



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

PAULO DE OLIVEIRA LYRA NETO

INFLUÊNCIA DO PERFIL HEMOLÍTICO NA EVOLUÇÃO CLÍNICA
DOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Aracaju

2014

PAULO DE OLIVEIRA LYRA NETO

**INFLUÊNCIA DO PERFIL HEMOLÍTICO NA EVOLUÇÃO CLÍNICA
DOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Orientador: Dr. Osvaldo Alves de M. Neto

Aracaju

2014

PAULO DE OLIVEIRA LYRA NETO



**INFLUÊNCIA DO PERFIL HEMOLÍTICO NA EVOLUÇÃO CLÍNICA
DOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Aracaju, _____ de junho de 2014

Autor: Paulo de Oliveira Lyra Neto

Orientador Dr. Osvaldo Alves de Menezes Neto
DME/ CCBS/ Universidade Federal de Sergipe

Aracaju
2014

PAULO DE OLIVEIRA LYRA NETO

**INFLUÊNCIA DO PERFIL HEMOLÍTICO NA EVOLUÇÃO CLÍNICA
DOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Aracaju, _____ de junho de 2014

Examinador (a)
Universidade Federal de Sergipe

Aracaju
2014

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por estar sempre a meu lado guiando meus caminhos e fazendo ser possível a realização de um sonho, aquilo que sempre quis, me tornar médico.

Aos meus pais pela confiança depositada e inúmeros esforços para que tudo isso se tornasse realidade, meus exemplos.

A minha irmã, pelo apoio em todas as vertentes, Morgana, essa vitória também é sua.

Aos grandes mestres Rosana e Osvaldo que foram fundamentais para que este estudo fosse possível, sempre com muito apoio, palavras de conforto, experiências oferecidas e dedicação para que chegasse ao fim com êxito.

A professora Simone, com sua alegria contagiante, competência, apoio e disposição a ajudar sempre.

Aos colegas de jornada Wellington e Antônio pela ajuda e o apoio sempre dado com companheirismo e dedicação.

Aos pacientes e seus pais, por terem participado e colaborado com o trabalho.

Aos colegas de turma que sempre depositaram confiança em meu trabalho.

A todos os meus amigos que em algum momento se fizeram presentes nunca deixando que a vontade de vencer me fosse retirada.

MUITO OBRIGADO

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Anemia falciforme
DF	Doença falciforme
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina S
O₂	Oxigênio
HbSS	Forma homozigótica da anemia falciforme
STA	Síndrome Torácica Aguda
AVC	Acidente Vascular Cerebral
SUS	Sistema Único de Saúde
AST	Aspartato Aminotransferase
LDH	Desidrogenase Láctica
CVO	Crise Vasclusiva

SUMÁRIO

1. Introdução	8
2. Revisão de literatura.....	8
2.1. Fisiopatologia	9
2.2. Diagnóstico.....	11
2.3. Manifestações clínicas.....	12
2.3.1. Crises dolorosas.....	14
2.3.2. Síndrome torácica aguda.....	15
2.3.3. Osteonecrose.....	16
2.3.4. Priapismo.....	17
2.3.5. Retinopatia.....	18
2.3.6. Acidente vascular cerebral.....	18
2.3.7. Úlceras de membros inferiores.....	19
2.3.8. Sequestro esplênico.....	20
2.3.9. Colelitíase.....	21
3. Tratamento.....	22
4. Manifestações clínicas e hemólise.....	24
5. Bibliografia.....	25
6. Artigo.....	29

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é um problema de saúde pública por ser a doença hereditária monogênica mais frequente no Brasil e estar associada à alta morbidade e mortalidade na infância decorrente principalmente de sepse bacteriana, crise de sequestro esplênico e síndrome torácica aguda. Estima-se a existência de mais de 20.000 afetados com a forma homozigótica (SS) entre os mais de sete milhões de portadores do gene da HbS. Segundo o Programa de Triagem Neonatal, nascem 3500 crianças por ano com doença falciforme e 200.000 com traço falciforme (ANVISA 2010; HOSTYN S V et al, 2013; WATANABE AM et al, 2008).

A polimerização da HbS pode desencadear diversas manifestações, porém alguns estudos tentam distingui-las em dois grandes grupos: fenótipos hemolíticos e fenótipos isquêmicos. Mesmo sem haver até o momento um consenso sobre o assunto, tem-se tentado essa distinção com o intuito de atender as demandas de cada paciente de forma mais direta e correta (KATO, 2007; STEINBERG, 2009).

Um seguimento ambulatorial regular pode, portanto, criar melhores perspectivas aos pacientes no que se diz respeito a medidas profiláticas e tratamento visando às características clínicas e manifestações de cada indivíduo. É com esse intuito que se elaborou a seguinte pesquisa, já que, tem-se a ideia de que o padrão de hemólise leva os pacientes que o possuem a desenvolverem manifestações clínicas específicas, assim pode-se traçar planos terapêuticos diretamente ligados às necessidades do paciente para se obter uma melhor resposta e diminuir a quantidade e gravidade de complicações.

Portanto, tentaremos definir o padrão de hemólise em pacientes atendidos Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe para obtenção de melhor abordagem terapêutica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Anemia é uma queda da concentração de hemoglobina sanguínea aquém dos valores tidos como normais pela Organização Mundial de Saúde, pode ser observada em crianças ou adultos e aumentam a taxa de mortalidade e morbidade desses pacientes. Dentre suas

principais causas encontram-se as doenças intrínsecas dos eritrócitos, especialmente as hemoglobinopatias (SONATI MF & COSTA FF, 2008; ALEGRE SM & DE CARVALHO OMF, 2009). Com maior destaque à Doença Falciforme, que engloba um grupo de anemias hemolíticas hereditárias que tem em comum a presença de hemoglobina S dentro das hemácias (GUIMARAES TMR et al, 2009).

Dentre estas, a anemia falciforme (HbSS) é a doença hereditária monogênica mais freqüente no Brasil, sendo também a mais grave. É considerada um problema de saúde pública (MENESES ASOP et al, 2013; HOSTYN S V et al, 2013; CÁSSIA SUZANE V. FONSECA CSV et al, 2011).

A anemia falciforme resulta de uma mutação no gene da globina beta, na posição 6 do cromossomo 11, onde ocorre a substituição da base nitrogenada adenina por uma timina (GAG-GTG) e conseqüentemente troca-se o ácido glutâmico pela valina. Essa alteração é responsável pela formação da hemoglobina S. Quando desoxigenada, a hemoglobina S sofre polimerização que enrijece e deforma a hemácia (MARTINS PRJ et al, 2010; HOSTYN SV et al, 2013; GUIMARAES TMR et al, 2009).

Introduzida no Brasil pela imigração forçada de escravos africanos e difundida pela grande miscigenação, a anemia falciforme desencadeia diversas complicações que podem ser observadas em diferentes níveis a depender do paciente: crises álgicas, sequestro esplênico, úlceras de membros inferiores, síndrome torácica aguda (STA), priapismo, necrose asséptica do fêmur, acidente vascular encefálico (AVE), retinopatia, insuficiência renal crônica, entre outros (FELIX AA et al, 2010; N. ALEXANDER et al, 2004; MARTINS PRJ et al, 2010).

No Brasil, estima-se a existência de mais de 20.000 afetados com a forma homozigótica (SS) entre os mais de sete milhões de portadores do gene da HbS. Segundo o Programa de Triagem Neonatal, nascem 3500 crianças por ano com doença falciforme e 200.000 com traço falciforme (ANVISA 2010).

2.1. FISIOPATOLOGIA

A hemoglobina HbA, forma normal, apresenta resíduos externos polares conferindo solubilidade e prevenindo interações moleculares, e resíduos internos apolares desencadeando ambiente no qual o oxigênio (O₂) possa ser ligado sem que a oxidação do heme ocorra. Essas hemácias podem sofrer deformações o que permite que elas atravessem a

circulação e carreguem o O₂ para todos os tecidos do corpo (SONATI MF & COSTA FF,2008). Esse eritrócito normal é bicôncavo, discóide e flexível para realizar com eficiência as trocas gasosas e a permeabilidade de água e compostos iônicos tendo sua vida média de 120 dias (HOLSBACH DR, et al, 2010).

Quando se tem a troca do ácido glutâmico, positivo, pela valina, neutra, ocorre uma mudança de polarização permitindo interações intermoleculares hidrofóbicas e polimerização da hemoglobina (SONATI MF & COSTA FF, 2008; HOLSBACH DR et al, 2010). Formam-se então, eritrócitos falciformes que se condensam em estruturas afoiçadas induzidas pela polimerização das moléculas de deoxi-HbS, reduzindo drasticamente seu tempo de vida média para 16 a 20 dias (HOLSBACH DR et al, 2010; FELIX AA et al, 2010).

Essas moléculas quando desoxigenadas se organizam em feixes poliméricos dando à hemácia uma forma alongada e rígida conhecida como “hemácia em foice”. Para que ocorra a falcização da hemácia é necessário que, além de desoxigenada, a HbS esteja em concentração elevada no interior do eritrócito e, ainda, que haja um retardo na circulação sanguínea, já que, se a hemoglobina voltar a se oxigenar em tempo hábil, a falcização se desfaz (SONATI MF & COSTA FF,2008;MARTINS PRJ et al, 2010). Após ser repetidamente submetida à afoiçamentos e desafoiçamentos na microcirculação, a célula pode perder a capacidade de retornar à sua forma discóide bicôncava normal (FELIX AA et al, 2010). As hemácias contendo HbS polimerizada são rígidas e indeformáveis, com alterações de proteínas de membrana e aumento de expressão de moléculas de adesão. O que contribui para o processo de oclusão microvascular que leva os tecidos à isquemia e disfunção orgânica (SONATI MF & COSTA FF,2008; FELIX AA et al, 2010; MARTINS PRJ et al, 2010).

