

Doenças Falciformes

Prof. Dr. Rodolfo Delfini Cançado*

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO

Os distúrbios hereditários das hemoglobinas são as doenças genéticas mais frequentes do homem e mais difundidas no mundo, abrangendo todos os continentes, sobretudo na África, América do Norte e América Latina, Europa e na Ásia. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde, a incidência global das hemoglobinopatias é de aproximadamente 4,5% da população mundial.

Apesar da existência de centenas de hemoglobinopatias hereditárias, apenas três delas podem ocasionar complicações clínicas que determinam elevado grau de morbidade e mortalidade e, portanto, demandam a implantação de programas de saúde pública: a hemoglobina S, a hemoglobina C e a talassemia beta. Enquanto as duas primeiras, pela sua elevada frequência entre afro-descendentes, apresentam importância nacional, a talassemia beta possui importância regional, em virtude da sua elevada frequência entre os descendentes de italianos.

Os indivíduos AS (heterozigotos para o gene S) recebem a denominação de portadores do traço falciforme. Esses portadores assintomáticos de um único gene afetado, sintetizando Hb A e Hb S, transmitem cada um deles o gene alterado para a criança, que assim recebe o gene anormal em dose dupla (homozigoto SS).

A denominação anemia falciforme (AF) é re-

servada para a forma da doença que ocorre nos indivíduos homozigotos SS. Esses indivíduos são sintomáticos e apresentam quadro clínico decorrente da anemia hemolítica crônica e fenômenos vasculares tromboembólicos recorrentes.

O termo doença falciforme (DF) define as hemoglobinopatias nas quais as duas hemoglobinas são anormais, sendo que uma delas necessariamente é a Hb S, que pode combinar-se com outras hemoglobinas anormais, como hemoglobina C (hemoglobinopatia SC), hemoglobina D (hemoglobinopatia SD), talassemia (S/Talassemia alfa ou S/Talassemia beta), entre outras. As doenças falciformes são formas sintomáticas do gene S, em homozigose ou em combinação com outras hemoglobinopatias e que, apesar das particularidades que as distinguem e de graus variados de gravidade, todas estas doenças têm um espectro epidemiológico e de manifestações clínicas e hematológicas superponíveis.

A DOENÇA FALCIFORME NO BRASIL

A anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil, onde é predominante entre negros e pardos, também ocorrendo entre brancos.

A distribuição do gene S no Brasil é bastante heterogênea, dependendo de composição negróide ou caucasóide da população. Assim,



* Professor Assistente da Disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Membro do Grupo de Assessoramento Técnico em Doenças Falciformes e outras Hemoglobinopatias do Ministério da Saúde do Brasil.

Quadro 1. Prevalência estimada do gene S no Brasil.

a prevalência de heterozigotos para a Hb S é maior nas regiões Norte e Nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões Sul e Sudeste a prevalência é menor (2% a 3%).

A triagem neonatal passou a ser realizada no Brasil desde 2001 (Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde) e representou, sem dúvida alguma, um passo importante no reconhecimento da relevância das hemoglobinopatias como problema de Saúde Pública no Brasil e também o início da mudança da história natural da doença no país. Ao incluir as hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal, essa portaria corrigiu antigas distorções e trouxe vários benefícios, sobretudo a restauração de um dos princípios fundamentais da Ética Médica, que é o da igualdade, garantindo acesso igual aos testes de triagem a todos os recém-nascidos brasileiros, independentemente da origem geográfica, etnia e classe socioeconômica.

O quadro 1 e a figura 1 mostram os dados da doença falciforme no Brasil segundo o Ministério da Saúde. Estima-se o nascimento de uma criança com anemia falciforme para cada 1.000 recém-nascidos vivos.

FISIOPATOLOGIA E FATORES MODULADORES DA GRAVIDADE CLÍNICA

A doença resulta de uma mutação de ponto (GAG para GTG) no códon número 6 no gene da globina beta da hemoglobina, originando a HbS, em vez da hemoglobina normal (hemoglobina A ou Hb A). Esta mutação resulta na substituição de um ácido glutâmico por uma valina da cadeia globínica

Figura 1. Frequência do gene S nas diferentes regiões do Brasil.

