



Centro Universitário de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde

ANEMIA FALCIFORME FUNDAMENTOS TEÓRICOS E PRÁTICOS

Carlos Alexandre Monteiro Mesiano

Brasília - 2001

Centro universitário de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Licenciatura em Ciências Biológicas

ANEMIA FALCIFORME
FUNDAMENTOS TEÓRICOS E PRÁTICOS

Carlos Alexandre Monteiro Mesiano

Monografia apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Dra. Cecília Braga Azevedo

Coorientador: Prof. Cláudio Henrique Cerri e Silva

Brasília – 2001

AGRADECIMENTOS

À Orientadora Doutora Cecília Braga Azevedo, médica responsável pela Hemoclínica clínica de hematologia e hemoterapia Ltda de Brasília.

À Doutora Celidalva Brandão Santa Cruz, bioquímica, farmacêutica e chefe da divisão de controle de qualidade da Hemoclínica clínica de hematologia e hemoterapia Ltda de Brasília.

Ao Coorientador Cláudio Henrique Cerri e Silva, professor do curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

RESUMO

A anemia falciforme é uma doença hematológica hereditária causada por uma mutação, provocando uma mudança na hemoglobina normal (A) agora chamada de hemoglobina S. Tem origem desconhecida, mas desenvolveu-se principalmente na África, se difundindo para outros países. Esta patologia apresenta duas formas, a forma heterozigótica (traço falciforme), onde o indivíduo é somente portador da hemoglobina S, não apresentando sintomas, e a forma homozigótica (anemia falciforme), onde o indivíduo apresenta uma sintomatologia variada, com várias formas clínicas, podendo levá-lo à morte. Por esse motivo o doente necessita de assistência médica e psicológica periódica, a fim de diagnosticar clínica e laboratorialmente esta patologia exigindo vários tratamentos preventivos e curativos, tais como transfusões de sangue alertando seus efeitos adversos. Para diminuir a incidência desta patologia, o aconselhamento genético tem sido usado por programas e associações em todo o mundo, além de orientar e apresentar novas perspectivas para um melhor conforto aos falcêmicos que em sua grande maioria são crianças e adolescentes. Pesquisas recentes que desenvolvem drogas e tratamentos, como o transplante de medula óssea, apesar de onerosas, são as esperanças para os doentes a fim de alcançarem uma cura definitiva.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO -----	pág. 06
2 – DESENVOLVIMENTO -----	pág. 07
2.1 – HISTÓRICO -----	pág. 07
2.2 – ASPECTOS GENÉTICOS -----	pág. 10
2.3 – INCIDÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA -----	pág. 12
2.4 – DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL -----	pág. 18
2.5 – TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME -----	pág. 23
2.6 – REAÇÕES ADVERSAS DAS TRANSFUSÕES -----	pág. 28
2.7 – PERSPECTIVAS -----	pág. 33
3 – COMENTÁRIOS FINAIS -----	pág. 35
4 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	pág. 36

1 - INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia, doença mais comum das alterações hematológicas hereditárias, provocadas por uma mutação genética que afeta o DNA, levando à formação de globinas anormais, ou seja, variantes de hemoglobinas (Verrastro, 1996).

O termo anemia falciforme foi empregado pela primeira vez por Maçom em 1922, onde foram relacionadas algumas características comuns entre portadores dessa patologia: todos os pacientes eram negróide, apresentavam icterícia (olhos amarelos), fraqueza, úlceras de membros inferiores, anemia intensa e hemácias falcizadas no sangue periférico (Naoum, 1987).

Esta anemia, apesar de origem desconhecida, foi encontrada primeiramente na África em 1670, onde se verificou posteriormente sua alta frequência na África central e ocidental, mas tem distribuição cosmopolita, tendo significância na população brasileira devido à miscigenação com grupos raciais africanos (Marinho, 1969), representados pelo enorme contingente de negros trazidos para o Brasil, no período da escravidão (Saldanha, 1957).

