

Anemia Falciforme

Fernando Ferreira Costa • Nicola Conran • Kleber Yotsumoto Fertrin

INTRODUÇÃO

O eritrócito tem estrutura e propriedades metabólicas extremamente complexas que ainda hoje são objeto de investigações. O perfeito equilíbrio entre seus diversos constituintes como a membrana celular, as enzimas e a hemoglobina, é extremamente precário e, na opinião de vários investigadores, um verdadeiro “convite ao desastre”. A hemoglobina representa importante fator do controle da integridade do eritrócito. Sua elevada concentração, próxima de 30 g/dL, faculta à hemácia operar com máxima eficiência, mas implica, em contrapartida, um potencial letal. A anemia falciforme é um exemplo clássico de uma alteração mínima na estrutura de hemoglobina capaz de provocar, sob determinadas circunstâncias, uma singular interação molecular e drástica redução na sua solubilidade.

Eritrócitos “peculiarmente alongados e em forma de foice” foram descritos pela primeira vez por Herrick, em 1910, no sangue de um indivíduo anêmico de origem africana. No Brasil, a primeira referência a um paciente com anemia falciforme se deve a Castro, em 1933. Pauling *et al.* demonstraram, em 1949, que indivíduos sofrendo de anemia falciforme possuíam hemoglobina que diferia da normal pela ausência de duas cargas negativas e inauguraram, assim, um novo capítulo na medicina, o das Moléstias Moleculares.

FISIOPATOLOGIA

A alteração molecular primária na anemia falciforme é representada pela substituição de uma única base no códon 6 do gene da globina β , uma adenina (A) é substituída por uma timina (T) (GAG→GTC). Esta mutação resulta na substituição do resíduo glutamyl na posição β 6 por um resíduo valil (β 6Glu→Val) e tem como consequência final a polimerização das moléculas dessa hemoglobina anormal (HbS) quando desoxigenadas.

A substituição do ácido glutâmico por valina na posição β 6 ocorre na superfície da molécula, sem provocar alterações significativas na sua conformação global. A hemoglobina S na conformação oxi é isomorfa à hemoglobina normal, sugerindo que a estrutura das duas moléculas (exceto pela substituição do aminoácido) são similares. As solubilidades das hemoglobinas oxigenadas A e S são semelhantes, embora pequenas diferenças tenham sido detectadas em tampão fosfato concentrado. Em soluções diluídas, as propriedades físicas das hemoglobinas desoxigenadas A e S são também parecidas. No entanto, soluções concentradas de desoxi-hemoglobina S e desoxi-hemoglobina A diferem grandemente, e este fato fornece as bases físico-químicas da gelificação e falcização. A hemoglobina S, quando desoxigenada *in vitro*, torna-se relativamente insolúvel e agrega-se em longos polímeros. Esses polímeros resultam do alinhamento de moléculas de hemoglobina S, unidas por ligações não covalentes e, na descrição desse fenômeno, os termos polimerização, agregação e gelificação são usados como sinônimos. A polimerização da desoxi-hemoglobina S depende de numerosas variáveis, como concentração de oxigênio, pH, concentração de hemoglobina S, temperatura, pressão, força iônica e presença de hemoglobinas normais.

Somente a forma desoxigenada de hemoglobina S sofre polimerização; o fenômeno não ocorre, normalmente, com nenhuma das formas cuja conformação se assemelha à oxi-Hb S, como meta-Hb S, carboxi-Hb S ou cianometa-Hb S.

A polimerização da hemoglobina S é o evento fundamental na patogenia da anemia falciforme, resultando na alteração da forma do eritrócito e na acentuada redução de sua deformabilidade.

A Hemoglobina Fetal (HbF) inibe a polimerização, fenômeno responsável pela redução de sintomatologia clínica nos pacientes com elevados níveis de Hb fetal. Da mesma forma, a HbA participa pouco do polímero e esta é a razão

para a quase ausência de anormalidades clínicas nos heterozigotos para o gene da hemoglobina S.

CINÉTICA DA FALCIZAÇÃO

Todas as hemácias contendo predominantemente hemoglobina S podem adquirir a forma falciforme clássica após desoxigenação, em decorrência da polimerização intracelular da desoxi-Hb S, processo normalmente reversível após a reoxigenação. No entanto, a repetição frequente desse fenômeno provoca lesão de membrana em algumas células, fazendo com que a rigidez e a configuração em forma de foice persistam mesmo após a reoxigenação. Assim, esses eritrócitos, denominados genericamente “células irreversivelmente falcizadas” ou células densas, retêm permanentemente a forma anormal, mesmo na ausência de polimerização intracelular de hemoglobina.

Em decorrência de sua acentuada rigidez, as células irreversivelmente falcizadas têm vida-média reduzida e contribuem significativamente para a anemia hemolítica dos pacientes. No entanto, o quadro clínico da anemia falciforme, contrastando com as demais formas de anemia hemolítica, não dependem substancialmente dos sintomas causados pela anemia propriamente, mas, sim, da ocorrência de lesões orgânicas causadas pela inflamação e obstrução vascular e das chamadas “crises de falcização”. Nos períodos entre as crises, a “fase estável”, os pacientes evoluem praticamente assintomáticos, a despeito da anemia persistente, com níveis de hemoglobina variáveis, mas, em geral, ao redor de 8 g/dL.

O PROCESSO VASO-OCCLUSIVO

O fenômeno de vaso-oclusão ocorre geralmente na microcirculação. No entanto, grandes artérias, principalmente nos pulmões e cérebro, também podem ser afetadas. Atualmente, acredita-se que o fenômeno vaso-oclusivo compreende um processo com várias etapas que envolve interações de hemácias, leucócitos ativados, células endoteliais, plaquetas e proteínas do plasma (Figura 27.1). A liberação intravascular de hemoglobina pelas hemácias fragilizadas, além da vaso-oclusão recorrente e dos processos de isquemia e reperfusão, leva a dano e ativação das células endoteliais da parede do vaso. Como consequência, há indução de uma resposta inflamatória vascular e a adesão de células brancas e vermelhas à parede dos vasos sanguíneos. Tal fato, associado a uma redução na biodisponibilidade de Óxido Nítrico (NO) no interior do vaso e ao estresse oxidativo, pode ocasionar, em alguns casos, uma redução no fluxo sanguíneo e, finalmente, a vaso-oclusão.

- **Vaso-oclusão e o endotélio.** A falcização repetida de hemácias SS pode levar a dano da membrana dos eritrócitos com a exposição de proteínas na superfície celular e a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS). As células falcizadas, e a própria hemoglobina liberada no vaso pelo processo de hemólise, podem ocasionar danos às células endoteliais que revestem

a parede vascular. A subsequente ativação das células endoteliais tem consequências significativas que incluem a expressão de moléculas de adesão, como VCAM-1 (molécula de adesão vascular -1), ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1) e E-selectina na superfície celular e a produção de citocinas e quimioquinas como Interleucina (IL)-8, IL-6 e GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos). O endotélio ativado ainda libera fatores procoagulantes e fatores vasoconstritores potentes, como as Endotelinas 1 e 2 (ET-1, ET-2).

- **A vaso-oclusão e a inflamação.** A anemia falciforme está, geralmente, associada a um estado inflamatório crônico que exerce um papel fundamental na ativação das células endoteliais e células sanguíneas, em especial, dos leucócitos. Diversas moléculas inflamatórias se apresentam em níveis elevados na anemia falciforme, incluindo TNF- α (Fator de Necrose Tumoral- α), IL-1 β , proteína C reativa (todos potentes ativadores do endotélio) além do M-CSF (fator estimulador de colônia de macrófagos), IL-3, GM-CSF, IL-8 e IL-6. Além disso, algumas proteínas anti-inflamatórias como a Heme-Oxigenase-1 (HO-1) e IL-10 também estão aumentadas na anemia falciforme, possivelmente tentando limitar a produção de moléculas inflamatórias e a ativação endotelial na doença.
- **A vaso-oclusão e a adesão celular.** A vaso-oclusão é o resultado de um mecanismo complexo que, aparentemente, culmina na adesão de células vermelhas, leucócitos e plaquetas ao endotélio e à parede vascular que pode causar diminuição no fluxo sanguíneo e, portanto, a vaso-oclusão. A expressão de moléculas como VCAM-1, ICAM-1, selectinas e CD36 na superfície das células endoteliais ativadas tem como consequência a captura das células brancas e vermelhas que, por sua vez, também apresentam propriedades adesivas aumentadas. As células vermelhas e, em especial, os reticulócitos de indivíduos com doenças falciformes apresentam maior capacidade adesiva devido ao grande número de moléculas de adesão como a integrina VLA-4 (integrina $\alpha 4\beta 1$), CD36, ICAM-4 e BCAM/Lu, que estão altamente expressas nessas células e interagem com as moléculas subendoteliais da parede vascular (laminina, trombospondina, fibronectina etc.) ou com as moléculas das células endoteliais (CD36, VCAM-1, BCAM/Lu, P-selectina, entre outras). Os leucócitos, geralmente encontrados em estado ativado na circulação de indivíduos com AF, também aderem com mais facilidade ao endotélio vascular, particularmente na presença de um estímulo inflamatório. Acredita-se, atualmente, que o processo vaso-oclusivo é desencadeado pela adesão de leucócitos, em especial dos neutrófilos, já que são células grandes (12-15 μm) e relativamente rígidas, à parede da microvasculatura. Adicionalmente, os leucócitos