DOENÇAS FALCIFORMES NO BRASIL – Prevalência estimada do gene HB S

Traço Falciforme (Hb AS)

- População geral: 4% (2 a 8%)
- Entre afro-descendentes: 6 a 8%
- Nascimento anual: 200.000 crianças
- Expectativa de indivíduos AS: 7.200.000

Anemia Falciforme (Hb SS)

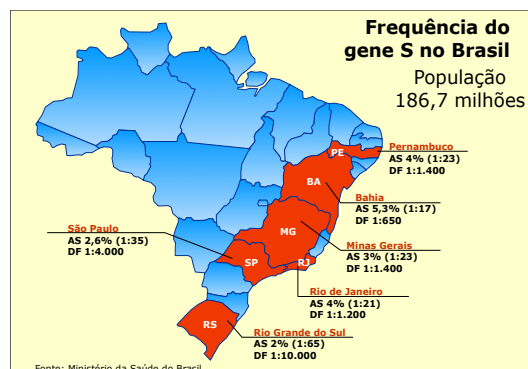
- Casos estimados: 25.000 a 30.000
- N° casos novos por ano: 3.500
- 1 doente/1000 nascidos vivos

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil

beta, com conseqüente modificação físico-química na molécula da hemoglobina. Situações de diminuição da tensão de oxigênio desencadeiam processo de polimerização anormal e empilhamento das moléculas de Hb S, passando do estado solúvel ao geleificado, provocando falcização eritrocitária, devido à formação de tactóides, o que determina a alteração morfológica das hemácias, que da forma bicôncava adquirem forma em “foice” ou em “meia-lua”.

A polimerização intracelular ocasiona perda de água e potássio, levando à formação de células mais densas, mais rígidas, de pouca deformabilidade, responsáveis pelas principais manifestações clínicas: hemólise e fenômenos recorrentes de vasooclusão. Além de episódios de dor, a hipóxia decorrente da oclusão vascular ocasiona danos isquêmicos com perda progressiva da função de inúmeros órgãos ou tecidos.

Ainda como conseqüência do processo de falcização, os eritrócitos falcizados aderem-se com mais facilidade ao endotélio vascular, contribuindo para os episódios de vasooclusão associados à doença.



De maneira geral, a doença falciforme caracteriza-se por anemia hemolítica crônica e de evolução lenta, cuja gravidade se acentua progressivamente, à medida que as alterações fisiopatológicas tornam-se abrangentes. Por outro lado, os indivíduos com doença falciforme apresentam ampla diversidade em suas manifestações clínicas. As complicações na doença falciforme surgem repentinamente,

variam quanto à sua gravidade dentro de um mesmo genótipo, entre populações, entre indivíduos de uma mesma população, e no mesmo indivíduo em diferentes fases da vida.

Uma das características das doenças falciformes é a sua variabilidade clínica. Apesar dos pacientes apresentarem a mesma doença genética, esses apresentam curso clínico extremamente variável, ou seja, enquanto alguns pacientes apresentam complicações clínicas graves, freqüentes hospitalizações e óbito precoce ainda nos primeiros anos de vida, outros apresentam doença de evolução benigna, praticamente assintomáticos ou oligossintomáticos.

Assim, nos últimos anos foram identificados os principais fatores moduladores da gravidade clínica: genótipo, haplótipo relacionado ao complexo do gene beta, concentração de Hb fetal, associação com talassemia alfa, leucocitose (contagem de leucócitos maior que 15.000/mm³), síndrome torácica aguda (STA), insuficiência renal, acidente vascular cerebral (AVC) e três ou mais crises dolorosas por ano. Além desses, fatores adquiridos como nível socioeconômico, estado nutricional, prevenção de infecção e assistência médica também contribuem para a variabilidade de apresentação clínica dos indivíduos com doença falciforme.

Os haplótipos Senegal e Asiático estão relacionados com maior síntese de Hb fetal na AF, fato que explica a evolução menos grave dos pacientes com esses haplótipos. Por outro lado,

os pacientes com os haplótipos Benin e Banto, que estão associados a uma menor síntese de Hb fetal, apresentam curso clínico mais grave da doença.

A presença de pelo menos um haplótipo banto aumenta o risco relativo de AVC para 2,01 e de complicação renal para 5,0, comparado com indivíduos Banto negativos. Isto pode ser explicado, em parte, pela maior síntese de Hb fetal nos haplótipos Senegal que nos Banto. Entretanto, mesmo entre pacientes com o mesmo haplótipo, existe substancial heterogeneidade quanto à produção de Hb fetal e à expressão clínica. Assim, nem mesmo o haplótipo nem a concentração da Hb fetal são suficientes para explicar a variabilidade clínica observada nos indivíduos com doença falciforme.

Os estudos referentes à distribuição de haplótipos do gene S no Brasil foram efetuados em populações das cidades de Belém, Salvador e Ribeirão Preto, cujos resultados mostraram discreta heterogeneidade da prevalência do haplótipo Banto em Belém (66%), Salvador (55%) e Ribeirão Preto (73%). O haplótipo Benin é o segundo mais freqüente, com prevalência média de 36%. O terceiro haplótipo é o Senegal, com baixa freqüência (< 1%) entre as populações estudadas.