O fenômeno de falcização desencadeia aumento do Ca⁺⁺ intracelular e de membrana, perda de íons monovalentes, especialmente K⁺, perda de água (desidratação celular), aumento da densidade dos eritrócitos, redução da deformabilidade, fragilidade e vesiculação dos eritrócitos, oxidação da hemoglobina com formação de metemoglobina e superóxidos, desnaturação da Hb com formação de hemicromos, heme livre e ferro livre, anormalidades das proteínas de membrana: anquirina, banda 3 e espectrina, exposição de fosfatidil-serina na membrana celular, aumento da adesão ao endotélio mediada por moléculas plasmáticas, da membrana e do endotélio (SONATI MF & COSTA FF,2008; ZAGO MA et al, 2007). Isso desencadeia hemólise com adesão ao endotélio com ativação endotelial, anormalidades da membrana eritrocitária, obstrução ao fluxo, hipóxia local, lesão vascular, inflamação e ativação da coagulação. Gerando dor, anemia e lesão de múltiplos órgãos (ZAGO MA et al, 2007).

2.2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial das Doenças Falciformes (DF) é bastante simples e se baseia principalmente na carga elétrica das variantes. O Programa Nacional de Triagem Neonatal, instituído no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS), prevê a investigação das DF (e outras hemoglobinopatias) ao lado de outras três doenças genéticas – a fenilcetonúria, o hipotireoidismo congênito e a fibrose cística – através do “teste do pezinho”, realizado em grande parte das maternidades do país. Após a identificação dos pacientes portadores, é imprescindível que o adequado acompanhamento clínico seja regularmente efetuado (SONATI MF & COSTA FF, 2008).

O diagnóstico neonatal de hemoglobinopatias permite a implementação de medidas profiláticas, acompanhamento clínico e aconselhamento genético, o que resulta em uma melhora na qualidade de vida do doente (MELO LMS et al, 2008). Vários autores destacam a diminuição da morbimortalidade com o diagnóstico neonatal. A anemia falciforme é uma doença genética na qual é possível detectar precocemente o estado do portador, levando vários países, a começar pelos Estados Unidos, a iniciar programas de triagem neonatal visando estabelecer o diagnóstico precoce das síndromes falciformes (BANDEIRA FMGC et al, 2007).

Os procedimentos eletroforéticos são bastante utilizados. A eletroforese em acetato de celulose com pH de 8,6 é capaz de separar todas as hemoglobinas normais e parte das anormais. Pode-se ainda utilizar a eletroforese em ágar-fosfato em pH de 6,2 para separar as hemoglobinas S e C de outras variantes com padrão de migração semelhante em pH alcalino. Ou ainda a eletroforese em pH neutro para identificação das hemoglobinas indicativas de alfa talacemia (MELO LMS et al, 2008).

As alterações de cadeia beta encontram-se expressas em pequenas quantidades no período neonatal e estes fatos representam uma dificuldade a mais para a visualização das frações nos procedimentos eletroforéticos usuais. Alguns países trabalham com o estudo pré-natal, usando técnicas de análise de DNA para o estudo das vilosidades coriônicas ou análise do líquido amniótico. Essas duas abordagens possuem um alto custo de procedimento, além disso, possuem implicações éticas, já que no Brasil a gravidez não pode ser interrompida, caso seja feito o diagnóstico (BANDEIRA FMGC et al, 2007; MELO LMS et al, 2008).

A Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) é um método sensível, que possui limites de detecção aceitáveis, permitindo a sua aplicação na rotina de análise com

controle de qualidade, sendo capaz de identificar e diferenciar várias hemoglobinas variantes, sendo importante em programas de prevenção à hemoglobinopatias por ser um teste rápido, por analisar grande número de amostras ao mesmo tempo, ser viável com pequenas amostras de sangue e apresentar baixos custos (MELO LMS et al, 2008).

A OMS recomenda que países que enfrentam esse problema de saúde dediquem esforços para sua detecção precoce, principalmente pelo fato de a maioria das pessoas acometidas viverem em condições precárias (BANDEIRA FMGC et al, 2007).

2.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hemoglobina fetal (HbF) é um fator protetor que reduz a quantidade ou mesmo a intensidade das manifestações clínicas da anemia falciforme. Está presente em altos níveis até aproximadamente os seis meses de vida e faz com que apenas a partir desse momento os sintomas comecem a aparecer. A HbF inibe a polimerização da HbS e a sua concentração dentro de cada célula, e distribuição entre todas as células influencia a heterogeneidade dos eritrócitos em circulação. Sua concentração pode variar de 01-30% em pacientes falciformes com média de 8%, sendo observado que um nível de HbF necessário para evitar eventos clínicos agudos foi de cerca de 20%, enquanto que o limiar para evitar os danos de órgãos foi de 10% (STEINBERG, 2008; STEINBERG, 2005).

Já o traço falciforme manifesta-se quando apenas uma cópia do gene HbS é herdada e caracteriza-se por não apresentar nenhum sintoma clínico, sendo apenas uma espécie de reservatório para genes HbS. Estes pacientes possuem imunidade à infecção pela malária, servindo assim como fator protetor principalmente na África, região endêmica. Tendo-se portando a idéia de que a anemia falciforme tenha sofrido sua globalização a partir do tráfico negreiro (CAVALCANTI JM, MAIO MC, 2011; SONATI MF & COSTA FF, 2008).

Estudos mostram que a anemia falciforme apresenta evidente variabilidade fenotípica devido às diversas origens da HbS. Foram analisados diversos agrupamentos dos genes tipo beta em diferentes regiões do território africano observando diferentes alterações nas lesões moleculares e dividindo em cinco haplótipos diferentes de HbS: SS-Benin, SS-Bantu (ou CAR que significa República Centro Africana), SS-Senegal, SS-Camarões, SS-Árabe-Indiano (ou Asiático ou ainda Indiano). Sendo o Senegal, o Árabe-Indiano e o Camarões são mais benignos por apresentarem maior nível de HbF, enquanto o Bantu também chamado

haplótipo CAR tem níveis mais baixos, sendo o mais grave e o Benin níveis intermediários (ROMERO; RENAULD; VILLALOBOS, 1998; STEINBERG, 2009; STEINBERG, 2005; ANVISA, 2010; HOLSBACH DR et al, 2010; PALADINO SF, 2007; SILVA MC et al, 2006).

O afoiçamento das hemácias falciformes desencadeia o quadro clínico característico que pode envolver em diferentes graus crises algicas, úlceras de membros inferiores, síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico, priapismo, necrose asséptica do fêmur, acidente vascular encefálico (AVE), retinopatia, insuficiência renal crônica, entre outros (ALEXANDER N et al, 2004; FELIX AA et al, 2010).

A polimerização da HbS pode desencadear diversas manifestações como já citado, porém alguns estudos tentam distinguí-las em dois grandes grupos: fenótipos hemolíticos e fenótipos isquêmicos, levando em conta principalmente as características hemolíticas para a diferenciação, no entanto existem controvérsias e ainda poucos estudos na literatura. (ALEXANDER N et al, 2004).

Certamente existem áreas em que ambos desenvolverão quadros parecidos, contudo, o fenótipo hemolítico parece estar mais intimamente relacionado à hipertensão pulmonar, acidente vascular cerebral, úlcera da perna e priapismo. Enquanto o fenótipo isquêmico está relacionado com o aumento da viscosidade sanguínea (fenômenos vasooclusivos) e apresentam principalmente osteonecrose, síndrome torácica aguda e episódios dolorosos (KATO, 2007; STEINBERG, 2009).

Exames laboratoriais que se relacionam com um padrão hemolítico como aumento de reticulócitos, de desidrogenase láctica (LDH), de aspartato aminotransferase (AST) e de bilirrubinas decorrente da elevação da bilirrubina indireta, além do hemograma completo evidenciando menores valores de hemoglobina, da saturação de oxigênio na hemoglobina e do ecocardiograma (NOURAIE M et al, 2012; ALEXANDER N et al, 2004). Raciocinando em oferecer melhores condições de vida para o pacientes torna-se extremamente interessante esta definição já que direciona numa forma de tratamento intimamente relacionada com o fenótipo predominante, sendo basicamente feito com transfusão sanguínea para os hemolíticos e hidroxiureia para os isquêmicos (WEATHERALL et al, 2005; KATO, 2007).

Os poucos estudos feitos sobre o tema tentam definir estatisticamente com precisão a diferenciação dos fenótipos como no trabalho de Alexander N et al, 2004 com 244 pacientes acompanhados durante 5 anos obtendo dificuldade na diferenciação, neste trabalho foram feitas duas classificações: a primeira baseada no VCM onde se observaram valores mais baixos em pacientes com úlceras de membros inferiores e uma segunda dividindo em três

tipos utilizando-se valores de HbF, Hb e reticulócitos. Demonstrando a dificuldade para uma definição (ALEXANDER N et al, 2004). Nouraie M et al em um estudo com 415 pacientes ainda tentou relacionar a diferenciação dos padrões frente ao uso de hidroxiureia e transfusões, porém encontrando dificuldades e não conseguindo algumas relações que se entendem como verdadeiras como a relação de priapismo e padrão hemolítico (NOURAIE M et al, 2012).