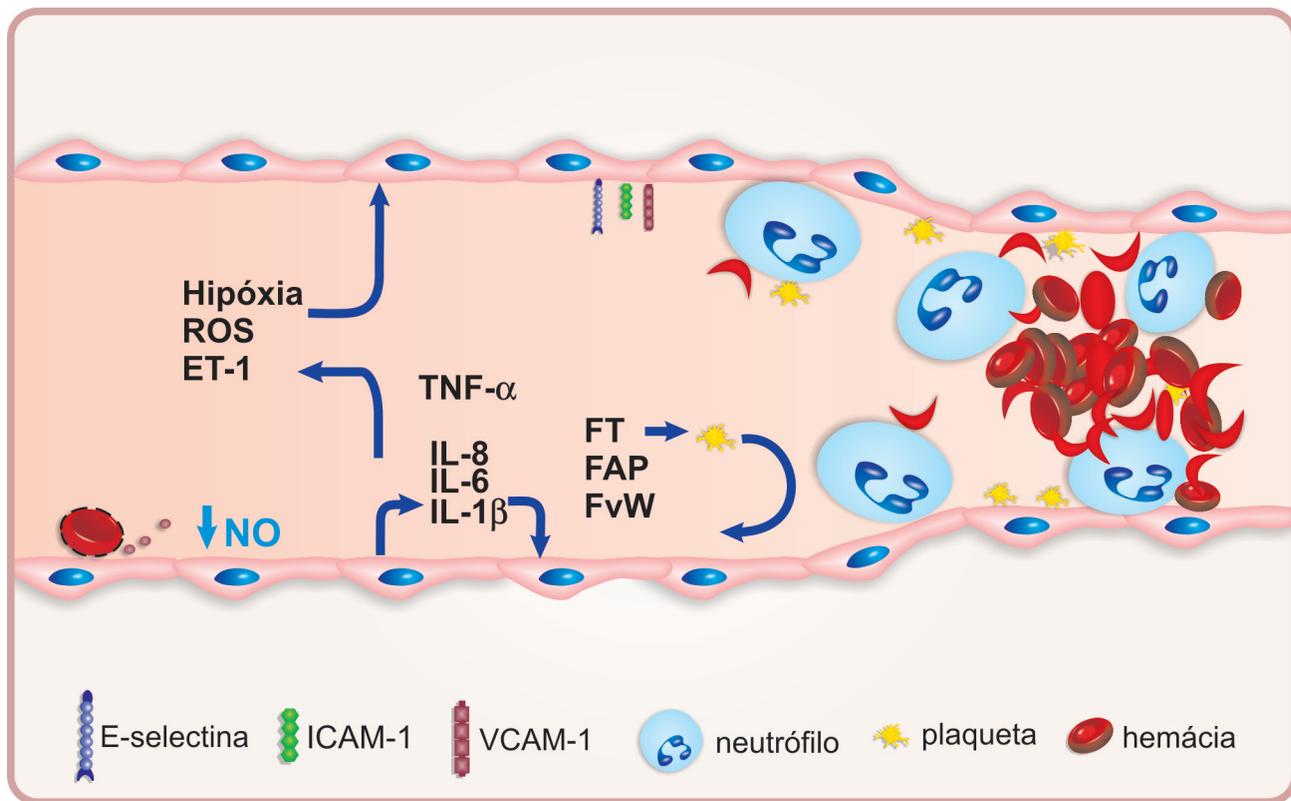


Figura 27.1 Mecanismo de vaso-oclusão na anemia falciforme. O contato direto das hemácias SS e a presença de hemólise intravascular levam à ativação das células endoteliais que revestem o vaso; a presença do heme livre na circulação tem efeito deletério no vaso e ainda consome o Óxido Nítrico (NO) sintetizado pelas células endoteliais. Juntamente com a presença de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), a hipóxia e os vasoconstritores como Endotelina-1 (ET-1), esses mecanismos contribuem para a ativação das células endoteliais. O estado de hipercoagulabilidade leva a níveis aumentados de Fator Tecidual (FT), Fator Ativador de Plaquetas (FAP), Fator de von Willebrand (FvW) e ativação plaquetária. A ativação do endotélio também conta com a presença das plaquetas ativadas no vaso sanguíneo e a sua adesão à parede vascular. Após sua ativação, as células endoteliais aumentam a expressão das moléculas de adesão (como ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina) na superfície do vaso e também liberam mais citocinas e quimiocinas como o IL-8, IL-6 e IL-1 β , que com o TNF- α , contribuem para a inflamação vascular e a ativação das células sanguíneas. Os leucócitos e as hemácias aderem à parede vascular devido à sua ativação e expressão de moléculas de adesão e, também, podem haver interações heterotípicas entre leucócitos aderidos e hemácias. A vasoconstricção elevada e a obstrução física do vaso ocasionam uma redução no fluxo sanguíneo com conseqüente hipóxia e falcização das hemácias, dificultando a passagem do sangue, e finalmente resultando na vaso-oclusão.

aderidos podem intermediar a adesão secundária de hemácias à parede vascular, e a combinação desses episódios inicia o processo vaso-oclusivo, uma vez que ocorre a obstrução física dos pequenos vasos da microcirculação. A interação dos leucócitos com o endotélio é intermediada, na maior parte, pelas integrinas Mac-1 e LFA-1, além de algumas moléculas como a L-selectina, e ligantes da E-selectina na superfície dos leucócitos que, por sua vez, interagem com as moléculas ICAM-1, P-selectina e E-selectina presentes na superfície das células endoteliais. Ademais, há indícios de que um número elevado de granulócitos circulantes está associado à maior incidência de complicações na anemia falciforme. As plaquetas, também encontradas em estado ativado na AF, podem aderir ao endotélio vascular, exacerbando a inflamação local pela liberação de mediadores inflamatórios potentes. Assim sendo, as plaquetas também apresentam papel importante no mecanismo de vaso-oclusão.

- **A vaso-oclusão e o óxido nítrico.** O NO é um gás sinalizador produzido constitutivamente pelas células endoteliais e é responsável pela regulação do tônus vasomotor. A biodisponibilidade do NO está reduzida na AF, principalmente devido ao seu consumo pela hemoglobina livre, liberada na circulação após a hemólise das hemácias. O resultado principal da redução da disponibilidade do NO é a inibição da vasodilatação dependente de NO na vasculatura, contribuindo assim com a vasoconstricção e, portanto, favorecendo potencialmente a vaso-oclusão e participando da fisiopatogenia de algumas manifestações da AF como hipertensão pulmonar e priapismo.
- **Vaso-oclusão, plaquetas e a coagulação.** A fisiopatologia da AF está associada a um estado de hipercoagulabilidade. Indivíduos com AF apresentam níveis elevados de marcadores de ativação de trombina, plaquetas e células endoteliais, tais como o dímero-D, Trombina-Antitrombina (TAT), ligante de CD40 solúvel (CD40L), Fator Tecidual (FT), Fa-

tor Ativador de Plaquetas (FAP), Fator de von Willebrand (FvW), entre outras moléculas. Há dados que indicam uma associação na AF entre a hemólise e a ativação da coagulação, bem como uma possível contribuição da ativação plaquetária para o AVC na doença. Contudo, é provável que a vaso-oclusão recorrente contribua com a hipercoagulabilidade por aumentar a ativação do endotélio e das plaquetas.

- **Vaso-oclusão e o estresse oxidativo.** A produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) é neutralizada, sob condições fisiológicas normais, pela presença de antioxidantes que previnem os danos causados pelas ROS. Na anemia falciforme, múltiplos mecanismos são responsáveis por aumentar a produção de ROS na vasculatura, como, por exemplo, lesões por isquemia-reperfusão que ocorrem nos vasos sanguíneos devido à interrupção e subsequente reestabelecimento do fluxo sanguíneo. A presença de ROS no vaso sanguíneo e a baixa concentração de oxigênio apresentam um papel importante na ativação das células endoteliais, em que a produção de ROS é amplificada pela presença da enzima xantina oxidase ativada e o desacoplamento (ou inativação) da enzima sintase de óxido nítrico, a qual pode produzir ânions superóxidos. A atividade aumentada da NADPH oxidase (devido à leucocitose), a formação de Dimetilarginina Assimétrica (DMAA) e a auto-oxidação da própria hemoglobina S na presença de oxigênio também contribuem com a produção de ROS. Por outro lado, importantes mecanismos de defesa antioxidantes, como os níveis das vitaminas A, C e E e a atividade das enzimas glutatona peroxidase e superóxido dismutase, estão diminuídos na anemia falciforme.

O estresse oxidativo provavelmente apresenta um papel importante em vários mecanismos fisiopatológicos da anemia falciforme. Além da ativação do endotélio, facilitando a hemólise, aumentando as propriedades adesivas das células brancas e vermelhas, e elevando a oxidação dos lipídios presentes na membrana celular, o estresse oxidativo também participa do consumo intravascular de NO.

- **Hidroxiureia (HU) e a vaso-oclusão.** A terapia com hidroxiureia está geralmente associada a um aumento nos níveis de Hemoglobina Fetal (HbF) nos pacientes com anemia falciforme, diminuindo, por sua vez, a falcização das hemácias e promovendo melhora significativa nos níveis de hemólise. Uma taxa menor de hemólise pode reduzir o consumo de NO intravascular, além de diminuir a ativação do endotélio. Evidências apontam que a HU pode agir como um doador de NO *in vivo*, possivelmente melhorando a biodisponibilidade desse vasodilatador na anemia falciforme. Outro efeito importante da terapia com HU é a redução na contagem de leucócitos, já que os leucócitos participam de forma significativa na infla-

ção e na oclusão física dos vasos. Indiretamente, a terapia com HU está associada a uma diminuição na expressão das moléculas de adesão na superfície das células brancas e vermelhas, além de melhorar parcialmente o estado inflamatório e reduzir o estado de hipercoagulabilidade dos pacientes.

PADRÕES DA HERANÇA NA ANEMIA FALCIFORME

► Síndrome, doença e anemia falciforme

O termo “síndromes falciformes” identifica as condições em que o eritrócito sofre falcização após redução na tensão de oxigênio, enquanto que a designação “doenças falciformes” é reservada às situações em que a falcização das hemácias conduz a manifestações clínicas evidentes. Assim, as doenças falciformes incluem a anemia falciforme, que representa o estado homocigoto para a hemoglobina S (SS), e as interações hemoglobina S- β talassemia (S/ β tal), hemoglobinopatia SC (SC), hemoglobinopatia SD (SD) e hemoglobina S-persistência hereditária de hemoglobina fetal (S/PHHF). É importante observar que, nessa definição, o estado heterocigótico para hemoglobina S (“traço falciforme”) é classificado como síndrome falciforme, mas não como doença falciforme.

► Genética populacional das síndromes falciformes

A distribuição geográfica do gene da hemoglobina S na África é expressivamente semelhante àquela do *Plasmodium falciparum*. Indivíduos com HbS em heterocigose, quando infectados por *Plasmodium falciparum*, apresentam vantagem seletiva em relação a indivíduos que não carregam esse gene anômalo. A vantagem seletiva das células AS sobre as AA foi demonstrada *in vitro*, embora seu mecanismo exato ainda não tenha sido completamente elucidado. É interessante observar que propriedades semelhantes de resistência à malária também são relatadas em heterocigotos para hemoglobina E, talassemia, deficiência de G6PD, e em algumas alterações hereditárias da membrana do eritrócito, como a ovalocitose hereditária. Desse modo, a vantagem seletiva do heterocigoto teve como consequência o aumento da frequência do gene da HbS em áreas do mundo em que a malária foi endêmica.

A anemia falciforme prevalece na raça negra, e sua maior incidência ocorre na África, embora seja também encontrada em países mediterrâneos, principalmente Grécia, Itália e Israel, assim como na Arábia Saudita, Índia e nos negros americanos. Nos Estados Unidos, a forma heterocigota afeta aproximadamente 8% da população negra e o número de recém-nascidos portadores de forma grave homocigótica nessa população está estimado em 1/625. Em nosso país, frequências variáveis de 5 a 10% de heterocigotos AS foram descritas em descendentes de africanos. Na população geral do estado de São Paulo, essa porcentagem

é ligeiramente menor que 2%. No estado de Minas Gerais, onde é realizado o maior programa de triagem neonatal do país, o estudo de cerca de 260 mil crianças mostrou um caso de doença falciforme para cada 1.591 nascimentos (1:1.591). Merecem menção os valores para diversos estados brasileiros. Bahia 1:650; Rio de Janeiro 1:1.100; e Rio Grande do Sul 1:10.000, o que mostra a grande diversidade na origem da população brasileira.

► Anemia falciforme

A homozigose para o gene β^S , em geral resultante da herança de um gene anormal do pai e um da mãe, corresponde à forma mais grave das síndromes falciformes. Há ausência de HbA, predominando a produção de HbS acompanhada de quantidades normais de HbA₂ (em geral ao redor de 2,5%) e aumento variável de HbF (em geral inferior a 8%, mas atingindo até 25% em algumas formas especiais).

► Heterozigose para hemoglobina S

Os heterozigotos AS não apresentam nenhuma anormalidade hematológica significativa, embora possa ser observado muito raramente algum eritrócito falcizado no esfregaço de sangue periférico; o nível de hemoglobina é normal, assim como os números de leucócitos e plaquetas. Estima-se que no mundo todo existam 30 milhões de heterozigotos AS e, no Brasil, esse número provavelmente situa-se próximo de 2 milhões.

