, 2007.