2.3.1. Crises Dolorosas

A dor é resultado da obstrução da microcirculação causada pelo afoiçamento das hemácias, sendo a crise vasooclusiva dolorosa (CVO) um marcador de doença falciforme e o motivo mais freqüente para procura de atendimento hospitalar. As crises álgicas ocorrem inesperadamente impactando na qualidade de vida do paciente (LOBO C et al, 2007; TOSTES MA et al, 2009).

Rotineiramente o primeiro sinal da doença ocorre no primeiro ano de vida, principalmente após o quarto mês por meio da síndrome mão-pé, que nada mais é do que uma inflamação aguda nas articulações dos tornozelos, punhos, mãos e pés (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

A crise álgica pode ser aguda, subaguda ou crônica e vir acompanhada ou não de febre com edema e calor na área afetada. Está relacionada à liberação e ação de vários mediadores químicos, sendo o neuropeptídeo Substância P o principal deles, responsável pela dor neurogênica e inflamação. Posteriormente induz a liberação de histamina dos mastócitos e promove secreção de várias citocinas incluindo IL-1, IL-6, IL-8 E TNF-alfa (LOBO C et al, 2007).

A dor pode ser caracterizada de duas formas: nocicepitiva e neuropática. A primeira relaciona-se com a inflamação do tecido danificado dividindo-se ainda em somática e visceral. A dor somática, mais frequente, é intensa e localizada, envolvendo estruturas como perióstio, medula óssea, articulações, músculos, tendões e ligamentos; já a dor visceral associa-se com baço, fígado, pulmões e outros órgãos, sendo pouco localizada, difusa e muitas vezes associada a náuseas ou vômitos e sudorese. A dor neuropática ocorre por lesão dos axomas sensoriais ou das células nervosas, é bem menos frequente e caracteriza-se por

queimação ou choque devido à hipersensibilidade local na área lesada ou no tecido circundante (LOBO C et al, 2007; TOSTES MA et al, 2009).

2.3.2. Síndrome Torácica Aguda (STA)

O pulmão é um dos principais órgãos que são alvo de complicações agudas e crônicas na doença falciforme, sendo que a Síndrome Torácica Aguda (STA) é a segunda causa mais frequente de hospitalização em pacientes com anemia falciforme com altas taxas de morbidade e mortalidade. Apresenta-se como a combinação de sinais e sintomas incluindo dispneia, febre, tosse, sibilância e um novo infiltrado pulmonar, em geral multifocal, na radiografia de tórax. Esta pode ou não progredir para uma síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (HOSTYN SV et al, 2013; HOSTYN SV et al, 2011; BRUNETTA DM et al, 2010; GUALANDRO SFM, 2007).

Ocorre com maior frequência em crianças, contudo com maior mortalidade em adultos e apresenta recorrência comum com prioridade para pacientes com níveis de hemoglobina mais alto, hemoglobina fetal mais baixa e leucócitos mais elevados. Ao menos metade dos pacientes adultos com anemia falciforme já apresentaram ao menos um episódio de STA, onde 13% necessitam de ventilação mecânica, com período médio de internação hospitalar de 10,5 dias e uma taxa de mortalidade de 3%. Estes adultos caracteristicamente apresentam função pulmonar comprometida devido às alterações crônicas e às crises recorrentes de STA, mais frequentemente assumindo as características de distúrbio ventilatório restritivo com redução da capacidade funcional (HOSTYN SV et al, 2013; GUALANDRO SFM, 2007; FONSECA CSV et al, 2011).

Os fatores que propiciam hipoxemia favorecem também a falcização na circulação pulmonar podendo desenvolver a STA tais como: infecções, principal causa de STA e desenvolvida principalmente por *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*; infecção por vírus; embolia gordurosa decorrente de infarto de medula óssea (segunda causa mais comum); hiperidratação; sedação excessiva; atelectasia devida a hipoventilação secundária à dor torácica; tromboembolismo e broncoespasmo (HOSTYN SV et al, 2011; GUALANDRO SFM, 2007; BRUNETTA DM et al, 2010).

Em crianças o quadro abre com febre e tosse, tem padrão sazonal e preferência aos primeiros quatro primeiros anos de vida, já em adultos normalmente aparece dois dias após o

início de crise álgica e evidencia-se com maior frequência o aparecimento de dor torácica, dispneia e hemoptise. No exame físico podem-se ter sibilos (mais comum em crianças), estertores e submacicez à percussão. Alterações radiológicas nos lobos inferiores e médios, progredindo para envolvimento multilobular, e derrame pleural. Tem-se ainda queda da hemoglobina, aumento de leucócitos, alteração plaquetária, queda da saturação de oxigênio e até eventos neurológicos (GUALANDRO SFM, 2007).

2.3.3. Osteonecrose

Os ossos são o segundo órgão mais acometido pela doença falciforme, perdendo apenas para o baço, e isso muito se deve ao fluxo lento que resulta em falcização e oclusão vascular. A microcirculação óssea é um local comum para o afoiçamento dos glóbulos vermelhos que levam a trombose, infarto e necrose. Estas crises vaso-oclusivas são causadas por obstruções na microcirculação e são favorecidas por alguns fatores, como a imobilização prolongada, esforço físico, mudanças bruscas de temperatura, febre e desidratação. A anemia falciforme é a principal causa de osteonecrose em menores de 15 anos (DALTRO GC et al, 2008; SILVA JUNIOR GB, DAHER EF, ROCHA FA, 2012).

A osteonecrose mais frequentemente observada é a de cabeça de fêmur com incidência de 10 a 30% da população falcêmica, chegando a 50% após os 30 anos de idade. A de ombro fica em segundo lugar (DALTRO GC et al, 2008; SILVA JUNIOR GB, DAHER EF, ROCHA FA, 2012).

Os sintomas de limitações de movimento do ombro estão ausentes em 80% dos casos no momento do diagnóstico, porém o envolvimento do quadril, que normalmente tem uma forma insidiosa, pode ter uma apresentação aguda e simular artrite séptica ou sinovite. A osteonecrose da cabeça femoral é muitas vezes bilateral e o grau de osteonecrose é determinada pela classificação de Ficat que é feita principalmente pela diferenciação radiológica no plano anteroposterior e latero-lateral, onde o estágio I apresenta radiologia normal, o estágio II tem alterações no trabeculado ósseo com áreas de esclerose ou osteólise, estágio III mostrando fratura osteocondral com formação de sequestro e achatamento da cabeça do fêmur, e o estágio IV com lesões avançadas (DALTRO GC et al, 2008; SILVA JUNIOR GB, DAHER EF, ROCHA FA, 2012).

2.3.4. Priapismo

Priapismo é definido pela ereção peniana não-fisiológica prolongada e dolorosa não acompanhada de desejo ou estímulo sexual nem persiste após ejaculação e orgasmo. Relatada pela primeira vez em pacientes com doença falciforme em 1934 é tida como uma urgência urológica que pode ter a disfunção erétil como principal sequela de um tratamento inadequado. Observa-se prevalência de 2-6% em pacientes falciformes com idade média do aparecimento aos 20 anos, podendo ocorrer antes da primeira década e dificilmente após há terceira década em pacientes que nunca desenvolveram (VICARI P et al, 2007; DE JESUS LE & DEKERMACHER S, 2009).

Esta condição clínica pode ocorrer devido a diversas condições que não somente à doença falciforme, sendo esta apenas a principal delas, podem decorrer de traumas, leucemias, invasão tumoral do pênis, drogas, ingestão alcoólica, doenças tromboembólicas e administração de lipídios em nutrição parenteral (Begliomini H, 2001).

Ocorre com maior frequência nas formas graves de doença falciforme e associa-se com baixo nível de hemoglobina, e aumento de marcadores séricos de hemólise como reticulócitos, bilirrubina indireta e desidrogenase láctica (LDH), além do aspartato aminotransferase (AST). Pode ser de alto ou baixo fluxo, sendo o primeiro caracterizado por aumento do suprimento arterial para o corpo cavernoso e drenagem venosa normal apresentando bom prognóstico geralmente não precisam ser tratados como urgência (VICARI P et al, 2007; DE JESUS LE & DEKERMACHER S, 2009).

Já o de baixo fluxo existe perda da regulação vascular com comprometimento da drenagem venosa devido ao bloqueio vascular por hemácias deformadas, podendo ainda ser exacerbada pela síndrome do compartimento causada pela resistência fixa mantida pela adventícia no corpo cavernoso. É uma emergência e deve ser revertida em até seis horas, pode ainda ocorrer de forma aguda ou recorrente (VICARI P et al, 2007; DE JESUS LE & DEKERMACHER S, 2009).

O diagnóstico é baseado em história clínica, exame físico e aspirado de 5ml de corpo cavernoso que já se associa a alívio imediato da dor e da detumescência. Já a distinção entre priapismo de alto ou baixo fluxo é feito pelo aspirado de sangue do corpo cavernoso, onde o de baixo fluxo terá sangue escuro, acidótico, hipoxêmico e hipercárbico e o de alto fluxo sangue vermelho vivo, alcalótico, com oxigenação normal e baixo pCO₂ (VICARI P et al, 2007; DE JESUS LE & DEKERMACHER S, 2009).