As complicações clínicas relacionadas à heterozigose da HbS são **extremamente raras** porque a concentração de HbS nas hemácias desses indivíduos é inferior a 50%, tornando-as resistentes à falcização nas condições fisiológicas normais.

Por outro lado, o ambiente metabólico dos rins é bastante propício à falcização, onde ocorrem as mais frequentes complicações no indivíduo AS. Hematúria é a anormalidade mais frequente, seguida da redução da capacidade de concentrar urina (hipostenúria) e aumento na frequência de infecções urinárias na gravidez.

A literatura científica enumera outras possíveis situações de risco para heterozigotos AS, incluindo falcização durante grandes cirurgias, glaucoma agudo em caso de sangramento intraocular, infartos esplênicos em situação de hipóxia grave (como viagens aéreas em cabine não pressurizada, e mergulho submarino), aumento do risco de trombose venosa profunda, maior incidência de carcinoma medular renal e casos anedóticos de priapismo e morte súbita após exercícios exaustivos. Convém enfatizar a raridade dessas complicações.

Os heterozigotos para hemoglobina S não necessitam tratamento médico, e essa alteração aparentemente não altera sua expectativa de vida. Os indivíduos AS devem sempre ser encaminhados para **aconselhamento genético**, uma vez que têm possibilidade de ter filhos com formas mais graves de doenças falciformes.

► Hemoglobinopatia SC

A hemoglobina C é uma variante estrutural de cadeia β da globina, resultante de mutação no mesmo códon β^6 que a hemoglobina S. No caso da HbC, a substituição é GAG→AAG com conseqüente inserção do aminoácido lisina substituindo o ácido glutâmico ($\beta^6 \text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$).

A HbC não participa de maneira efetiva do polímero de desoxi-HbS e, por esse motivo, os pacientes com hemoglobinopatia SC têm evolução clínica mais benigna que pacientes SS. No entanto, é necessário lembrar que esses pacientes também apresentam quase todas as complicações da anemia falciforme: maior suscetibilidade a infecções e fenômenos vaso-oclusivos. Em razão dos níveis de hemoglobina mais elevados e maior viscosidade sanguínea, algumas complicações, como as oftalmológicas e as osteonecroses de cabeça femoral e umeral, são mais frequentes na hemoglobinopatia SC do que na anemia falciforme.

► S/ β -talassemia

Em algumas regiões do Brasil em que houve grande aporte de imigrantes originários da Itália, como o estado de São Paulo, são frequentes filhos de portadores de HbS e de β -talassemia, originando uma forma de doença derivada da herança concomitante dos dois genes anormais, chegando a corresponder a aproximadamente 1/3 do total de pacientes com doenças falciformes. No entanto, é necessário ressaltar que essa associação pode ser observada em todas as regiões do Brasil.

Existem dois tipos de associação: **S/ β^0 talassemia**, com ausência total de produção de HbA, e **S/ β^+ talassemia**, em que ocorre produção predominante de HbS e de quantidades reduzidas de HbA. Do ponto de vista clínico, os pacientes com S/ β^0 talassemia têm evolução mais grave, semelhante aos homozigotos SS. Apesar de a eletroforese de hemoglobina mostrar HbS sem HbA (como na homozigose SS), três achados contribuem para o diagnóstico diferencial: microcitose, hipocromia e níveis elevados de HbA₂. Além disso, o estudo familiar é fundamental para o diagnóstico correto, e mostrará que um dos pais é heterozigoto AS e o outro heterozigoto para β -talassemia (microcitose, hipocromia, elevação de HbA₂ e ausência de HbS na eletroforese). No Brasil, a associação mais comum é com a mutação β^0 do códon 39 (C→T)

Os pacientes com S/ β^+ talassemia podem apresentar evolução clínica grave ou moderada, dependendo da mutação de β -talassemia envolvida. Em geral, a mutação IVS-1-110 (G→A) está associada com evolução mais grave, enquanto que a mutação IVS-1-6 (T→C) acompanha-se de evolução clínica mais benigna. Essas duas mutações são, após a mutação β^0 do códon 39, as mutações talassêmicas mais frequentes no estado de São Paulo.

Importa lembrar que a frequência de talassemia β em negros é reduzida, em geral abaixo de 1%. Assim, a associação entre HbS e β talassemia em negros não é frequente.

Nesses casos, a mutação mais comum é na região promotora do gene β -globina (-88 C→T), também caracterizada por evolução clínica benigna.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico das síndromes falciformes depende fundamentalmente da comprovação da hemoglobina S pela **eletroforese de hemoglobinas**, utilizando conjuntos complementares de suportes e tampões que permitam a distinção das diferentes hemoglobinas anormais. As técnicas mais utilizadas incluem a eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose com pH 8.4, em gel de ágar com pH 6.2, e teste de solubilidade da hemoglobina em tampão fosfato concentrado.

A detecção da HbS pode também ser feita com base em Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) ou Eletroforese com Focalização Isoelétrica (FIE). A alteração molecular pode ser facilmente identificada pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), seguida de sequenciamento do DNA ou digestão com uma enzima de restrição apropriada. Este último é o método utilizado no diagnóstico pré-natal das doenças falciformes, ou em alguns casos de difícil diagnóstico pela eletroforese de hemoglobinas. É importante ressaltar que é quase sempre indispensável para o diagnóstico correto das síndromes falciformes o estudo de todos os familiares disponíveis. Os resultados da eletroforese de hemoglobina são sintetizados na Tabela 27.1.

Todos os recém-nascidos de grupos populacionais onde a frequência da mutação para HbS é elevada devem ser submetidos à **triagem neonatal** para detecção de doença falciforme. Atualmente, são bem conhecidos os benefícios do diagnóstico precoce, introdução de antibioticoterapia profilática e programa adequado de vacinação. Alguns estudos bem controlados mostram que a introdução dessas medidas permite reduzir a mortalidade nos cinco primeiros anos de vida de 25% para aproximadamente 3%.

Os procedimentos laboratoriais para o diagnóstico em amostras de recém-nascidos devem separar com segurança a HbF das outras hemoglobinas. O teste pode ser realiza-

do em sangue de cordão umbilical ou amostras de sangue venoso coletado em papel de filtro, podendo ser utilizada a mesma estratégia de coleta de amostras para outros testes neonatais, como de fenilcetonúria e de hipotireoidismo congênito (“testes do pezinho”). As técnicas comumente utilizadas são a focalização isoelétrica ou cromatografia líquida de alta performance.

Os **níveis de hemoglobina** em pacientes na fase estável da anemia falciforme variam entre 6 a 10 g/dL. Em geral, a anemia é normocrômica e normocítica, embora os níveis de reticulócitos sejam elevados (entre 5 e 20%). Ocasionalmente podem ser observados eritroblastos circulantes. É sempre importante estabelecer os valores hematológicos basais para cada paciente, pois esses valores permanecem relativamente estáveis em um deles, mas variam grandemente em diferentes pacientes. Valores reduzidos de VCM indicam S/ β talassemia ou associação com α -talassemia. Ocasionalmente, pode ocorrer deficiência de ferro em pacientes com doenças falciformes, que também pode levar à hipocromia e à microcitose.

As clássicas **hemácias em forma de foice** são caracteristicamente observadas nas doenças falciformes, embora outras formas aberrantes possam também ser visualizadas. Em recém-nascidos poucas células falcizadas podem ser observadas, devido à elevada porcentagem de HbF. Após o primeiro ano de vida, as células falcizadas tornam-se mais evidentes. Hemácias em alvo também podem aparecer, principalmente na S/ β talassemia e na hemoglobinopatia SC. Com a redução na função esplênica, podem ser identificados corpos de Howel-Jolly. A **hipofunção esplênica** pode ser avaliada também pela contagem de inclusões intracelulares observadas por microscopia de contraste de interferência (quantificação de hemácias com *piis*).

Os clássicos dados laboratoriais de **hemólise** estão presentes: elevação de bilirrubina indireta, redução de haptoglobina sérica, elevação de urobilinogênio urinário e hipoplasia eritroide na medula óssea.

Frequentemente, há **leucocitose**, às vezes com desvio à esquerda, alteração que nem sempre está relacionada a processo infeccioso, podendo ser observada mesmo na fase

Tabela 27.1

► Sumário dos resultados da eletroforese de hemoglobinas nas síndromes falciformes.

Condição	HbS	HbC	HbA	HbF	HbA ₂	Comentário
SS	Predominante	–	–	↑	N	Elevação moderada de HbF
SC	Presente	Presente	–	–	–	HbS ≈ HbC HbA ₂ migra na mesma posição de HbC
S/ β^0 talassemia	Predominante	–	–	–	↑	Elevação moderada de HbF
S/ β^+ talassemia	Predominante	–	Presente	↓	↑	Elevação moderada de HbF Quantidade de HbS > HbA
AS	Presente	–	Presente	↑	–	HbS ≈ HbA

estável. A contagem de **plaquetas** está em geral elevada, podendo atingir até 1.000.000/ μL . Provavelmente, tanto a leucocitose quanto a trombocitose estão associadas à hiperplasia de medula óssea em pacientes com hipofunção esplênica, além do estado inflamatório crônico.

As provas de coagulação são normais durante a fase estável, mas, durante os episódios vaso-oclusivos, alguns testes podem apresentar alterações características de hipercoagulabilidade.

A velocidade de hemossimentação está, geralmente, baixa, não sendo parâmetro útil nas doenças falciformes, pois as hemácias falcizadas dificilmente formam os grupamentos que facilitam a sedimentação.

Nos pacientes não submetidos a transfusões crônicas, os níveis de ferritina são inicialmente normais, podendo apresentar discreta elevação após a terceira década de vida. Ao contrário, nos pacientes submetidos a transfusões repetidas, esses níveis são elevados, podendo ocorrer hemocromatose secundária. Muitas vezes, é necessária a terapia com quelantes de ferro, embora as lesões orgânicas sejam menos acentuadas que aquelas observadas nos pacientes com β -talassemia.

FATORES GENÉTICOS MODULADORES DA GRAVIDADE DA ANEMIA FALCIFORME

Apesar de a alteração molecular ser a mesma, diferentes pacientes com anemia falciforme podem apresentar evoluções clínicas significativamente distintas. O mais conhecido, e talvez o mais importante modulador fenotípico da anemia falciforme, é o nível de HbF. Outros possíveis indicadores da variação fenotípica da anemia falciforme são os haplótipos do gene da β -globina, a região controladora da expressão do complexo do gene da β -globina (LCR = *Locus Control Region*), mutações que causam persistência hereditária de hemoglobina fetal e talassemia α .

Os diversos polimorfismos do DNA em *cis*, ligados ao complexo do gene da β -globina, definem os chamados haplótipos da anemia falciforme. A mesma mutação β^s apareceu independentemente em pelo menos cinco diferentes grupos populacionais, com cinco diferentes composições genéticas nas proximidades do gene da globina β (haplótipos Benin, Bantu, Senegal, Camarões e Árabe-Indiano). Esses haplótipos podem ser utilizados como marcadores de características genéticas em *cis* herdadas com o gene β^s e que podem influenciar a expressão dos genes γ -globina e, conseqüentemente, os níveis de HbF. Os haplótipos Senegal e Árabe-Indiano estão associados com níveis elevados de HbF, ao passo que os haplótipos Benin e Bantu, com níveis menores de HbF. No Brasil, existe certa heterogeneidade na frequência dos diversos haplótipos entre as diferentes regiões geográficas, mas predominam os haplótipos Bantu e Benin.