QUADRO CLÍNICO

Basicamente, AF caracteriza-se por anemia hemolítica crônica e por eventos repetidos de vasooclusão que determinam, progressivamente, inúmeras complicações clínicas e elevada mortalidade.

Estudo multicêntrico americano, publicado em 1994, envolvendo 3.764 pacientes, mostra que a idade média de óbito para pacientes portadores de AF é de 42 anos para o sexo masculino e de 48 anos para o sexo feminino, sobrevida cerca de 20 anos menor

que a da população geral norte-americana. Dezoito por cento de morte por insuficiência orgânica (maioria renal), 33% por crise vasooclusiva, STA, ou ambas (78%); e AVC

(22%). Nesse estudo, os principais fatores relacionados ao maior risco de morte precoce foram: STA, insuficiência renal, convulsão, contagem de leucócitos acima de 15.000/mm³ e baixa concentração de hemoglobina fetal. Cinquenta por cento dos pacientes sobreviveram mais de 50 anos e a hemoglobina fetal conferiu melhor sobrevida aos pacientes e demonstrou ser um bom indicador de expectativa de vida em pacientes pediátricos.

Os quadros 2 e 3 mostram as principais manifestações agudas e crônicas dos pacientes com anemia falciforme.

Na infância, sobretudo até os cinco anos de idade, as infecções e o seqüestro esplênico são as principais causas de mortalidade (\pm 20%). Após essa faixa etária, os efeitos da vasooclusão crônica determinam danos isquêmicos e comprometimento de diferentes órgãos ou tecidos, tais como: sistema nervoso central, retina, pulmões, fígado, baço, rins, além de retardo do crescimento e da maturação sexual. Tais fenômenos alteram expressivamente a qualidade de vida do indivíduo, com redução da capacidade laboral e da expectativa de vida, constituindo-se na principal causa de morte no paciente adulto com doença falciforme.

TRATAMENTO

Nos últimos dez anos, observamos significativa melhora no prognóstico dos pacientes com DF, também aqui no Brasil. O diagnóstico neonatal, a pronta instituição do tratamento (vacinas, penicilina profilática) e a orientação do reconhecimento precoce do seqüestro esplênico pelas mães ou cuidadoras contribuíram para a redução da mortalidade das crianças nos primeiros cinco anos de vida. Outros dois fatores importantes

ANEMIA FALCIFORME

Manifestações Agudas

- ✓ crise dolorosa
- ✓ infecção
- ✓ síndrome torácica aguda
- ✓ acidente vascular cerebral
- ✓ crise de seqüestração esplênica
- ✓ crise aplástica
- ✓ priapismo
- ✓ necrose papilar aguda

Quadro 2. Manifestações agudas.

ANEMIA FALCIFORME

Manifestações Crônicas

- ✓ dor
- ✓ disfunção cardíaca/pulmonar
- ✓ disfunção renal/hepática
- ✓ retinopatia
- ✓ úlcera isquêmica
- ✓ osteonecrose
- ✓ relacionadas à transfusão de hemácias

Quadro 3. Manifestações crônicas.

ANEMIA FALCIFORME

Tratamento profilático:

- ✓ Penicilina oral ou intramuscular
- ✓ Vacinas
 - pneumococo – meningococo
 - Haemophilus influenzae
 - hepatite B
- ✓ Ácido fólico

Quadro 4. Tratamento profilático da anemia falciforme.

ANEMIA FALCIFORME

Tratamento:

- ✓ Hidratação – Analgesia
- ✓ Antibióticos (infecção)
- ✓ Hidroxiuréia
- ✓ Transfusão de hemácias
- ✓ Tratamento da sobrecarga de ferro
- ✓ Transplante de medula óssea
- ✓ Terapia gênica

Quadro 5. Tratamento da anemia falciforme.

foram a identificação das crianças com maior risco de AVC e o início precoce das transfusões de hemácias, e o diagnóstico e tratamento da STA, condições que são, atualmente, as principais causas de óbito nos adolescentes e adultos jovens. Os quadros 4 e 5 mostram os principais itens do tratamento do paciente com AF.

A introdução da hidroxiuréia também teve impacto na sobrevida desses pacientes, uma vez que reduziu o número de crise vasooclusiva, número de hospitalização, tempo de internação, menor incidência de STA e menor necessidade de transfusão de hemácias e, provavelmente, terá impacto na redução do risco de AVC, se iniciada nos primeiros anos de vida.