2.3.5. Retinopatia

A retinopatia é uma manifestação da doença falciforme desde 1930 e encontra-se com maior frequência em pacientes com hemoglobinopatia SC, caracteristicamente menos grave do que a anemia falciforme SS, e justamente por esse motivo é mais frequente, pois apresenta maior viscosidade sanguínea que os pacientes SS (FREITAS LGA DE et al, 2011; GARCIA CAA, 2002).

Além da retina a anemia falciforme pode desenvolver outras manifestações oculares como alterações orbitárias, conjuntivais, uveais e papilares. A retinopatia pode ser dividida em dois tipos: proliferativa, mais frequente em pacientes com mais de 20 anos e não-proliferativa, mais frequente em jovens (SANTOS AM et al, 2012; FREITAS LGA DE et al, 2011).

Na retinopatia não-proliferativa observa-se tortuosidade venosa e sinais de oclusão vascular com hemorragia pré-retiniana do tipo “salmon patch” e hiperpigmentação retiniana do tipo “blacksunburst”. Além de aparência esbranquiçada na periferia da retina devido à isquemia e alterações maculares, do nervo óptico e oclusão da artéria central. Já a proliferativa foi dividida em cinco estágios segundo achados clínicos: 1- oclusão arteriolar periférica, 2- anastomoses arterio-venosas periféricas, 3- proliferações neovasculares e fibrosas, 4- hemorragia vítrea, e 5- descolamento de retina (FREITAS LGA DE et al, 2011; GARCIA CAA, 2002).

O processo neovascular ocorre por oclusão arteriolar periférica com consequente rearranjo dos capilares adjacentes, estes se dilatam e formam anastomoses arteriovenosas nas áreas entre a retina vascularizada e a isquêmica, inicialmente esses neovasos são planos e tortuosos formando um leque. Podem ocorrer sangramentos recorrentes com formação de tecido fibrovascular que traciona a retina podendo levar ao deslocamento da mesma (FREITAS LGA DE et al, 2011).

O diagnóstico pode ser obtido através do exame do fundo de olho ou pela angiofluoresceinografia, sendo este último mais sensível que o primeiro. Sendo o acompanhamento oftalmológico periódico a melhor conduta a ser tomada (SANTOS AM et al, 2012).

2.3.6. Acidente Vascular Encefálico (AVC)

A anemia falciforme é um dos mais importantes fatores de risco para acidente vascular isquêmico agudo com sua incidência variando com a idade, é uma causa significativa de morbimortalidade com uma taxa de incidência de 10 a 25%. Outras complicações podem ser observadas como: convulsões, encefalopatia, hipertensão intracraniana, meningite, alterações mentais por distúrbios metabólicos e neuropatia periférica (CARIDADE S et al, 2007; ANGULO IL, 2007).

Alguns fatores de risco desfavoráveis podem ser listados sendo os principais deles: hipertensão arterial, hiperfluxo sanguíneo no Doppler transcraniano, eventos isquêmicos transitórios prévios, histórico de síndrome torácica aguda, baixos níveis de hemoglobina, alta contagem de leucócitos e aterosclerose (ANGULO IL, 2007; MEKITARIAN FILHO E & DE CARVALHO WB, 2009).

A vasculopatia ocorre nos grandes vasos distais da artéria carótida interna e nas seções proximais das artérias cerebrais anterior e média primariamente seguindo dois mecanismos que são a arteriopatia oclusiva em que existe proliferação da íntima e aumento dos fibroblastos e das células musculares lisas na parede das artérias, com conseqüente estreitamento segmentar progressivo da porção distal da artéria carótida interna, porções do polígono de Willis e ramos proximais das principais artérias intracranianas e agregação das células falciformes, dando origem a rolhões que ocluem o lúmen dos pequenos vasos. Outras possibilidades são infartos no território da artéria carótida média, nos gânglios da base e na massa branca (MEKITARIAN FILHO E & DE CARVALHO WB, 2009; CARIDADE S et al, 2007).

O Doppler transcraniano parece ser um bom exame para detecção precoce de uma maior probabilidade de desenvolver o AVC, bem como na manutenção pós primeira crise. Velocidade de fluxo sanguíneo na artéria cerebral média maior que 200cm/s indica elevado risco entre 170-200cm/s risco intermediário (MEKITARIAN FILHO E & DE CARVALHO WB, 2009).

2.3.7. Úlceras de Membros Inferiores

As úlceras em membros inferiores são uma complicação relativamente frequente em pacientes com anemia falciforme, podendo ser incapacitantes, foram descritas pela primeira vez no primeiro paciente descrito na América do Norte em 1910. Ocorre em 8-10% dos

pacientes homozigotos e são mais comuns acima dos 10 anos de idade, no sexo masculino e em regiões tropicais (MINNITI et al, 2010; PALADINO SF, 2007).

Sua patogênese inclui obstrução mecânica por células falciformes densas vermelhas (vasooclusão) com hipóxia tecidual e necrose da região do tornozelo, incompetência venosa, infecções bacterianas, controle autonômico anormal com vasoconstricção excessiva quando na posição dependente, trombose in situ, anemia com diminuição da capacidade de transportar oxigênio por apresentar menor índice de HbF ou fazer parte dos haplótipos mais graves, diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico levando a função endotelial prejudicada têm sido propostas como potenciais fatores de contribuição e deficiência de antitrombina III. Existem ainda estudos que mostram a derivação arteriovenosa como fator desencadeante pois este desvio priva a pele de oxigênio promovendo ulceração. Trauma , infecção e inflamação também são rotineiramente citados como causas menores (MINNITI et al, 2010; PALADINO SF, 2007).

As úlceras são dolorosas e podem ser únicas ou múltiplas acometendo principalmente áreas com menor tecido subcutâneo, pele fina e com diminuição do fluxo sanguíneo. Os locais mais comuns são o maléolo medial e lateral (tornozelos), muitas vezes se tornando circunferencial se não for controlada cedo, o maléolo medial é mais comumente envolvido do que o lateral. Região anterior da tibia, tendão de Aquiles e dorso do pé são menos comuns. Possuem recorrência frequente, cicatrização lenta e respondem pior ao tratamento do que as úlceras de outras etiologias e sua gravidade é obtida observando-se tamanho, intensidade e duração (MINNITI et al, 2010; PALADINO SF, 2007).

2.3.8. Sequestro Esplênico

O sequestro esplênico refere-se a uma complicação aguda comum em crianças com anemia falciforme, sendo causa de grande morbidade e mortalidade, pode ainda ser encontrado em adultos, nestes com maior prevalência em pacientes portadores de hemoglobinopatia SC (REZENDE PV et al, 2009; BRUNETTA DM et al, 2010).

Manifestação de início súbito instala-se com queda progressiva nos valores sanguíneos de hemoglobina, sendo esta maior ou igual a 2g/dl, comparada ao valor basal do paciente devido ao aprisionamento de hemácias no baço e conseqüente aumento de tamanho do órgão, acompanhada de sinais sugestivos do aumento da atividade eritropoética e

hipovolemia. É considerada a segunda causa de morte na primeira década de vida, perdendo apenas para episódios infecciosos, sua prevalência gira em torno de 7,5-30% dos pacientes ocorrendo com maior frequência entre os 3 meses e os 5 anos de vida (REZENDE PV et al, 2009; BRUNIERA P, 2007).

Seus sinais e sintomas característicos são súbito mal estar, piora progressiva da palidez e dor abdominal acompanhada de sudorese, taquicardia e taquipneia. Não se definiu ainda o mecanismo pelo qual se estabelece, porém acredita-se que ocorra desvio do fluxo sanguíneo através de shunts intraesplênicos, o que provoca o aumento do órgão, com retenção de hemácias e ingurgitamento capilar. Sua relação com infecções virais ou bacterianas ainda está em discussão, porém observa-se inter-relação com síndrome torácica aguda em aproximadamente 20% dos casos. E assim como em outras manifestações o alto nível de hemoglobina fetal é fator de proteção (REZENDE PV et al, 2009; BRUNIERA P, 2007).

Clinicamente é considerada uma emergência médica e seu diagnóstico precoce acompanhado de um manejo que é baseado em hidratação venosa cuidadosa e transfusão de concentrado de hemácias com a finalidade de manter um nível mínimo de hemoglobina que possibilite uma relativa estabilidade hemodinâmica, porém sempre observando para que não ocorra um aumento súbito da viscosidade sanguínea. Assim, as hemácias sequestradas serão remobilizadas, a esplenomegalia regride e a concentração sanguínea de hemoglobina aumenta. Porém, como sua taxa de recorrência é elevada deve-se instituir tratamento preventivo, sendo este ainda motivo de discussões, suas opções são observação clínica rigorosa, esquema de transfusões periódicas de concentrado de hemácias e esplenectomia. Sendo esta última tida como o mais indicado no pós tratamento (BRUNETTA DM et al, 2010; REZENDE PV et al, 2009; BRUNIERA P, 2007).

2.3.9. Colelitíase

A colelitíase é uma manifestação frequente em pacientes falcêmicos ocorrendo provavelmente devido à hemólise crônica com acúmulo de seus precursores e a elevada excreção de bilirrubina com precipitação dos sais que resultam na formação de cálculos biliares. Sua prevalência aumenta após os cinco anos de idade e cresce progressivamente na adolescência e fase adulta. Outros fatores que interferem na prevalência são os diferentes

haplótipos, a grande miscigenação e até fatores ambientais como a alimentação (SAAD STO et al, 2007; ANA PAULA S. GUMIERO et al, 2007).