A talassemia α em negros deriva quase que exclusivamente da deleção de um dos genes α . No Brasil, cerca de 20% dos negros são portadores da heterozigose para

talassemia α conseqüente à deficiência de um gene ($\alpha^{3,7}$). Assim, é frequente a associação entre anemia falciforme e talassemia α . Essa associação tem como conseqüências a redução do VCM e do HCM, menor número de reticulócitos, menor grau de hemólise e maior concentração de hemoglobina, quando comparadas com pacientes que apresentam genótipo normal para os genes da globina α .

Os benefícios na evolução clínica que essas alterações, principalmente a redução na concentração da hemoglobina intracelular, podem produzir ainda não estão completamente estabelecidos. Aparentemente, úlceras de perna, acidente vascular cerebral e anormalidades da retina são menos frequentes em pacientes com herança concomitante de talassemia α , embora alguns estudos apontem que esses pacientes poderiam apresentar mais episódios dolorosos devido ao aumento de viscosidade sanguínea correspondente ao aumento da hemoglobina total circulante.

Polimorfismos em vários genes já foram estudados e associados com o aumento de incidência de complicações nas doenças falciformes e ajudam a explicar a heterogeneidade das apresentações clínicas nesses pacientes, apesar de todos apresentarem a mesma mutação genética. A Tabela 27.2 mostra uma lista de genes agrupados em função de sua importância biológica cujos polimorfismos já foram associados com manifestações clínicas dessas enfermidades.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas nas doenças falciformes são extremamente variáveis, mas são derivadas primariamente da oclusão vascular e, em menor grau, da anemia. Praticamente todos os órgãos podem ser afetados pela oclusão vascular (Tabela 27.3). Os recém-nascidos portadores de doenças falciformes possuem níveis elevados de HbF e, por essa razão, não apresentam manifestações clínicas significativas. De fato, apenas quando os níveis de HbF declinam significativamente aparecem os primeiros sinais e sintomas da doença, em geral após os seis meses de idade.

► Crises de falcização

Os pacientes com doença falciforme apresentam períodos sem manifestações clínicas correspondentes à **fase estável** da doença, que pode ser interrompida por manifestações agudas, denominadas **crises de falcização**: classificadas em crises vaso-oclusivas ou episódios dolorosos, crises aplásticas, hemolíticas e de sequestro.

► Crises vaso-oclusivas

Os episódios dolorosos agudos representam as manifestações clínicas mais comuns e características das doenças falciformes. A frequência e a gravidade das crises variam consideravelmente de paciente para paciente, e em um mesmo paciente, modificando-se bastante em diferentes períodos da vida. Os fatores desencadeantes são variados e incluem

Tabela 27.2

► Genes associados a complicações nas doenças falciformes e sua importância biológica.

Importância	Gene	Dor	STA	Infecção	AVC	Úlcera de perna	Priapismo	NACF	HP	Bil	IRC
Adesão celular	<i>SELP</i>				X						
	<i>ITGAV</i>										
	<i>NRCAM</i>		X								
	<i>PIK3CG</i>		X								
	<i>VCAM1</i>					X					
Angiogênese	<i>TEK</i>					X	X				
Crescimento celular	<i>ANXA2</i>							X			
	<i>IGF1R</i>			X							
Inflamação	<i>IL4R</i>				X						
	<i>TNFA</i>				X						
	<i>CCL5</i>			X							
Metabolismo do colesterol	<i>LDLR</i>				X						
Coagulação	<i>F13A1</i>						X				
	<i>HPA3</i>	X									
	<i>ITGA2</i>		X		X		X	X			
	<i>MTHFR</i>							X [‡]			
Imunidade	<i>HLA (vários)</i>			X	X						
	<i>MBL2</i>	X		X							
	<i>MPO</i>			X							
Metabolismo do óxido nítrico	<i>GCH1</i>	X									
	<i>NOS3</i>		X								
	<i>KL</i>		X			X	X	X	X		
Via TGF-β/SMAD	<i>ACVRL1</i>								X		
	<i>BMP6</i>			X	X	X		X	X		
	<i>BMPR1A</i>			X							
	<i>BMPR1B</i>					X					
	<i>BMPR2</i>								X		
	<i>MAP2K1</i>					X					
	<i>MAP3K7</i>					X					
	<i>SMAD1</i>		X								
	<i>SMAD3</i>		X	X							
	<i>SMAD6</i>			X							
	<i>SMAD7</i>		X			X					
	<i>SMAD9</i>					X					
	<i>SMURF1</i>					X					
	<i>TGFBR1</i>										X
	<i>TGFBR2</i>					X	X		X		
<i>TGFBR3</i>			X	X	X	X	X	X			
Metabolismo da bilirrubina	<i>UGT1A</i>									X	
Desconhecido	<i>STARD13</i>		X								

STA: Síndrome Torácica Aguda. AVC: Acidente Vascular Cerebral. NACF: Necrose Avascular da Cabeça Femoral. HP: Hipertensão Pulmonar. Bil: Doença Biliar e Hiperbilirrubinemia. IRC: Insuficiência Renal Crônica. [‡]relatos controversos

Adaptado de Fertrin e Costa. Expert Rev Hematol2010; 3(4), 443-58.

Tabela 27.3

► Principais manifestações clínicas e complicações das doenças falciformes.

Sistema linfo-hematopoético	Sistema nervoso central
Anemia Asplenia Esplenomegalia crônica (rara) Sequestro esplênico agudo	Acidente isquêmico transitório Acidente vascular cerebral Hemorragia intraparenquimatosa Hemorragia subaracnoidea
Pele	Cardiopulmonar
Palidez Icterícia Úlceras de perna	Cardiomegalia Insuficiência cardíaca Hipertensão pulmonar Infarto pulmonar Pneumonia
Osteoarticular	Urogenital
Síndrome mão-pé Dores osteoarticulares Osteomielite Necrose asséptica da cabeça do fêmur e úmero Osteoporose Compressão vertebral Gnatopatia	Priapismo Hipostenúria, proteinúria Insuficiência renal crônica
Olho	Gastrointestinal e abdominal
Retinopatia proliferativa Glaucoma Hemorragia retiniana ou vítrea	Crises de dor abdominal Cálculos biliares Icterícia obstrutiva Hepatopatia crônica Colestase intra-hepática
	Geral
	Hipodesenvolvimento somático Retardo da maturação sexual Maior suscetibilidade a infecções

infecção, desidratação e tensão emocional de qualquer natureza. As crises dolorosas são mais frequentes na terceira e quarta décadas de vida, e a taxa de mortalidade é mais alta em adultos que as apresentam com maior frequência.

A oclusão microvascular, sobretudo na medula óssea, é o fator inicial do episódio doloroso. Essa oclusão, secundária à falcização das hemácias, causa isquemia dos tecidos o que, por sua vez, provoca uma resposta inflamatória aguda. As crises dolorosas típicas atingem principalmente ossos longos, articulações e região lombar. Outras regiões podem também ser afetadas, como couro cabeludo, face, tórax e pelve.

Episódios agudos de dor e inchaço de mãos e pés (**síndrome das mãos e pés** ou **dactilite**) são frequentes em crianças entre seis meses e dois anos de idade, e extremamente raras após os sete anos de idade. Essas crises vaso-oclusivas são autolimitadas e, em geral, desaparecem após

uma semana, embora possam ocorrer ataques recorrentes. O tratamento é sintomático e, se os sinais persistirem, é importante afastar o diagnóstico de osteomielite.

Uma crise dolorosa grave é definida como aquela que exige tratamento hospitalar com analgésico parenteral por mais de quatro horas. A ocorrência de mais de três episódios graves em um mesmo ano caracteriza doença falciforme com **evolução clínica grave**.

► Crises aplásticas

São caracterizadas por queda acentuada nos níveis de hemoglobina, acompanhada de níveis de reticulócitos reduzidos, caracterizando insuficiência transitória da eritropoese. Em geral, esse tipo de crise é desencadeado pela infecção por parvovírus B19 e ocorre, em 68% dos casos, em crianças. No entanto, em adultos a presença de imunização natural por exposição prévia ao vírus torna mais frequentes infecções

por *Streptococcus pneumoniae*, salmonelas e pelo vírus Epstein-Barr, além de necrose medular óssea extensa, com febre, dor óssea, reticulocitopenia e reação leucoeritoblástica. Outra causa de queda na contagem de reticulócitos é o uso iatrogênico de tensões supramáximas de oxigênio inalatório, que podem suprimir a produção endógena de eritropoetina após dois dias de uso. Essa complicação é autolimitada, e no período de cinco a dez dias a eritropoese volta ao normal. No entanto, no período agudo de anemia, pode ser necessária a terapêutica com transfusões de concentrado de hemácias. A insuficiência medular também pode resultar da deficiência de ácido fólico, especialmente durante a gravidez (também conhecida como crise megaloblástica).

► Crises hemolíticas

Também denominadas de crises hiper-hemolíticas, derivam de um incremento brusco na taxa de hemólise. Esse tipo de crise é raro e aparentemente está relacionado a infecções por *Mycoplasma*, deficiência de G6PD ou esferocitose hereditária associadas. As manifestações clínicas podem incluir agravamento da anemia e acentuação da icterícia. No entanto, antes de fazer o diagnóstico de crise hemolítica, devem ser afastadas outras causas mais frequentes de elevação dos níveis de bilirrubinas, como obstrução por cálculo de vesícula, hepatite ou falcização com colestase intra-hepática.

► Crise de sequestro esplênico

Esse tipo de crise representa um episódio agudo caracterizado pelo acúmulo rápido de sangue no baço. A crise de sequestro esplênico é definida pela queda nos níveis basais de hemoglobina de pelo menos 2 g/dL, hiperplasia compensatória de medula óssea e aumento rápido do baço. Essa complicação ocorre, em geral, após o sexto mês de vida, e torna-se menos frequente após os dois anos de idade. No entanto, pode ocorrer mesmo em adultos portadores de esplenomegalia, especialmente portadores de S/ β -talassemia ou hemoglobinopatia SC. As crises de sequestro esplênico são responsáveis por elevado percentual de mortes nos primeiros dez anos de vida (10-15% em alguns estudos).

► Infecções

Infecções são a principal causa da morbidade e mortalidade na anemia falciforme. Barrett-Connor observou, em interessante e hoje clássico estudo em que 116 pacientes com doenças falciformes foram acompanhados, durante 11 anos, vários dados importantes: a infecção bacteriana é a maior causa de morte na anemia falciforme, particularmente na infância, além de constituir a principal causa de hospitalização. O risco de infecções graves é maior em pacientes com menos de quatro anos de idade, e entre estas se destaca a meningite bacteriana, causada em 78% dos casos por pneumococos. Outros tipos de infecções frequentes são pneumonia, osteomielite, septicemia e infecção urinária. As bactérias envolvidas são mais comumente (embora não exclusivamente) aquelas

que caracteristicamente possuem envoltório de polissacarídeos tais como: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp, *Klebsiella* sp e *Staphylococcus aureus*, além de *Mycoplasma* sp.