O estudo STOP I (1998) possibilitou a identificação de crianças com maior chance de evento cerebral agudo e reduziu a ocorrência de AVC de 10% ao ano para menos de 1% ao ano e o pronto diagnóstico e tratamento do AVC com regime regular de transfusão de hemácias reduziu o risco de recorrência de novo evento cerebral agudo em 92%.

O estudo STOP II (2005), analisando crianças com ressonância magnética normal e que tiveram normalização do Doppler transcraniano com transfusão e foram randomizadas para comparar um grupo de crianças com transfusão e sem transfusão, após dois anos de acompanhamento, demonstrou que 35% das crianças não transfundidas voltaram a apresentar alto risco de AVC pelo Doppler transcraniano e duas crianças apresentaram evento isquêmico agudo, enquanto no braço com transfusão não houve nenhum AVC. Esse estudo teve sua conclusão antecipada e demonstrou que não é seguro parar as transfusões em crianças com alto risco para AVC.

A STA, por sua vez, é uma das complicações mais graves e freqüentes em adultos jovens e tem impacto negativo na sobrevida dos pacientes com anemia falciforme, sobretudo nos pacientes com mais de 20 anos de idade.

Nos últimos dez anos, transfusão de

hemácias tem sido mais utilizada, em parte por ter se tornado procedimento mais seguro, mas sobretudo porque é capaz de prevenir complicações graves. Estima-se que cerca de 20% a 30% dos pacientes com AF são mantidos em regime crônico de transfusão de hemácias.

Estudos recentes têm demonstrado que os pacientes com anemia falciforme em transfusão de hemácias regular apresentam melhora do curso clínico da doença com redução expressiva do número de internações, crise vasooclusiva, STA, de infecções bacterianas e virais.

Entretanto, assim como nos talassêmicos, esses pacientes apresentam aumento da quantidade de ferro de acordo com os meses de transfusão e atingem, em poucos meses, valores elevados de concentração hepática de ferro que lhes conferem maior risco de doença cardíaca e morte precoce. Harmatz et al., em 2000, estudando pacientes com AF em transfusão, demonstraram que a sobrecarga de ferro é um fator determinante de morbidade e mortalidade em pacientes com AF.

Ballas et al., comparando pacientes com anemia falciforme com e sem sobrecarga de ferro, demonstraram que o grupo de pacientes com sobrecarga de ferro apresentavam maior risco de crise vasooclusiva, insuficiência de órgãos e de morte.

Portanto, o tratamento da sobrecarga de ferro deve fazer parte do tratamento dos indivíduos com doença falciforme, sobretudo daqueles em esquema regular de transfusão de hemácias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As diversas formas da DF são, na grande maioria dos casos, uma doença crônica com curso clínico pontuado por episódios agudos clinicamente controláveis.

O diagnóstico e tratamento precoces comprovadamente aumentam a sobrevida e melhoram a qualidade de vida dos indivíduos com DF; entretanto, não possibilitam a

sua cura clínica. Esses indivíduos devem ser acompanhados regularmente em um serviço especializado por toda a sua vida, com avaliações clínicas periódicas e internações hospitalares em situações de risco.

Diante do exposto, fica claro que devemos garantir ao indivíduo com DF o amplo acesso à saúde através de uma política de atenção integral a essas pessoas, incluindo desde a triagem neonatal até medidas preventivas e tratamento das complicações agudas e crônicas. ♦

REFERÊNCIAS

1. Ballas SK. Sick cell disease current clinical management. *Seminars in Hematology*. 2001;38(4):307-313.
2. Ballas SK, Mohandas N. Pathophysiology of vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10:1221-1239.
3. Charache S, Dover GJ, Moore RD et al. Hydroxyurea: Effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood*. 1992;79:2555.
4. Charache S, Dover GJ, Moyer MA, Moore JW. Hydroxyurea-induced augmentation of fetal hemoglobin production in patients with sickle cell anemia. *Blood*. 1987;69:109.
5. Harmatz P, Butensky E, Quiroto K et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000; 96:76-79.
6. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000;342:83.
7. Plat OS, Bambrilla DJ, Rosse WF et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330:1639-1644.
8. Steinberg MH, Barton F, Castro O et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;289:1645.
9. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2005;340:1021-1030.
10. Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2005;129:465.
11. Steinberg MH. Sick cell disease and hydroxyurea: the good, the bad, and the future (editorial). *Blood*. 2005;105:441.
12. Zago MA. Considerações gerais sobre as doenças falciformes. In: *Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes* (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, org.), 2002;9-11, Brasília: Ministério da Saúde.

Endereço para correspondência:

Hemocentro da Santa Casa de São Paulo - R. Marquês de Itú, 579 3º andar - CEP 01223-001 São Paulo - SP.