A ultrassonografia é abdominal é realizada como triagem, pois mais da metade dos pacientes pode ser assintomáticos, ou diante de sintomas específicos para diagnosticar o cálculo biliar, que geralmente são múltiplos e pigmentados, radiopacos e com sombra acústica posterior. Os sintomáticos apresentam-se com plenitude pós-prandial, dor em hipocôndrio direito ou epigastro, náusea, vômito, intolerância a alimentos gordurosos, febre, alteração do hábito intestinal e icterícia com colúria ou acolia fecal (ANA PAULA S. GUMIERO et al, 2007).

3. TRATAMENTO

O tratamento para anemia falciforme baseia-se na utilização de transfusões sanguíneas, da hidroxiureia e na prevenção das diversas manifestações clínicas de forma sintomática, estas devem ser diagnosticadas o mais breve possível, tendo em vista que eventos vasocclusivos em muitos casos apresentam-se precipitados por infecção, febre, desidratação, acidose, hipóxia ou mesmo por exposição ao frio e por isso é necessário acompanhamento ambulatorial frequente com avaliação de órgãos e sistemas. Sabe-se que a infecção é o grande preditor de morte em pacientes falciformes, e por esta razão sua prevenção é de grande valia, portanto utiliza-se penicilina em crianças com 3-4 meses até os 5 anos de idade (SONATI MF & COSTA FF, 2008; SILVA JUNIOR GB, DAHER EF, ROCHA FA, 2012; BITARÃES EL et al, 2008).

A constatação de vários estudos no sentido de que uma permanência de elevados níveis de HbF favorecem a diminuição ou mesmo melhora clínica dos eventos da anemia falciforme, principalmente os eventos de eritrofalcização e vasocclusivos, leva à conclusão de que esta pode ser uma forma de tratamento. E até o presente momento a única droga indutora de produção de HbF aprovada para o uso em pacientes falciformes é a hidroxiureia, apesar de esta apresentar pontos positivos e negativos. Outras drogas estão em fase de investigação como por exemplo a 5-azacitidina e o butirato de sódio (SONATI MF & COSTA FF, 2008; SILVA MC et al, 2006).

Dentre os benefícios observados com o uso de hidroxiureia, em uso desde 1960, encontra-se uma considerável redução de episódios vasocclusivos e crises dolorosas, um

aumento do intervalo entre os episódios de dor, menos episódios de síndrome torácica aguda e redução da necessidade de transfusões de sangue e de internação reduzindo a mortalidade em cerca de 40%. Droga originalmente utilizada no tratamento de neoplasias hematológicas e cujo mecanismo de ação parece ainda não está completamente elucidado, sabe-se que é uma droga mielossupressora, considerada agente citotóxico, mutagênico, recombinogênico e antineoplásico que além de aumentar os níveis de HbF também reduz a contagem de leucócitos e plaquetas, reduzindo seu potencial de lesão ao endotélio, aumenta a produção de óxido nítrico causando vasodilatação e suprime a inflamação (SILVA JUNIOR GB, DAHER EF, ROCHA FA, 2012; SONATI MF & COSTA FF, 2008; SILVA MC et al, 2006; BRUNETTA DM et al, 2010).

Deve-se no entanto estar atento a possíveis reações adversas causadas pela hidroxiureia como mielossupressão, perturbação gastrointestinal, enxaqueca, erupção cutânea, potencial carcinogênico e possível carcinogênese que são reversíveis após supressão da droga. Esta deve ser utilizada em pacientes com 3 ou mais episódios de crises vasocclusivas com necessidade de atendimento médico, síndrome torácica aguda recidivante, episódio de AVC, priapismo recorrente, e anemia grave e persistente nos últimos 12 meses (SILVA MC et al, 2006).

Já a transfusão de concentrado de hemácias tem um papel importante no tratamento de algumas complicações como crise algica e síndrome torácica aguda, essa terapêutica é comum no tratamento e prevenção de complicações na anemia falciforme. Cerca de 50% dos pacientes recebem transfusões de concentrado de hemácias em algum estágio da vida, e de 5% a 10% destes entram no programa de transfusão crônica. Melhorar a capacidade de transporte de O₂ e o fluxo de sangue na microcirculação por uma diminuição na percentagem de HbS e pelo aumento no nível de hematócrito, que não deverá exceder 30%, o que previne eventos vasocclusivos clinicamente significantes (PINTO PCA, BRAGA JAP, DOS SANTOS AMN, 2011).

Essas transfusões podem ser intermitentes, para condições clínicas agudas, ou crônicas para prevenir as complicações ou reduzir sequelas. E são feitas por transfusão simples caso se tenha a intenção de aumentar rapidamente a hemoglobina ou por exsanguineotransfusão se a prioridade for redução da percentagem de HbS (COVAS; UBIALI; DE SANTIS, 2009).

Uma complicação relativamente comum às transfusões é a aloimunização a antígenos eritrocitários, presença de aloanticorpos ocorre em aproximadamente 5-25% dos pacientes falciformes em esquema de transfusão, podendo aumentar as comorbidades da doença. Neste

sentido torna-se necessário um estudo dos fenótipos eritrocitários dos grupos sanguíneos em pacientes e doadores de sangue sendo estes submetidos à fenotipagem eritrocitária estendida antes do início da terapêutica transfusional e portanto compatíveis para os sistemas ABO, Rh (antígenos C, c, E, e) e Kell (antígeno K) (PINTO PCA, BRAGA JAP, DOS SANTOS AMN, 2011).

4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E HEMÓLISE

Um aumento da destruição de hemácias jovens reduzindo sua concentração na circulação é conhecido por hemólise. Em contra partida essa redução no tempo de vida de 120 dias em para para algo em torno de 7 à 25 dias ocorre estimulação da produção de reticulócitos e a presença de células imaturas no sangue periférico à custa de eritroblastos (HOLSBACH DR et al, 2010; ALEGRE SM & DE CARVALHO OMF, 2009). Tipicamente uma anemia hemolítica crônica cursa com icterícia por aumento de bilirrubina indireta, cálculos biliares e esplenomegalia, como resultado do catabolismo de hemoglobina aumentado, ficando mais susceptíveis a crises aplásicas desencadeadas por processo infeccioso (ALEGRE SM & DE CARVALHO OMF, 2009).

A anemia falciforme pode cursar com um padrão de hemólise crônica desenvolvendo quadro clínico característico que pode envolver em diferentes graus crises algicas, úlceras de membros inferiores, síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico, priapismo, necrose asséptica do fêmur, acidente vascular encefálico (AVE), retinopatia, insuficiência renal crônica, entre outros. (ALEXANDER N et al, 2004; FELIX AA et al, 2010).

Estudos mostram uma maior prevalência de algumas das manifestações clínicas com o padrão hemolítico da anemia falciforme. O fato de acidente vascular cerebral, úlceras de membros inferiores, priapismo e hipertensão pulmonar transcorrerem com aumento significativo de reticulócitos, bilirrubina indireta, desidrogenase láctica, intensa redução de hemoglobina ao hemograma e baixa saturação de oxigênio confirma estes estudos tendo em vista os resultados intimamente ligados a uma hemólise crônica (NOURAIE M et al, 2012; VICARI P et al, 2007).

É com base nessas informações que se elaborou o presente estudo na intenção de confirmar informações e se utilizar destas para desenvolver um melhor acompanhamento clínico e oferecer o tratamento mais eficaz a cada paciente.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Guimarães T. M. R., Miranda W. R., Tavares M. M. R.; O cotidiano das famílias de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Recife, v. 31, n. 1, p. 9-14, 2009.

Sonati M. F., Costa F. F.; The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies; **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, p. 40-51, 2008.

Meneses A. S. O. P., Len C. A., Hilário M. O. E., Terrefi M. T. R. A., Braga J. A. P.; Qualidade de vida em portadores de doença falciforme; **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 9-24, 2013.

Hostyn S. V., Carvalho W. B., Johnston C., Braga J. A. P.; Evaluation of functional capacity for exercise in children and adolescents with sickle cell disease through the Six Minute Walk Test; **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 6, p. 588-594, 2013.

Fonseca C. S. V., Araújo-Melo C. A., Carvalho R. M., Barreto-Neto J., Araújo J. G., Cipolotti R.; Função pulmonar em portadores de anemia falciforme; **Revista Paulista de Pediatria**, Aracaju, v. 29, n. 1, p. 85-90, 2011.

Martins P. R. J., Moraes-Souza H., Silveira T. B.; Morbimortalidade em doença falciforme; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Uberaba, v. 32, n. 5, p. 378-383, 2010.

Felix A. A., Souza H. M., Ribeiro S. B. F.; Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Uberaba, v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010.

Alexander N., Higgs D., Dover G., Serjeant G. R.; Are there clinical phenotypes of homozygous sickle cell disease?; **British Journal of Haematology**, Kingston, v. 126, p. 606-611, 2004.

ANVISA. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciforme. Brasília, Ministério da Saúde, 2010.

Zago M. A., Pinto A. C. S.; Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Ribeirão Preto, v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007.

Melo L. M. S., Siqueira F. A. M., Conte A. C. F., Domingos C. R. B.; Rastreamento de hemoglobinas variantes e talassemias com associação de métodos de diagnósticos; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 30, n. 1, p. 12-17, 2008.