As razões da maior suscetibilidade à infecção apresentada pelos pacientes com doenças falciformes ainda não são totalmente conhecidas. Aparentemente, as múltiplas lesões orgânicas e a asplenia (orgânica ou funcional) têm papel preponderante. Além disso, são descritas deficiências de opsoninas séricas, defeito na via alternativa do complemento, falta de tuftsin, alteração na atividade da via hexose-monofosfato dos leucócitos e defeitos imunes.

É relevante ressaltar que intervenções diagnósticas e terapêuticas rápidas nos casos com suspeitas de infecção bacteriana podem ser cruciais para salvar a vida do paciente.

As alterações histopatológicas no baço de pacientes com anemia falciforme são conhecidas. Inicialmente, há uma esplenomegalia consequente à congestão da polpa esplênica em virtude da obstrução por grandes quantidades de células falcizadas, acompanhada de hemorragias ao redor dos corpúsculos de Malpighi. A oclusão vascular provoca repetidos microinfartos, tornando o órgão fibrótico e atrófico. Esses fenômenos são coincidentes com os achados clínicos observados à palpação do baço nos pacientes com anemia falciforme. Comumente, há esplenomegalia nos primeiros anos de vida, seguida de ausência do órgão após os seis anos de idade, resultante da autoesplenectomia acompanhada de fibrose. As repercussões da hipofunção esplênica nas doenças falciformes concentram-se principalmente na maior suscetibilidade a infecções. O grau de comprometimento da função esplênica é mais acentuado em pacientes com anemia falciforme e S/ β^0 talassemia, quando comparados aos pacientes com hemoglobinopatia SC ou HbS/ β^+ talassemia. No entanto, mesmo em pacientes que conservam o baço ou têm esplenomegalia, a função do órgão pode estar comprometida, caracterizando a “asplenia funcional”.

Em pacientes com doenças falciformes, não é rara observação de osteomielite secundária a *Salmonella typhimurium*, embora esse tipo de infecção também possa ocorrer por germes mais comuns como *Staphylococcus aureus*. Infecções do trato urinário são em geral associadas com bactérias gram-negativas, principalmente *Escherichia coli*.

► Complicações cardíacas

As manifestações cardíacas são relacionadas à circulação hiperdinâmica secundária aos mecanismos compensatórios da anemia. A radiografia de tórax mostra cardiomegalia global mesmo em pacientes jovens. Também são observadas comumente artérias pulmonares proeminentes e aumento no padrão vascular pulmonar. Dados convincentes mostram que isquemia miocárdica pode ocorrer mesmo em pacientes jovens, embora não seja um evento comum. As hipóteses para explicar a baixa frequência de oclusão importante de artérias coronárias são a circulação hiperdinâmica e os baixos níveis de

colesterol observados nos pacientes com doenças falciformes. Alguns pacientes podem evoluir para insuficiência cardíaca, principalmente depois da segunda década de vida. A pressão arterial em pacientes com doenças falciformes é, em geral, inferior à observada em populações controles.

► **Complicações pulmonares**

As alterações pulmonares nas doenças falciformes são provocadas por fenômenos vaso-oclusivos e infecções. Com frequência, ambas ocorrem simultaneamente.

Os episódios agudos são denominados de **Síndrome Torácica Aguda** (STA), e são caracterizados por dor torácica, febre, dispneia, opacidade nova na radiografia de tórax e queda no nível de hemoglobina, podendo evoluir com hipóxia grave. Esse tipo de complicação é hoje uma das causas mais comuns de morte, e a segunda causa mais comum de hospitalização em pacientes com doenças falciformes nos Estados Unidos. É três vezes mais frequente em crianças do que em adultos, sendo mais comum nos homocigotos SS, seguidos por S/ β^0 talassemia, hemoglobinopatias SC e S/ β^+ talassemia, em ordem decrescente de frequência. A STA pode ser causada por infarto de costela ou esterno, pneumonia, embolia pulmonar após necrose de medula óssea, ou infarto pulmonar devido a falcização *in vivo*. A investigação diagnóstica da STA deve incluir radiografias de tórax seriadas, cultura de secreção pulmonar quando possível, hemoculturas, monitoramento da gasometria, acompanhamento dos níveis de hemoglobina, estudo da ventilação-perfusão ou angiotomografia quando indicada a pesquisa de tromboembolismo.

A função pulmonar pode ser anormal mesmo em pacientes que não apresentem antecedentes prévios de doença pulmonar. A hipertensão pulmonar na doença falciforme pode ser de origem arterial, venosa ou mista. Até 20% dos pacientes terão hipertensão pulmonar leve ou limítrofe (Pressão Sistólica de Artéria Pulmonar (PSAP) estimada acima de 35 mmHg), e 10% terão hipertensão pulmonar moderada ou grave (PSAP acima de 45 mmHg). Um valor de PSAP de 35 mmHg equivale aproximadamente a uma velocidade de fluxo regurgitante da válvula tricúspide de 2,5 m/s, enquanto valores de entre 2,5 e 2,9 m/s se associam a um risco relativo de óbito de 4,4, e acima de 3,0 m/s, o risco é de 10,6 vezes. Assim, recomenda-se rastreamento anual com ecocardiograma transtorácico, com medida da PSAP e fluxo regurgitante da válvula tricúspide. Se o fluxo regurgitante for >2,5 m/s e/ou PSAP elevada, considerar cateterismo cardíaco direito para confirmação, e se o fluxo for >3,0 m/s ou sinais de disfunção cardíaca direita, deve-se realizar cateterismo cardíaco direito e considerar programa regular de transfusão e hidroxureia. O uso crônico do inibidor de fosfodiesterase-5 sildenafil não foi bem-sucedido em um estudo, e aumentou a incidência de crises dolorosas.

► **Complicações neurológicas**

Algum tipo de comprometimento neurológico acomete cerca de 25% dos pacientes com doenças falciformes. Essas

alterações são mais comuns em pacientes SS do que em pacientes com hemoglobinopatias SC ou S/ β talassemia. As complicações clínicas no sistema nervoso central incluem acidente vascular cerebral, hemorragia cerebral e ataques isquêmicos transitórios. Infartos cerebrais são mais frequentes em crianças, com pico de incidência até os seis anos de idade, e em adultos após os trinta anos de idade, ao passo que hemorragia intracerebral é mais frequente em adultos entre as segunda e terceira décadas de vida. Aparentemente, novos vasculares (conhecidos como *moya moya*) envolvendo vasos frágeis e dilatados, que se desenvolvem como circulação colateral ao redor de áreas de infarto e aneurismas, são os fatores causais das hemorragias em adultos.

No sistema nervoso, ao contrário de outras regiões, vasos maiores parecem ser os locais preferencialmente acometidos por vaso-oclusão. As complicações neurológicas são graves e podem ser fatais em até 15% dos casos.

A terapêutica básica nas alterações vaso-oclusivas no sistema nervoso central é a transfusão de concentrado de hemácias. O diagnóstico preciso e o início rápido da terapêutica transfusional impedem a progressão da doença e podem mesmo reverter as manifestações clínicas. A hemoglobina S deve ser mantida abaixo de 30% durante a terapêutica transfusional, cuja duração não deve ser inferior a cinco anos. Alguns dados indicam que provavelmente essa terapêutica deve ser mantida indefinidamente.

O exame com Doppler ultrassonográfico transcraniano detecta precocemente as lesões, com base na medida das velocidades do fluxo sanguíneo nos principais vasos que irrigam o encéfalo. Altas velocidades identificam as crianças potencialmente suscetíveis a sofrer AVC, que pode ser evitado por um esquema de transfusão crônica.

► **Complicações hepatobiliares**

A excreção contínua e elevada de bilirrubinas leva à formação de cálculos biliares. Embora tenham sido relatados cálculos em crianças de três ou quatro anos de idade, essa complicação é comum em pacientes adultos. A colecistectomia era anteriormente reservada para pacientes que apresentavam sintomas significativos (dois ou três episódios de dor no período de seis meses), porém pode ser indicada mesmo nos pacientes assintomáticos, pelo alto risco de complicações com crises vaso-oclusivas graves e síndrome torácica aguda no caso de colecistite aguda. As alterações na função hepática podem ser relacionadas à falcização intra-hepática, infecções adquiridas na transfusão ou hemosiderose transfusional.

A denominação síndrome do quadrante superior direito designa episódio agudo caracterizado por hiperbilirrubinemia extrema, aumento rápido do fígado, febre e dor acentuada. O diagnóstico diferencial desta condição inclui colecistite aguda, pancreatite, hepatite aguda, crise dolorosa e um possível sequestro hepático. Os níveis de enzimas hepáticas são anormais e os níveis de bilirrubina podem chegar até a 100 mg/dL. A etiologia dessa complicação não está ainda bem elucidada. O tratamento recomendado é a

Indicação para tratamento

- Pacientes com SS, S/β⁰-tal, S/β⁺-tal que apresentam episódios dolorosos graves frequentes (três ou mais internações em 12 meses), história de síndrome torácica aguda, anemia grave (Hb abaixo de 6 g/dL), ou outra complicação vaso-oclusiva grave (priapismo, hipertensão pulmonar).
- O uso em hemoglobinopatia SC é discutível

Avaliação de valores basais

- Hemograma, HbF, exames bioquímicos, teste de gravidez, na ausência de programa de transfusão crônica

Início do tratamento

- Hidroxiureia 10-15 mg/kg/dia em dose única diária por 6-8 semanas. Hemograma a cada duas semanas, níveis de HbF a cada 6-8 semanas, exames bioquímicos 2-4 semanas

Tratamento contínuo

- Se as contagens permanecem em faixa aceitável, aumentar progressivamente as doses a cada 6-8 semanas até atingir os objetivos do tratamento

Objetivos do tratamento

- Diminuição de crises de dor
- Aumento de HbF para > 15-20%

- Incremento nos níveis de Hb, se a anemia for grave
- Melhora do estado geral
- Mielotoxicidade aceitável (granulócitos ≥2.500/μL e reticulócitos ≥75.000/μL e plaquetas ≥5.000/μL)

Na ausência de aumento de HbF (ou do VCM):

- Excluir má adesão ao tratamento
- Provável ausência de resposta biológica
- Aumentar dose cuidadosamente até 2-2.5 g/dia (dose máxima 35 mg/kg/dia). O período de tratamento deve ser de 6-12 meses para considerar ausência de resposta

Cuidados especiais

- Pacientes com insuficiência renal ou hepática
- Homens e mulheres devem tomar medidas anticoncepcionais durante o tratamento, pois a hidroxiureia é teratogênica. Após atingir nível estável e não tóxico de hidroxiureia, o hemograma pode ser realizado a cada 4-8 semanas para verificar mielotoxicidade aceitável (granulócitos ≥2.500/μL e reticulócitos ≥75.000/μL e plaquetas ≥95.000/μL)

Adaptado de Steinberg MH. The Scientific World Journal 2008; 8:1295-1324. N Engl J Med 1999;340:1021-30. Current use of hydroxyurea in sickle cell disease. American Society of Hematology – Education Program, 2000.

transfusão de substituição, mantendo níveis de HbS menores que 10%. Em crianças, a evolução é, em geral, favorável, mas em adultos o quadro pode ser de difícil resolução.