Streetly A., Latinovic R., Henthorn J.; Positive screening and carrier results for the England-wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005-2007; **Journal of Clinical Pathology**, Londres, v. 63, p. 626-629, 2010.

Bandeira F. M. G. C., Bezerra M. A. C., Santos M. N. N., Gomes Y. M., Araujo A. S., Abath F. G. C.; Importância do programa de triagem para o gene da hemoglobina S; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Recife, v. 29, n. 2, p. 179-184, 2007.

Sommer C. K., Goldbeck A. S., Wagner S. C., Castro S. M.; Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil; **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 1709-1714, 2006.

Steinberg M. H.; Predicting clinical severity in sickle cell anaemia; **British Journal of Haematology**, Boston, v. 129, p. 465-481, 2005.

Steinberg M. H.; Sickle Cell Anemia, the First Molecular Disease: Overview of Molecular Etiology, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches; **The Scientific World Journal**, Boston, v. 8, p. xxx-xxx, 2008.

Romero W. E. R., Renauld G. F. S., Villalobos M. A. C.; Haplotipos de la hemoglobina S: importancia epidemiológica, antropológica y clínica; **Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health**, San José, v. 3, n. 1, p. 1-8, 1988.

Steinberg M. H.; Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia; **The Scientific World Journal**, Boston, v. 9, p. 46-47, 2009.

Cavalcanti J. M., Maio M. C.; Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940; **História, Ciências, Saúde**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 377-406, 2011.

Lobo C., Marra V. N., Silva R. M. G.; Crises dolorosas na doença falciforme; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, p. 247-258, 2007.

Tostes M. A., Braga J. A. P., LEN C. A.; Abordagem da crise dolorosa em crianças portadoras de doença falciforme; **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v. 18, n. 1, p. 47-55, jan./fev. 2009.

Ministério da Saúde. **Manual de anemia falciforme para agentes comunitários de saúde**. 1ª edição. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 16 p.

Holsbach D. R., Salazar E. A. V. M., Ivo M. L., Araujo O. M. R., Sakamoto T. M.; Investigação bibliográfica sobre a hemoglobina S de 1976 a 2007; **Acta Paulista de Enfermagem**, Campo Grande, v. 23, n. 1, p. 24-119, 2010.

Gualandro S. F. M., Fonseca G. H. H., Gualandro D. M.; Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 291-298, 2007.

Hostyn S. V., Johnston C., Braga J. A. P., Carvalho W. B., Nogueira S. C.; Fisioterapia respiratória em crianças com doença falciforme e síndrome torácica aguda; **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 8-663, 2011.

Silva Junior G. B., Daher E. F., Rocha F. A. C.; Osteoarticular involvement in sickle cell disease; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Fortaleza, v. 34, n. 2, p. 64-156, 2012.

Daltro G. C., Fortuna V. A., Araújo M. A. S., Lessa P. I. F., Sobrinho U. A. B, Borojevic R.; Tratamento da osteonecrose da cabeça femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme; **Acta Ortopédica Brasileira**, Salvador, v. 16, n. 1, p. 23-27, 2008.

Begliomini H.; Priapism due to “S” and “C” hemoglobinopathy successfully treated with finasteride; **Brazilian Journal of Urology**, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 475-477, 2001.

De Jesus L. E., Dekermacher S.; Priapism in children: review of pathophysiology and treatment; **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 3, p. 194-200, 2009.

Vicari P., Figueiredo M. S.; Priapismo na doença falciforme; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 275-278, 2007.

Garcia C. A. A., Fernandes M. Z., Uchôa U. B. C., Cavalcante B. M., Uchôa B. A. C.; Achados fundoscópicos em crianças portadoras de anemia falciforme no estado do Rio Grande do Norte; **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, Natal, v. 65, p. 8-615, 2002.

De Freitas L. G. A., Isaac D. L. C., Tannure W. T., Lima E. V. S., Abud M. B., Tavares R. S., De Freitas C. A., De Ávila M. P.; Alterações retinianas apresentadas em pacientes portadores de hemoglobinopatia falciforme atendidos em um Serviço Universitário de Oftalmologia; **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, Goiânia, v. 74, n. 5, p. 7-335, 2011.

Santos A. M., Faro G. B. A., Amaral M. V. M., Mendonça C. Q., Leal B. C., Cipolotti R.; Alterações retinianas em jovens portadores de anemia falciforme (hemoglobinopatias) em hospital universitário no nordeste do Brasil; **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, Aracaju, v. 75, n. 5, p. 5-313, 2012.

Angulo I. L.; Acidente vascular cerebral e outras complicações do sistema nervoso central nas doenças falciformes; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Ribeirão Preto, v. 29, n. 3, p. 262-267, 2007.

Caridade S., Machado A., Ferreira C.; Acidente vascular cerebral em doente com anemia de células falciformes; **Arquivos de Medicina**, Braga, v. 21, n. 5-6, p. 7-155, 2007.

Mekitarian Filho; De Carvalho W. B.; Acidentes vasculares encefálicos em pediatria; **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 6, p. 469-479, 2009.

Minniti C. P., Eckman J., Sebastiani P., Steinberg M. H., Ballas S. K.; Leg Ulcers in Sickle Cell Disease; **American Journal of Hematology**, Florida, v. 85, n. 10, p. 831-833, oct. 2010.

Paladino S. F.; Úlcera de membros inferiores na anemia falciforme; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 288-290, 2007.

Rezende P. V., Viana M. B., Murao M., Chaves A. C. L., Ribeiro A. C. F.; Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia; **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 2, p. 163-169, 2009.

Bruniera P.; Crise de seqüestro esplênico na doença falciforme; *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 259-261, 2007.

Brunetta D. M., Clé D. V., De Haes T. M., Roriz-Filho J. S., Moriguti J. C.; Manejo das complicações agudas da doença falciforme; **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 3, p. 7-231, 2010.

Saad S. T. O., Traina F.; Complicações hepáticas na doença falciforme; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Campinas, v. 29, n. 3, p. 299-303, 2007.

Alegre S. M., De Carvalho O.M.F; Anemias; **Revista Brasileira de Medicina**, Campinas, p 229-237, 2009.

Gumiero A. P. S., Brandão M. A. B., Pinto E. A. L. C., Dos Anjos A. C.; Colelitíase no paciente pediátrico portador de doença falciforme; **Revista Paulista de Pediatria**, Limeira, v. 25, n. 4, p. 8-377, 2007.

Silva M. C., Shimauti E. L. T.; Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 2, p. 144-148, 2006.

Kato G. J., Gladwina M. T., Steinberg M. H.; Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in clinical subphenotypes; **Blood Reviews**, Boston, v. 21, n. 1, p. 37-47, 2007.

Weatherall M. W., Higgs D. R., Weiss H., Weatherall D. J., Serjeant J. R.; Phenotype/genotype relationships in sickle cell disease: a pilot twin study; **Clinical & Laboratory Haematology**, Kingston, v. 27, p. 384-390, 2005.

Bitarões E. L., De Oliveira B. M.; Viana M. B.; Compliance with antibiotic prophylaxis in children with sickle cell anemia: a prospective study; **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, p. 316-322, 2008.

Nouraie M., Lee J. S., Zhang Y., Kanas T., Zhao X., Xiong Z., Oriss T. B., Zeng Q., Kato G. J., Gibbs J. S., Hildesheim M. E., Sachdev V., Barst R., Machado R., Hassell K. L., Little J. A., Schraufnagel D. E., Krishnamurti L., Novelli E., Girgis R. E., Morris C., Rosenzweig E. B., Badesch D. B., Lanzkron S., Castro O., Goldsmith J. C., Gordeuk V., Gladwin M. T.; The relationship between the severity of hemolysis, clinical manifestations and risk of death in 415 patients with sickle cell anemia in the US and Europe; **Haematologica**, Pavia, v. 97, p. xxx-xxx, 2012.

Pinto P. C. A., Braga J. A. P., Dos Santos A. M. N.; Fatores de risco para aloimunização em pacientes com anemia falciforme; **Revista da Associação Médica Brasileira**; São Paulo; v.57, n. 6, p. 668-673, 2011

Covas D. T. , Ubiali E. M. A., De Santis G. C.; Manual de Medicina Transfusional; **Ed. Atheneu**, São Paulo, 2009.

6. ARTIGO CIENTÍFICO

**INFLUÊNCIA DO PERFIL HEMOLÍTICO NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**
*(INFLUENCE OF CLINICAL PROFILE HEMOLYTIC IN PATIENTS WITH SICKLE
CELL DISEASE)*

**Paulo de Oliveira Lyra Neto¹, Osvaldo Alves de M. Neto², Rosana Cipolotti³, Wellington
Costa da Silva Filho⁴, Antônio Pereira da Silva Neto⁵**

- 1- Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.
- 2- Médico - Universidade Federal de Sergipe.
- 3- Médica docente - Universidade Federal de Sergipe.
- 4- Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.
- 5- Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.