► Complicações genitourinárias

O rim é extremamente suscetível a complicações em pacientes com doenças falciformes devido às características peculiares de seu microambiente, que incluem reduzidas tensões de oxigênio, pH ácido e alta tensão osmótica. Esse tipo de ambiente facilita a ocorrência de falcização e infarto na medula renal, com conseqüente hematúria e inabilidade de concentrar urina (hipostenúria). É importante lembrar que essas complicações podem ocorrer não somente em pacientes com doenças falciformes, mas também em heterozigotos para hemoglobina S (traço falciforme, AS). O tratamento da hematúria é conservador, em geral, repouso no leito e hidratação adequada levam à remissão espontânea. No entanto, algumas vezes a hematúria é de tal intensidade que é necessária transfusão de sangue.

A excreção de potássio também está reduzida, e episódios de hipercalemia foram descritos. Ocasionalmente, podem ser observados níveis elevados de ácido úrico devido à hiperplasia de medula óssea e conseqüente aumento na produção de urato em razão do metabolismo das purinas, além da redução na depuração de urato pelos túbulos renais.

- **Proteinúria** ocorre em 26% dos pacientes com doença falciforme e creatinina sérica elevada em

7%. A lesão anatomopatológica é representada por aumento glomerular e glomerulosclerose periférica focal segmentar. O tratamento com enalapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina, parece reduzir a proteinúria, sugerindo que a hipertensão capilar pode ser um fator patogênico na nefropatia da anemia falciforme. Em pacientes com insuficiência renal crônica, deve ser iniciado programa de hemodiálise e, se possível, indicado transplante renal.

- **Priapismo** é uma complicação relativamente frequente e ocorre quando as células falcizadas obliteram os corpos cavernosos e esponjoso e impedem o esvaziamento do sangue do pênis. Existem duas apresentações clínicas: priapismo agudo e priapismo recorrente ou “intermitente” (do inglês *stuttering*). A apresentação aguda corresponde à ereção dolorosa, prolongada, que persiste por várias horas, ao passo que o priapismo recorrente é caracterizado por episódios reversíveis da ereção que podem ocorrer em períodos variáveis, com duração de minutos, e também em múltiplos episódios no mesmo dia.

O tratamento deve ser feito com repouso, hidratação, analgésicos e, nos casos mais graves, transfusão de substituição para manter níveis de HbS abaixo de 30%. Em alguns casos, aparentemente, a hidroxiureia parece ser útil. Quando não houver resposta aos tratamentos clínicos, a

intervenção cirúrgica pode ser necessária; uma complicação frequente é a disfunção erétil. Em relação ao tratamento medicamentoso, um único pequeno estudo randomizado com 11 pacientes mostrou evidência de que o dietilstilbestrol pode ajudar a abortar a crise de priapismo e doses menores (1 a 5 mg por dia) poderiam funcionar como profiláticas de novas crises. Há relato anedótico de melhora de priapismo com hidralazina e com leuprolide, um análogo de Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH), como forma de profilaxia, porém também provoca “castração química”. Houve relatos de sucesso com etilefrina oral ou injetável intracavernosa e de profilaxia dos casos “intermitentes”. O papel dos inibidores de fosfodiesterase-5, como o sildenafil, ainda é incerto, com relato de seu uso em três pacientes, com alívio agudo do priapismo em até 90 minutos. No entanto, há relato de um caso de priapismo desencadeado por uso da mesma medicação em portador de traço falciforme.

► **Complicações oftalmológicas**

As complicações oftalmológicas são frequentes nas doenças falciformes e incluem anormalidades na conjuntiva, infartos orbitários, hemorragia retiniana e retinopatia proliferativa. A retinopatia resulta de lesões oclusivas arteriolas que levam a microaneurismas e proliferação neovascular colateral. Essa alteração é mais frequente em pacientes com hemoglobinopatia SC do que em outras doenças falciformes. Seguimento regular com oftalmologista deve fazer parte do tratamento de pacientes com doenças falciformes porque o tratamento precoce com fotocoagulação pode prevenir a progressão de retinopatia e cegueira. Deve-se lembrar, também, que mesmo o paciente com traço falciforme inspira cuidados quando ocorre trauma ocular com hifema (sangramento intraocular na câmara anterior), pelo risco de glaucoma agudo e cegueira por obstrução da drenagem ocular por hemácias falcizadas.

► **Complicações osteoarticulares**

A complicação mais comum é a necrose asséptica da cabeça do fêmur, e afeta cerca de 10% das pacientes, podendo chegar a mais de 50% dos portadores de hemoglobinopatia SC. Outras regiões ósseas podem também ser afetadas pela necrose vascular, como corpos vertebrais e cabeça do úmero. A necrose asséptica da cabeça do fêmur aparenta estar associada positivamente com a idade, frequência de episódios dolorosos, deleção do gene da α -globina e níveis de hemoglobina. O diagnóstico algumas vezes pode requerer imagens de ressonância nuclear magnética. O tratamento é sintomático: inclui analgésicos, repouso e redução de carga naquele membro. Em muitos casos é necessária a realização de cirurgia e substituição óssea, mas não há evidência de superioridade da descompressão cirúrgica sobre a fisioterapia na prevenção da progressão da doença.

A osteoporose precoce é uma complicação que vem sendo progressivamente mais diagnosticada na doença fal-

ciforme, e recomenda-se rastreamento anual com densitometria mineral óssea a partir dos 18 anos de idade. Ingestão aumentada de cálcio, banhos de sol, além de pesquisar e controlar hipomagnesemia podem ser condutas adequadas para prevenção de osteoporose. Apenas um estudo com 14 pacientes avaliou o tratamento da osteopenia na doença falciforme com reposição de carbonato de cálcio e vitamina D, com melhora da densidade óssea; o tratamento com alendronato é extrapolado a partir dos estudos de osteoporose em mulheres pós-menopausa, pois não há estudos prospectivos em pacientes com doença falciforme.

► **Manifestações cutâneas**

Além de manifestações comuns às demais anemias hemolíticas, como icterícia e palidez, as doenças falciformes caracterizam-se pela presença de úlceras no terço inferior das pernas, especialmente na região maleolar. A prevalência de **úlceras de perna** na anemia falciforme é estimada em 5 a 10% dos pacientes. É mais comum em homens e em pacientes mais velhos, e raras nas crianças e doenças falciformes heterozigóticas duplas. É uma complicação altamente incapacitante, principalmente para jovens. O tratamento é quase sempre insatisfatório e inclui cuidados locais da ferida: higiene, antibióticos, e repouso. O repouso prolongado é fundamental, mas quase sempre é difícil de ser realizado por pacientes com atividade física normal.

Nos casos crônicos, de difícil tratamento, já foram utilizados bota de Unna, transfusões regulares, enxerto de pele, sulfato de zinco e fatores de crescimento de granulócitos. Não há evidências de que há melhora das úlceras com programa regular de transfusão crônica. O tratamento com hidroxiureia parece não ser efetivo, e um estudo demonstrou que não há aumento da incidência de úlceras com o uso de hidroxiureia em pacientes com anemia falciforme. A reposição oral de sulfato de zinco não demonstrou melhora estatisticamente significativa em outro estudo. Uma complicação que deve sempre ser pesquisada é a osteomielite.

► **Gravidez**

Com os cuidados terapêuticos atuais, a morte materna é complicação rara nas doenças falciformes. Estudos realizados nos últimos trinta anos revelaram redução progressiva nos índices dessas complicações. Os primeiros relatos descreviam problemas em cerca de um terço das gestações, enquanto que atualmente essa porcentagem foi reduzida a 1,6%, que é equivalente à de populações-controle normais. Algumas das principais complicações durante a gravidez e o puerpério incluem abortos espontâneos, crescimento intrauterino retardado, infecções, insuficiência cardíaca congestiva, fenômenos tromboembólicos e pré-eclâmpsia.

- **Abortos espontâneos.** Complicação de etiologia desconhecida, parece ter menor frequência nas portadoras de hemoglobinopatia SC em relação às SS, mas tem incidência desconhecida nas S- β -talassêmicas. Aumento de aneuploidia ou outras

anormalidades cromossômicas e malformações fetais significativas não têm sido descritas com maior incidência nessa população de doentes. Especula-se que lesões microvasculares na placenta causadas pelas hemácias falcizadas tenham papel mais importante na fisiopatologia das perdas gestacionais do primeiro trimestre do que o próprio grau de anemia das doentes acometidas.

- **Retardo de crescimento intrauterino.** Ocorre com frequência elevada em pacientes com anemia falciforme, e com menor frequência em portadoras de hemoglobinopatia SC ou S- β -talassemia. Numerosas causas contribuem para esse quadro, porém dois fatores que agem desfavoravelmente no crescimento fetal intrauterino são a hipóxia e a desnutrição. A placenta de portadoras de anemia falciforme é anormal em tamanho, localização, inserção na parede uterina e histologia. Anemia materna promove diminuição do fluxo sanguíneo na região placentária, causando déficit de crescimento da membrana placentária. Episódios frequentes de vaso-oclusão podem ainda contribuir para o retardo do crescimento intrauterino, sendo possível que arteríolas decíduais sejam obstruídas por agrupamentos de hemácias falcizadas, promovendo hipoperfusão e hipóxia da membrana placentária. Provavelmente essas lesões ocorrem precocemente no período gestacional, explicando por que programas profiláticos de transfusões sanguíneas realizadas em período ulterior não modificam significativamente a evolução desse processo.
- **Infecções.** São provavelmente as complicações mais comuns das doenças falciformes, com frequência estimada em 28 a 67% dos casos. A infecção urinária é encontrada em 28% dos casos, superando o grupo controle normal, com apenas 15%. Inicialmente, a infecção urinária é assintomática, mas com o transcorrer da gravidez, há possibilidade de exacerbação da bacteriúria com aumento na frequência de prematuridade e de recém-nascido pequeno para a idade gestacional. As pacientes devem, pois, ser investigadas e tratadas precocemente durante o acompanhamento pré-natal.
- **Dores ósseas.** Episódios de dores ósseas são frequentemente observados nas doenças falciformes. Durante a gravidez, principalmente no terceiro trimestre, pode haver maior incidência dessa complicação.
- **Anemia.** Durante o terceiro trimestre, principalmente ao redor de 32-34 semanas de gravidez, há redução nos níveis de hemoglobina, tanto em mulheres normais como em mulheres com doenças falciformes. Essa redução é de aproximadamente 30%, sendo agravada por deficiência de folato, quadros infecciosos ou inflamatórios, crises aplásticas ou acentuação da hemólise.
- **Pré-eclâmpsia.** A frequência de pré-eclâmpsia é elevada em mulheres com doenças falciformes, po-

dendo agravar as doenças renais preexistentes. Por outro lado, a presença de proteinúria e hipertensão arterial em pacientes com lesão renal prévia pode ser confundida com o diagnóstico de pré-eclâmpsia. O diagnóstico deve ser sugerido quando há hipertensão arterial associada com edema e proteinúria após a 20ª semana de gravidez. Essa afirmação é consequência do fato de que, habitualmente, na doença falciforme, os níveis pressóricos são inferiores aos de indivíduos normais, e durante a gestação normal observa-se pressão arterial mantida em níveis inferiores aos de mulheres grávidas normais até a 20ª semana. Dessa forma, níveis pressóricos iguais ou superiores a 125 \times 75 mmHg devem ser rigorosamente monitorizados, pois a existência de pré-eclâmpsia é acompanhada de alta taxa de mortalidade.