1. RESUMO

Introdução: A Anemia falciforme apresenta variabilidade fenotípica evidente. Podem-se classificar os pacientes em perfil hemolítico ou isquêmico. A diferenciação destes pode ser feita com observação de determinadas manifestações clínicas e dosagens laboratoriais que demonstram ou não um padrão de hemólise crônica exacerbada ou predominância de eventos vasoclusivos, respectivamente. Essa diversidade sugere que os tratamentos possam ser dirigidos a partir desses aspectos, e que combinações de tratamentos provavelmente sejam superiores a uma única modalidade. **Objetivo:** Definir as principais influências do perfil hemolítico na evolução clínica dos pacientes diagnosticados com anemia falciforme. **Métodos:** Estudo de coorte prospectiva, com algumas variáveis avaliadas transversalmente. Foram incluídos pacientes portadores de anemia falciforme, atendidos em um serviço do Nordeste do Brasil. Foram revisados os prontuários e solicitados exames laboratoriais de rotina. As variáveis que classificaram hemólise foram LDH, bilirrubina indireta, hemoglobina, contagem de reticulócitos, aspartato transaminase (AST) e necessidade transfusional. **Resultados:** Foram estudados 257 pacientes portadores de anemia falciforme com média de idade de 12,4 anos. O estudo não encontrou interrelação entre o padrão hemolítico e as manifestações clínicas dos pacientes com anemia falciforme. O uso de hidroxiureia e a realização de transfusão sanguínea não melhoraram os índices de hemólise dos pacientes estudados. Foi evidenciado melhora dos índices hemolíticos nos pacientes que realizaram esplenectomia prévia.

Palavras chave: Anemia falciforme, hemólise, manifestações clínicas, transfusão de sangue, esplenectomia.

2. ABSTRACT

Introduction: Sickle cell anemia presents obvious phenotypic variability. We can classify patients into ischemic or hemolytic profile. The differentiation of these can be done with observation of certain clinical manifestations and laboratory measurements that demonstrate whether or not a pattern of chronic hemolysis or exacerbated predominance of vaso-occlusive events, respectively. This diversity suggests that treatments could be addressed from such aspects, and that combinations of treatments are probably more than a single modality. Purpose: To define the main influences of the hemolytic profile in the clinical evolution of patients diagnosed with sickle cell anemia. Methods: Prospective cohort study, with some variables assessed across. Patients with sickle cell anemia, in a department of Northeast Brazil were included. The requested records and routine laboratory tests were reviewed. The variables that were classified hemolysis LDH, indirect bilirubin, hemoglobin, reticulocyte count, aspartate transaminase (AST) and need for transfusion. Results: 257 patients with sickle cell disease with a mean age of 12.4 years were studied. The study found no interrelation between the hemolytic pattern and clinical manifestations of sickle cell patients. The use of hydroxyurea and blood transfusion did not improve the rate of hemolysis of the patients studied. Evidenced improvement of hemolytic indices in patients who underwent prior splenectomy.

Keywords: Sickle cell anemia, hemolysis, clinical manifestations, blood transfusion, splenectomy.

3. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme apresenta variabilidade fenotípica evidente, o que motivou estudos a procura de fenótipos moduladores de gravidade. Alguns autores classificaram os pacientes conforme fenótipo clínico com predomínio de eventos hemolíticos ou vaso-oclusivos¹.

Fenótipos hemolíticos e vasooclusivos devem ter áreas substanciais de sobreposição. No entanto, o perfil hemolítico apresenta propensão à hipertensão pulmonar, acidente vascular cerebral, úlcera da perna e priapismo. Diferentemente os pacientes com fenótipos associados com a viscosidade do sangue aumentada (vasooclusivos) apresentam principalmente osteonecrose, síndrome torácica aguda e episódios dolorosos. Sua prevalência está diretamente associada a maior concentração de hemoglobina.^{2, 3,4}

Esta dicotomia de fenótipos, um dependente de hemólise e outro de vaso-oclusão, indica que os tratamentos poderão ser dirigidos preferencialmente contra distintos aspectos da fisiopatologia e que combinações de tratamentos provavelmente serão superiores a uma única modalidade.⁵

O objetivo do trabalho foi definir a influência do perfil hemolítico na evolução clínica dos pacientes com anemia falciforme.

4. MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, com algumas variáveis avaliadas transversalmente. Estão sendo incluídos pacientes portadores de AF (genótipo SS), confirmada por eletroforese de hemoglobina, atendidos Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (CEP-HU/UFS).

Foram revisados os prontuários de todos os pacientes e coletados dados demográficos (idade, sexo, procedência) e complicações (crises vasclusivas, infecção, priapismo, cálculos de vias biliares, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, osteonecrose, úlceras de membros inferiores, crises algicas, internações, transfusões). Foram registrados os casos de óbito no período do estudo.

Foram avaliados exames laboratoriais e de imagem: hemograma completo, bilirrubinas totais, direta e indireta, contagem de reticulócitos, desidrogenase láctica (LDH), aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT), ureia, creatinina, proteinúria, microalbuminúria, ferritina e ultrassonografia de crânio para determinação das velocidades de artérias cerebrais médias. Todos esses exames já são realizados de rotina no protocolo de acompanhamento de pacientes com AF.

As variáveis que classificaram hemólise foram LDH, bilirrubina indireta, hemoglobina, contagem de reticulócitos, aspartato transaminase (AST) e necessidade transfusional.

As variáveis numéricas foram expressas através de medidas de tendência central: média ou mediana e valores mínimos e máximos, e as comparações entre grupos foram feitas por meio de um teste de médias (teste “t” independente ou pareado, conforme for adequado). As variáveis categóricas foram expressas em valores proporcionais, e as comparações entre grupos, pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. O nível de significância estatística foi $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

Foram estudados 257 pacientes portadores de anemia falciforme com média de idade de 12,48 anos, com mínima de 0,2 e máxima de 35 anos. A distribuição quanto ao sexo mostrou uma percentagem de 50,5 % (130 pacientes) para o sexo masculino. Estavam em uso de hidroxiureia durante o estudo 22,1 % (44) dos pacientes.

As principais características clínicas e suas manifestações estão dispostas na tabela 1, onde é possível notar altas taxas de síndrome torácica aguda (STA), de transfusão sanguínea e baixa prevalência de priapismo, úlceras de membros inferiores e esplenectomia.

Tabela 1. Características (frequência) demográficas, clínicas e terapêuticas dos pacientes portadores de anemia falciforme.

Variáveis	Número	%
Sexo		
Feminino	127	49,4
Masculino	130	50,5
Ecocardiograma alterado	41	35
Uso de Hidroxiureia (sim)	41	22,1
AVE	26	10,5
Priapismo	4	3,6
STA	85	46,9
Úlceras	22	8,8
Esplenectomia	22	8,9
Transfusão	113	60,4

AVE: acidente vascular encefálico, STA: síndrome torácica aguda

Uma detalhada avaliação de dados laboratoriais foi feita no intuito da realização do cruzamento das alterações laboratoriais com as manifestações clínicas. Foi evidenciado que os pacientes estudados apresentam anemia crônica, leucocitose e plaquetas normais. Destaque deve ser feito com relação aos marcadores de hemólise, já que a bilirrubina indireta, os reticulócitos, a desidrogenase lática (LDH) e aspartato transaminase (AST) foram elevados e nos leva a crer numa maior taxa de padrão hemolítico entre nossos pacientes. Isto pode ser melhor observado na tabela 2.

Tabela 2. Características (média e intervalo) demográfica e laboratoriais de pacientes portadores de anemia falciforme.

Variáveis	Média	Min-Máx
Idade (anos)	12,48	0,2-35
Hemoglobina (mg/dl)	8,5	5,3-13,7
Bilirrubina Indireta (mg/dl)	3,2	0,2-18,9
Reticulócitos (%)	7,0	0,5-21,3
LDH (U/L)	1329	778-6126
AST (U/L)	53	10-187
Microalbuminúria (mcg/mg ureia)	38	0-1919
Internação (n anual)	0,76	0-4,6
Leucócitos /mm ³	12539	9733-32300
Plaquetas /mm ³	399651	321406-783000
Ferritina (ng/ml)	847	26,6-2932
VCM (fL)	89,1	56,6-117,1

LDH: desidrogenase láctica, AST: aminotransferase, VCM: volume corpuscular médio

No presente estudo não se notou relação de influência entre o padrão hemolítico e características clínicas como AVE, priapismo, e úlceras de membros inferiores. Contudo obtiveram-se índices de significância que relacionam pacientes esplenectomizados com melhora nos índices de hemólise tais como: redução dos valores de reticulócitos, bilirrubina indireta, AST e elevação dos valores de hemoglobina.

De forma isolada a hidroxiureia reduz os níveis de bilirrubina indireta, mas não apresenta relação com os outros marcadores de hemólise. Já os pacientes que apresentam úlceras de membros inferiores têm valores menores de hemoglobina. A necessidade de transfusão de hemácias foi relacionada com níveis de maiores de AST e menores Hb. Esses dados são demonstrados na tabela 3.

Tabela 3. Características clínicas e terapêuticas dos pacientes portadores de anemia falciforme conforme presença ou ausência de relação com marcadores de hemólise.

Variáveis	LDH	P	Ret	P	BI	P	AST	p	Hb	p
Ecocardiograma										
Normal	1317		8,3		2,9		50		8,5	
Alterado	1183	0,3*	7,1	0,3	3,0	0,2*	53	0,7*	8,0	0,07*
Hidroxiuréia										
Sim	1275		6,3		1,6		52		8,4	
Não	1276	0,99	7,5	0,28	2,7	0,003*	49	0,7*	8,5	0,7*
AVE										
Sim	1171		7,4		3,7		62		8,3	
Não	1358	0,28	7,0	0,7	3,1	0,49*	51	0,1*	8,5	0,6
Priapismo										
Sim	1615		8,5		1,7		45		8,3	
Não	1270	0,5	7,1	0,6	3,0	0,4	53	0,6	8,6	0,7
STA										
Sim	1362		7,0		2,8		51		8,3	
Não	1171	0,25	7,6	0,58	3,3	0,3*	50	0,5*	8,6	0,3*
Esplenectomia										
Sim	891		4,5		1,8		39		9,2	
Não	1386	0,01	7,4	0,02	3,4	<0,01	54	0,01	8,4	0,02
Úlceras										
Sim	1225		9,0		3,6		54		7,8	
Não	1344	0,5	6,8	0,06	3,1	0,7*	52	0,7	8,3	0,01*
Litíase biliar										
Sim	1259		7,6		3,8		49		8,1	
Não	1364	0,43	6,9	0,4	2,9	0,39*	50	0,59	8,3	0,3*
Transfusão										
Sim	1364		7,7		2,9		52		8	
Não	1100	0,1	6,5	0,2	3,0	0,6*	43	0,04*	8,7	<0,01*

LDH: desidrogenase láctica, Ret: reticulócitos, BI: bilirrubina indireta, AST: aminotransferase, Hb:

hemoglobina, AVE: acidente vascular encefálico, STA: síndrome torácica aguda. *Utilizado o teste exato de Fisher

Como mostra a tabela 4, a presença de microalbuminúria tem relação com valores menores de bilirrubina indireta. Número aumentado de leucócitos foi encontrado em pacientes que apresentam menores contagens de reticulócitos. Além disso resultados maiores de ferritina foram relacionados com valores reduzidos de LDH. Não se evidenciou relação entre plaquetas e marcadores de hemólise.

Tabela 4. Características laboratoriais dos pacientes portadores de anemia falciforme conforme presença ou ausência de relação com marcadores de hemólise.

Variáveis	LD H	P	Re t	P	BI	P	TG O	P	Hb	P
Microalbuminúria										
Sim	1477		6,7		5,3	<0,01	61		8,2	
Não	1350	0,4	7,2	0,59	3,0	*	54	0,17	8,1	0,8
Leucócitos										
Menor 13000/dl	1255	0,07	6,0		2,5		47		8,6	<0,01
Maior 13000/dl	1316	*	8,2	0,02	3,3	0,1	53	0,2	7,9	*
Plaquetas										
Menor 400000/dl	1293		6,6		3,0		47		8,5	
Maior 400000/dl	1303	0,9	7,8	0,2	3,0	0,9	53	0,49 *	8,3	0,5*
Ferritina										
Menor 500 ng/ml	1203		6,8		2,9		48		8,0	
Maior 500 ng/ml	781	0,05 *	7,3	0,7	1,8	0,1	46	0,5*	8,4	0,3

*Utilizado o teste exato de Fisher

6. DISCUSSÃO

O presente estudo buscou verificar a influência do perfil hemolítico na evolução clínica de pacientes com anemia falciforme, analisando suas principais características com o intuito de oferecer um melhor acompanhamento clínico com redução de complicações relacionadas à doença.

Assim como encontrado em outros trabalhos, foi encontrado semelhança na prevalência da AF em ambos os sexos. Resultado já esperado tendo-se em vista que não se trata de uma herança ligada ao sexo, portanto a probabilidade de ocorrer torna-se igual a ambos os sexos⁶.

A alta prevalência de STA entre os pacientes pesquisados também era esperado já que esta é a segunda maior causa de hospitalização em falcêmicos⁶. A presença das outras manifestações estudadas mostram que não é incomum a ocorrência de nenhuma delas, pois em maior ou em menor percentagem estas podem ser observadas. Os pacientes apresentaram acidente vascular cerebral, priapismo, úlceras em membros inferiores, alterações cardíacas e a necessidade de esplenectomia⁷.

Foi encontrado alta taxa (60%) de necessidade transfusional nos pacientes estudados. Esse dado excede um pouco valores da literatura que mostram cerca de 50% de transfusão em algum momento da vida⁸. O uso de concentrado de hemácias foi relacionado a valores menores de hemoglobina e maiores de AST sangue levando-se a crer que realmente estes pacientes possuem perfil hemolítico.^{2,5}

Os poucos estudos feitos sobre o tema tentam diferenciar os fenótipos, como no trabalho de Alexander e colaboradores (2004) com 244 pacientes acompanhados durante 5 anos, apresentam dificuldade na diferenciação. Neste trabalho foram feitas duas classificações: a primeira baseada no VCM onde se observaram valores mais baixos em pacientes com úlceras de membros inferiores e uma segunda dividindo em três tipos utilizando-se valores de HbF, Hb e reticulócitos. Demonstrando a dificuldade para uma definição¹. Nouraiie M et al em um estudo com 415 pacientes ainda tentou relacionar a diferenciação dos padrões frente ao uso de hidroxiureia e transfusões, porém encontrando dificuldades e não conseguindo algumas relações que se entendem como verdadeiras como a relação de priapismo e padrão hemolítico⁴.

Dificuldades estas também encontradas neste estudo. Apesar de se conseguir observar o alto índice de perfil hemolítico nos pacientes estudados não foi possível a interrelação entre hemólise e a presença de manifestações clínicas esperadas para tal padrão. Não foi observada

relação entre hemólise e complicações comuns no perfil hemolítico, tais como úlcera de membros inferiores, AVC e priapismo.⁹

Com relação ao melhor tratamento a se instituir também não foi possível obter relação de significância entre o perfil hemolítico e o uso de hidroxiureia ou transfusões sanguíneas^{2,5}. No entanto, observou-se algo até o momento não relatado em outros estudos, a melhora do quadro de hemólise nos pacientes submetidos à esplenectomia com redução significativa de bilirrubina indireta, AST, reticulócitos e aumento de Hb.

Observaram-se também alguns dados e relações que de forma isolada não demonstram algo significativo e por este motivo não há relatos na literatura como a relação de leucócitos elevados e reticulócitos diminuídos ou ferritina alta e LDH também elevado.

Baixos índices laboratoriais de hemoglobina foram interligados com terapia transfusional como já esperado não só para pacientes falciformes, já que é comprovada a eficácia desta terapia com elevação de níveis de hemoglobina^{10, 11}, no entanto não se encontram estudos demonstrando a relação de transfusão de sangue e valores de AST como fora evidenciado.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou a dificuldade na interrelação de padrão hemolítico e suas manifestações clínicas características como acidente vascular cerebral, priapismo e úlcera de membros inferiores.

O uso de hidroxiureia e a realização de transfusão sanguínea não melhoraram os índices de hemólise dos pacientes estudados.

Contudo, evidenciou-se um resultado nunca mencionado em outros trabalhos e, portanto sem citações na literatura mostrando uma relação de melhora dos índices hemolíticos frente à realização de esplenectomia prévia.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1- Alexander N., Higgs D., Dover G., Serjeant G. R.; Are there clinical phenotypes of homozygous sickle cell disease?; **British Journal of Haematology**, Kingston, v. 126, p. 606–611, 2004.
- 2- Kato G. J., Gladwin M. T., Steinberg M. H.; Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in clinical subphenotypes; **Blood Reviews**, Boston, v. 21, n. 1, p. 37-47, 2007.
- 3- Steinberg M. H.; Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia; **The Scientific World Journal**, Boston, v. 9, p. 46-47, 2009.
- 4- Nouraie M., Lee J. S., Zhang Y., Kanas T., Zhao X., Xiong Z., Oriss T. B., Zeng Q., Kato G. J., Gibbs J. S., Hildesheim M. E., Sachdev V., Barst R., Machado R., Hassell K. L., Little J. A., Schraufnagel D. E., Krishnamurti L., Novelli E., Girgis R. E., Morris C., Rosenzweig E. B., Badesch D. B., Lanzkron S., Castro O., Goldsmith J. C., Gordeuk V., Gladwin M. T.; The relationship between the severity of hemolysis, clinical manifestations and risk of death in 415 patients with sickle cell anemia in the US and Europe; **Haematologica**, Pavia, v. 97, p. xxx-xxx, 2012.
- 5- Weatherall M. W., Higgs D. R., Weiss H., Weatherall D. J., Serjeant J. R.; Phenotype/genotype relationships in sickle cell disease: a pilot twin study; **Clinical & Laboratory Haematology**, Kingston, v. 27, p. 384–390, 2005.
- 6- Hostyn S. V., Carvalho W. B., Johnston C., Braga J. A. P.; Evaluation of functional capacity for exercise in children and adolescents with sickle cell disease through the Six Minute Walk Test; **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 6, p. 588-594, 2013.
- 7- Felix A. A., Souza H. M., Ribeiro S. B. F.; Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Uberaba, v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010.

- 8- Pinto P. C. A., Braga J. A. P., Dos Santos A. M. N.; Fatores de risco para aloimunização em pacientes com anemia falciforme; **Revista da Associação Médica Brasileira**; São Paulo; v.57, n. 6, p. 668-673, 2011.
- 9- Steinberg M. H.; Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia; **The Scientific World Journal**, Boston, v. 9, p. 46-47, 2009.
- 10- Covas D. T., Ubiali E. M. A., De Santis G. C.; Manual de Medicina Transfusional; **Ed. Atheneu**, São Paulo, 2009.
- 11- Rodrigues P. C., Norton R. C., Mural M., Januário J. N., Viana M. B.; Deficiência de ferro em lactentes brasileiros com doença falciforme; **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 5, p. 405-411, 2011.