► **Morbidade e mortalidade perinatal**

O desenvolvimento de centros especializados para tratamento multidisciplinar de pacientes com doenças falciformes nos Estados Unidos da América influenciou substancialmente a redução na incidência de natimortos e prematuridade. Os estudos anteriores à implantação desses centros de atendimento apresentavam taxas de 24 a 32% dessas complicações. Atualmente, esses valores são de 5% nesse país. Não existem dados a esse respeito no Brasil.

Recém-nascidos de baixo peso são comumente observados, com incidência de 31%. As razões desse fato provavelmente estão relacionadas à anemia e ao comprometimento de vasos placentários, como descrito anteriormente.

► **Infertilidade e contracepção**

Não existem dados convincentes na literatura que estabeleçam diferenças quanto à capacidade reprodutiva de portadoras de doenças falciformes em relação a mulheres normais. No entanto, existe atraso puberal significativo nessas pacientes, o que em parte pode explicar os dados conflitantes concernentes à fertilidade dessa população. Entre os métodos contraceptivos mais amplamente empregados em portadoras de doenças falciformes, encontram-se os de barreira, géis espermicidas, dispositivos intrauterinos, acetato de medroxiprogesterona e anticoncepcionais orais. Aparentemente, não há aumento da incidência de infecções ginecológicas com os métodos utilizados.

TRATAMENTO

Pacientes com doenças falciformes devem, sempre que possível, ser acompanhados regularmente em serviços especializados (Centros de Atenção a Doenças Falciformes) com a presença de equipes multidisciplinares (médicos, psicólogos, enfermeiros, assistentes sociais e fisioterapeutas). Desse modo, os objetivos básicos da terapêutica consistem no tratamento das complicações específicas e em cuidados gerais da saúde. Além dos cuidados gerais para acompanhamento do crescimento, desenvolvimento somático e

psicológico, e tratamento específico de lesões orgânicas (como colecistopatia, úlceras de pernas, osteomielite etc.), o tratamento a longo prazo apoia-se em: a) suplementação com ácido fólico (5 mg/dia), deve ser sempre realizada devido à hiperplasia eritropoética; b) uso de medicamentos que promovem o aumento da hemoglobina fetal (como a hidroxiureia) em pacientes selecionados; c) profilaxia de infecções; d) tratamento das crises dolorosas vaso-oclusivas; e) tratamento das demais crises agudas (aplásticas, sequestro esplênico, neurológicas, síndrome torácica aguda); e) tratamento das infecções.

► **Aumento na síntese de hemoglobina fetal**

Vários agentes farmacológicos são capazes de aumentar a produção de hemoglobina fetal ou atuar na seleção de precursores eritrocitários que mantêm a habilidade de produzir HbF. Entre essas drogas, podem ser incluídas a 5-azacitidina, a Hidroxiureia (HU) e os derivados do butirato.

A hidroxiureia é uma droga utilizada como quimioterápico no tratamento de neoplasias hematológicas, agindo por meio do bloqueio da síntese de ácidos nucleicos pela inibição da ribonucleotídeo redutase. O mecanismo exato pelo qual a HU aumenta a produção de HbF ainda não é completamente conhecido. Os efeitos benéficos, tanto clínicos como hematológicos, da hidroxiureia na anemia falciforme foram demonstrados de forma inequívoca no estudo multicêntrico MSH envolvendo 299 pacientes adultos. Os pacientes tratados com a droga mostraram redução de 50% na frequência de hospitalização e incidência de crises dolorosas, na frequência de síndrome torácica aguda e na necessidade transfusional. Outro estudo, com pacientes portadores de S- β -talassemia, demonstrou que a frequência e duração das internações foi reduzida. A segurança de seu uso em crianças a partir de seis meses de idade foi demonstrada em alguns estudos, tais como o HUG-KIDS e o BABY-HUG.

► **Crises vaso-oclusivas**

As crises agudas dolorosas são de difícil tratamento e a conduta adequada depende da gravidade da dor e da presença ou não de outras complicações concomitantes. As regras básicas no tratamento dessas complicações são: a) procurar e tratar agressivamente o fator desencadeante, principalmente infecções; b) hidratação adequada por via oral ou endovenosa; c) utilização adequada de analgésico para aliviar a dor.

Nos casos de dor leve ou moderada, o tratamento pode ser ambulatorial, mas muitos casos necessitam de internação devido à gravidade do episódio doloroso. Os analgésicos mais utilizados incluem paracetamol, ácido acetil-salicílico, dipirona e ibuprofeno. Frequentemente, são necessários opioides que incluem codeína, tramadol e morfina.

O tipo de analgésico utilizado depende da gravidade do episódio doloroso: para crises leves, podem ser utilizados

paracetamol, ácido acetil-salicílico, dipirona e ibuprofeno; nos casos moderados, sem resposta à medicação inicial, pode então ser associada codeína ou tramadol; nas crises dolorosas graves, deve ser administrada morfina. Há contraindicação relativa do uso de meperidina por alguns serviços em função de seu maior potencial de indução de dependência física a longo prazo, e redução do limiar convulsivo por seus metabólitos após uso por mais de 72 horas, embora represente boa alternativa nas crises envolvendo vias biliares, por induzir menor espasmo de musculatura lisa. A seleção dos analgésicos apropriada deve ser feita com base na história prévia do paciente a terapêutica da dor.

A ingestão hídrica diminui durante as crises dolorosas. Como a capacidade de concentrar urina está prejudicada, a perda de líquidos e desidratação podem ocorrer rapidamente. Desse modo, uma hidratação adequada deve ser instituída rapidamente e o balanço hídrico deve ser medido nos pacientes internados. Nesses casos, a hidratação deve ser endovenosa. Nos casos menos graves, em tratamento ambulatorial, a hidratação deve ser via oral. Os objetivos básicos da hidratação incluem correção da deficiência hídrica e de eletrólitos, manutenção da concentração sérica de eletrólitos e administração de um volume de fluidos (parenteral e oral) igual a uma vez e meia a necessidade diária. A escolha do tipo de hidratação depende do estado do paciente e dos valores dos eletrólitos. Para pacientes com crises não complicadas, a hidratação pode ser feita com glicose 5% e salina normal em proporção 1:1. Para pacientes adultos, a quantidade indicada é de 3 litros/dia se a função cardíaca for normal, ao passo que em crianças depende do peso do paciente. Esse tipo de hidratação deve ser acompanhado com cuidado para evitar insuficiência cardíaca congestiva ou desequilíbrio eletrolítico iatrogênico.

► **Tratamento das infecções**

A conduta global relacionada às infecções em pacientes com doenças falciformes incluem: a) imunização para prevenir infecção; b) penicilina profilática; e c) tratamento adequado do paciente com febre.

Crianças com doenças falciformes apresentam produção normal de anticorpos após vacinação e devem receber todas as imunizações recomendadas para uma criança normal. Além disso, devem ser imunizadas contra pneumococo, pela asplenia funcional.

Todas as crianças com doenças falciformes devem receber penicilina profilática com início aos dois ou três meses de idade, mantida continuamente até pelo menos os cinco anos de idade. Adicionalmente, em locais onde a disponibilidade de acesso a serviços médicos seja limitada, a profilaxia com penicilina após os cinco anos pode ser benéfica. A profilaxia pode ser feita com penicilina oral ou com penicilina benzatina a cada 21 dias. Os benefícios desse tratamento são tão significativos, que em todas as populações em que a frequência do gene β^s for elevada, devem ser realizados programas de

Septicemia fulminante

Os agentes mais comuns são *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. O curso é rapidamente letal, ocorrendo morte em menos de 24 horas; algumas vezes a progressão é mais lenta e insidiosa. A taxa de mortalidade é de cerca de 50%, mas o diagnóstico precoce e o tratamento vigoroso reduzem drasticamente a mortalidade. A maioria dos episódios ocorre em crianças, em geral menores de dois anos de idade. Febre é o primeiro e mais importante sintoma, e em crianças pode ser a única indicação de processo infeccioso. De modo geral, aumento de temperatura, da velocidade de hemossedimentação, do número de leucócitos e da proporção de bastonetes são sinais de infecção bacteriana grave. Outros sinais ou sintomas são convulsões, coma, choque circulatório, coagulação intravascular disseminada, síndrome de Waterhouse-Friedrichsen (insuficiência adrenal aguda). Embora ocorra envolvimento meníngeo, geralmente não há sinais no exame físico, nem no líquido cefalorraquidiano. As infecções pneumocócicas são menos frequentes após a primeira década de vida, e outros agentes encontrados na população normal tornam-se comuns, sugerindo, pois, a necessidade de avaliação bacteriológica previamente à administração de antibióticos. No entanto, também nessa faixa etária, a febre persistente e maior que 38,5 °C não deve ser interpretada como resultante da vaso-occlusão. O tratamento envolve: a) altas doses de penicilina cristalina endovenosa ou outra classe de antibióticos (p.ex.: cefalosporinas) a depender da sensibilidade dos pneumococos em cada região; b) corticosteroides, quando há sinais de choque; c) tratamento da coagulação intravascular disseminada, quando presente.

Meningite pneumocócica

Meningite bacteriana acomete 6-8% dos pacientes com anemia falciforme, e em 70% dos casos são causadas por *Streptococcus pneumoniae*, e 70-80% dos casos ocorrem antes dos dois anos de idade, muitas vezes antes que se tenha feito o diagnóstico da hemoglobinopatia subjacente. Além disso, são comuns os ataques recorrentes. A mortalidade está entre 18 e 38%, sendo as

principais sequelas o retardo mental, a surdez, a cegueira, plegias e hemiparesia. O tratamento inclui ceftriaxone em doses adequadas para tratar meningites (após coleta de material para cultura e antibiograma).

Pneumonias

A associação de febre com leucocitose e infiltrado pulmonar (muitas vezes com dor torácica e tosse) é descrita sob a denominação de “síndrome torácica aguda”. A síndrome torácica aguda pode ser causada por infarto pulmonar ou por pneumonia ou, ainda, por um infarto posteriormente infectado; a distinção entre eles é difícil ou mesmo impossível. Em crianças, a síndrome torácica é geralmente devida a pneumonia; em adolescentes e adultos, a frequência de infartos e embolia gordurosa é maior. Quando há infecção, os agentes etiológicos mais comuns são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Mycoplasma pneumoniae*. Como a distinção entre infarto e infecção é geralmente difícil, e como, com frequência, há sobreposição de ambos, o tratamento sempre inclui o uso de antibióticos para o tratamento da pneumonia (preferencialmente após coleta de hemocultura e escarro para cultura e antibiograma), em esquemas que ofereçam cobertura para os patógenos mais frequentes (p.ex.: cefalosporina de terceira geração em combinação com macrolídeo, como ceftriaxone com azitromicina, ou fluoroquinolonas como levofloxacina).

Osteomielite

Osteomielites são muito mais comuns em pacientes com doenças falciformes do que na população normal. Esta ocorrência aumentada deve-se a áreas de infartos ósseos ou de medula óssea que constituem locais apropriados para se assestarem germes absorvidos do tubo gastrointestinal. O agente infeccioso mais comum é a *Salmonella*, em 50-75% dos casos, enquanto na população normal (sem doença falciforme), *Salmonella* é uma causa rara de osteomielite (o agente mais comum é o *Staphylococcus*). Além do mais, múltiplos focos podem ser afetados simultaneamente

rastreamento neonatal para identificação precoce de afetados e início do tratamento profilático o mais cedo possível.

Febre em pacientes com doenças falciformes deve sempre ser considerada um problema grave e potencialmente fatal. Nunca deve ser presumido que o paciente tem uma doença viral. A avaliação de episódios febris inclui anamnese e exame físico cuidadosos, exame hematológico com contagens diferenciais, estudos bacteriológicos incluindo culturas de sangue, de urina e de secreção de orofaringe, punção líquórica se houver suspeita de meningite e radiografia de tórax. Antibioticoterapia sistêmica deve ser instituída rapidamente com fármacos que sejam efetivos contra *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. A escolha do antibiótico apropriado para prosseguir o tratamento deve ser feita após identificação do organismo envolvido na infecção. Se os exames laboratoriais não revelarem infecção bacteriana, e o exame clínico também não conduzir à detecção de infec-

ção, a antibioticoterapia pode ser suspensa após três dias. No entanto, o paciente deve ser cuidadosamente observado por pelo menos mais 24 a 48 horas.

O tratamento da síndrome torácica aguda inclui antibioticoterapia agressiva com drogas de atividade ampla contra germes gram-negativos e gram-positivos (associação de penicilinas e macrolídeos, ou fluoroquinolonas, por exemplo), oxigênio inalatório se saturação abaixo de 92%, transfusões simples nos casos moderados ou transfusão de substituição nos casos graves.

► Terapêutica transfusional

Pacientes com anemia falciforme toleram bem a anemia crônica e necessitam de transfusões somente em circunstâncias especiais, como, por exemplo, crise de sequestro, AVC, crise aplástica, preparação para cirurgia, gravidez, hipóxia com síndrome torácica aguda e priapismo (Tabela 27.4).

Tabela 27.4

► Indicações de transfusão em doenças falciformes.

Transfusão simples
<ul style="list-style-type: none"> ■ Hemoglobina <5g/dL e sinais e sintomas significativos de anemia ■ Angina ou insuficiência cardíaca ■ Hemorragia aguda ■ Sequestro esplênico ou hepático ■ Crise aplástica ■ Preparação para cirurgia (pré-operatório)
Transfusão de substituição
<ul style="list-style-type: none"> ■ Acidente vascular cerebral ■ Síndrome torácica aguda ■ Insuficiência de múltiplos órgãos incluindo embolia gordurosa ■ Priapismo agudo ■ Cirurgia do sistema nervoso central ■ Prevenção de AVC recorrente em crianças com acidente vascular cerebral agudo
Indicações controversas
<ul style="list-style-type: none"> ■ Úlceras de perna ■ Gravidez ■ Episódio doloroso que não responde a tratamento ■ Adultos com história prévia de AVC ■ Antes de injeção de meio de contraste hipertônico

Nos casos de crises de sequestro e crise aplástica, transfusões simples são necessárias para restaurar a massa sanguínea circulante e garantir uma oferta adequada de oxigênio aos tecidos. Nas outras situações, transfusão de substituição é provavelmente mais adequada que transfusão simples, pois reduz a viscosidade que poderia ser causada por elevação do hematócrito. No entanto, esse é ainda um assunto con-

troverso. Um estudo cooperativo mostrou que em situações pré-cirúrgicas, transfusões simples apresentam resultados favoráveis quando comparados à transfusão de substituição.

Na indicação de regime transfusional na anemia falciforme, em geral, o objetivo deve ser manter o nível de HbS abaixo de 30%. Nesses casos, deve ser lembrado que o acúmulo de ferro é inevitável, e pode ser tratado com quelantes de ferro, por via parenteral com desferoxamina, ou via oral com deferiprone ou deferasirox. Além disso, devem ser avaliados todos os riscos inerentes às transfusões sanguíneas, tais como reações transfusionais, transmissão de patógenos e, especialmente, aloimunização.

Redução de 60 a 80% nas células falciformes circulantes pode ser atingida em crianças com anemia falciforme em 6 a 12 horas pela troca de duas vezes a massa de hemácias (2x volume sanguíneo x hematócrito). Nos centros em que for disponível separador automático de células, a transfusão de substituição (2 volumes) pode ser feita em 90 minutos.

Um estudo demonstrou inequivocadamente que um regime de transfusão sanguínea que mantenha o nível de HbS abaixo de 30% reduz enormemente o risco do primeiro episódio de AVC em crianças com Doppler Ultrassonográfico Transcraniano (DTC) alterado. Esse procedimento deve ser aplicado rotineiramente para todos os pacientes com anemia falciforme.

► **Condutas na gestante com doenças falciformes**

- **Pré-natal.** Acompanhamento pré-natal cuidadoso deve ser realizado com visitas médicas frequentes, principalmente após a 26ª semana de gestação. São essenciais os controles dos níveis de hemoglobina, ganho de peso corporal, detecção de proteinúria e observação dos níveis de pressão arterial.
- **Trabalho de parto.** Deve ser conduzido de forma a haver menor esforço físico possível pela paciente, equivalente àqueles cuidados levados a efeito para

quadro 27.3 Profilaxia de septicemia nas doenças falciformes

A profilaxia de septicemia deve ser iniciada aos três meses de idade para todas as crianças com doenças falciformes (SS, SC, Sβ-talassemia), e deve continuar pelo menos até os cinco anos de idade. No entanto, como as complicações infecciosas podem ocorrer mais tardiamente, o uso de penicilina até a adolescência é uma medida razoável. Pode-se utilizar a forma oral (penicilina V) ou parenteral (penicilina benzatina), sendo a segunda alternativa mais barata e mais confiável em famílias de menor nível socioeconômico e educacional.

Penicilina V

- 125 mg VO (2 vezes ao dia) para crianças até três anos de idade ou 15 kg

- 250 mg VO (2 vezes ao dia) para crianças de três a seis anos de idade ou com 15-25 kg
- 500 mg VO (2 vezes ao dia) para crianças com mais de 25 kg

Penicilina benzatina administrada por via IM a cada 21 dias

- 300.000 U para crianças até 10 kg
- 600.000 U para crianças de 10 a 25 kg
- 1.200.000 U para indivíduos com mais de 25 kg.

Gaston MH, Verter JI – Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. *N Engl J Med* 314: 1593-1598, 1986.

pacientes com doenças cardiovasculares. O tempo de trabalho de parto é fundamental na prevenção de complicações e deve ser o mais breve possível.

As medidas que habitualmente devem ser tomadas incluem: diminuir o trabalho cardíaco, evitar crises vaso-oclusivas com hidratação, e monitorização fetal cuidadosa. A indicação de via de parto é obstétrica, não sendo indicado parto cesáreo rotineiramente.

- **Terapêutica na gravidez.** O seguimento clínico de gestantes com doença falciforme baseia-se no acompanhamento obstétrico e hematológico com o objetivo de reconhecer precocemente as complicações relacionadas à gravidez e à doença falciforme. Até o presente momento, no entanto, não há dados suficientes sobre a segurança do uso de drogas como hidroxiureia na gestação, principalmente quanto à possibilidade de teratogênese e neoplasias secundárias. O tratamento preconizado visa à prevenção dos fatores capazes de desencadear crises vaso-oclusivas e terapêutica rápida e agressiva durante quadros infecciosos, desequilíbrios hidroeletrólíticos e hipóxia. O uso profilático de ácido fólico é fundamental em quadros hemolíticos crônicos, além do que a suplementação de folato no período periconcepcional e nas primeiras semanas de gestação é altamente recomendável como medida eficaz na redução da incidência de defeitos de fechamento do tubo neural.

Transfusões podem ser empregadas de forma profilática ou apenas durante intercorrências que necessitem de transfusão. Estudos iniciais de Ricks recomendavam o uso profilático de transfusão durante a gravidez de pacientes com anemia falciforme, baseados na melhora substancial daquelas submetidas a transfusão quando comparadas a grupos controle. No entanto, os riscos de transmissão de doenças infecciosas e a aloimunização estimularam o desenvolvimento de programas que pudessem comparar os resultados das gestações entre dois grupos equivalentes de pacientes com anemia falciforme submetidas ou não a terapêutica transfusional. Esses resultados mostraram que não há benefício definitivo da terapêutica profilática quando comparados aos esquemas de transfusão somente durante emergências ou aos dados relativos à morbidade materna e fetal.

Não existe consenso na literatura sobre em quais eventualidades deva ser levada a efeito a transfusão de substituição crônica na gravidez. As indicações para transfusões de emergência incluem queda dos níveis de hemoglobina de cerca de 30% ou mais dos valores pré-gravidez (frequentemente atingindo níveis absolutos de hemoglobina menores do que 5g/dL ou hematócrito abaixo de 15%), síndrome torácica aguda, insuficiência renal aguda, septicemia e pré-eclâmpsia.

► **Prevenção, diagnóstico pré-natal e pré-implantação**

Uma importante estratégia para informar os pais sobre o nascimento de crianças afetadas pela doença é a detecção de heterozigotos e o aconselhamento genético. Todos os heterozigotos em idade reprodutiva devem ser encaminhados para centros especializados onde possam ter acesso ao aconselhamento genético.

A tecnologia de DNA recombinante e manipulação celular permitem hoje o diagnóstico pré-natal ou pré-implantação das doenças falciformes.

► **Transplante de células-tronco hematopoéticas e terapêuticas experimentais**

Um tratamento curativo para as doenças falciformes representa hoje objetivo fundamental para os pesquisadores nessa área. A única opção curativa para doenças falciformes até o momento é o transplante de células-tronco hematopoéticas aparentado, indicado a crianças com casos graves (como, por exemplo, ocorrência de acidente vascular cerebral na infância) e que tenham doador compatível na família. A descoberta de novas drogas que isoladamente ou em conjunto com a HU aumentem a produção de HbF, o aprimoramento das técnicas do transplante de medula óssea em adultos e com fontes alternativas de células progenitoras hematopoéticas, tais como sangue de cordão umbilical, doador não aparentado ou haploidêntico, ou a terapia gênica representam alternativas possíveis que no futuro poderão conduzir a novas possibilidades de cura ou melhor controle dessas enfermidades.

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. Ballas S. Sick cell disease: clinical management. *Baillieres Clin Haematol*. 1998;11:185-214.
2. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1997;337:762-9.
3. Conran N, Costa FF. Hemoglobin disorders and endothelial cell interactions. *Clin Biochem*. 2009;42(18):1824-38.
4. Conran N, Franco-Penteado CF, Costa FF. Newer aspects of the pathophysiology of sickle cell disease vaso-occlusion. *Hemoglobin*. 2009;33(1):1-16.
5. Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg M (eds.). *Sickle cell disease: principles and clinical practice*. New York: Raven Press, 1994.

6. Fertrin KY, Costa FF. Genomic polymorphisms in sickle cell disease: implications for clinical diversity and treatment. *Expert Rev Hematol*. 2010;3(4):443-58.
7. Lubin B, Vichinsky E. Sickle cell disease. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen H (eds.). *Hematology: basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone, 1991.
8. Powars DR. Management of cerebral vasculopathy in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2000;108:666-78.
9. Ricks P Jr. Further experience with exchange transfusion in sickle cell anemia and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1968;100:1087-91.
10. Steinberg MH. Pathophysiology of sickle cell disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1998;11:163-84.
11. National Institutes of Health. The management of sickle cell disease. NIH Publication nº 02-2117. [Internet]. [acesso em 2013 aug 09]. Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf>.
12. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, et al. BABY HUG Investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011; 377(9778):1663-72.