A hemoglobinopatia em questão apresenta uma variante de hemoglobina, chamada de hemoglobina S, que difere da hemoglobina normal por apresentar uma alteração na cadeia beta. Esta alteração estrutural da molécula da hemoglobina altera a sua carga elétrica, a qual, quando desoxigenada, formam tactóides (cristais alongados) que levam à forma em foice da hemácia, voltando à forma normal quando reoxigenada. Esses cristais estirados no sentido longitudinal provocam rigidez e distorção dos eritrócitos, fazendo com que os mesmos sejam retirados da circulação pelas células retículo-endoteliais, diminuindo assim a sua vida média, aparecendo conseqüentemente um quadro de anemia. A forma alterada do eritrócito falcizado também dificulta sua passagem na microcirculação, podendo levar à obstrução de pequenos vasos e a conseqüente diminuição da oxigenação e necrose de tecidos adjacentes (Verrastro, 1996).

2 - DESENVOLVIMENTO

2.1 – HISTÓRICO

A anemia falciforme é conhecida há séculos por povos de diferentes regiões da África. Exames radiológicos de ossos de pessoas que viveram na África há mais de 7000 anos mostraram lesões dessa condição patológica. É interessante destacar que os doentes eram identificados por tatuagem para facilitar o diagnóstico e proibir o casamento com membros sadios do grupo (Naoum, 1987).

Há evidências de que a anemia falciforme já era conhecida pelos negros da África em 1670. Os trabalhos de Cruz Jobim, no Rio de Janeiro, em 1835; de Leiby, em 1846; e Hodenpyl, em 1896, nos Estados Unidos, podem ser considerados como os pioneiros a respeito dessa patologia (Naoum, 1987). Mas foi só em 1910, que hemácias em forma de foice foram descritas pela primeira vez, por Herrick, no esfregaço sangüíneo de um negro de 20 anos portador de anemia grave (Herrick, 1910).

Em 1917, através dos estudos de Emmel, evidenciou-se que o fenômeno de afoçamento das hemácias não só ocorria em indivíduos de anemia grave, mas também era possível provocá-lo, “*in vitro*”, no sangue de pessoas sadias, muitas vezes parentes dos doentes.

Em 1927, Hahn e Gillespie observaram e demonstraram que a forma modificada das hemácias dependia da baixa tensão de oxigênio, voltando ao normal, forma discóide (figura 1), quando reoxigenadas. Três anos depois esses resultados foram confirmados “*in vivo*” quando se observou a formação de células falcizadas (figura 2), especialmente quando a tensão de oxigênio caía abaixo de 40 a 45mmHg.

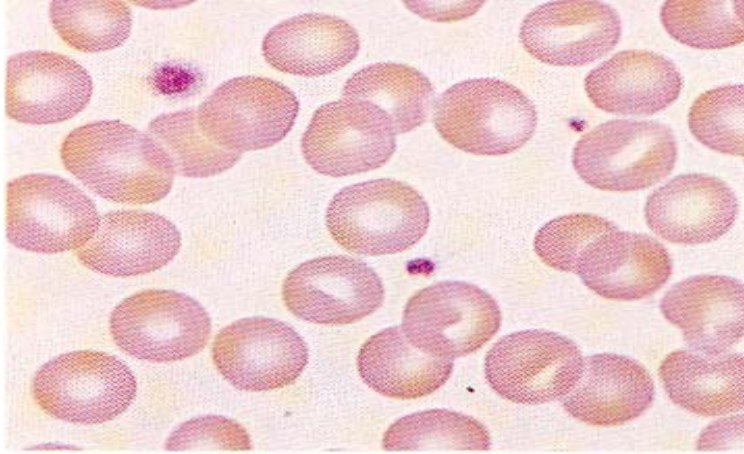


Figura 1 – hemácias normais.

Fonte : Sandoz Atlas, 1994. Hematologia Clínica. Editora Grafos, 2ª edição. Barcelona, Espanha.

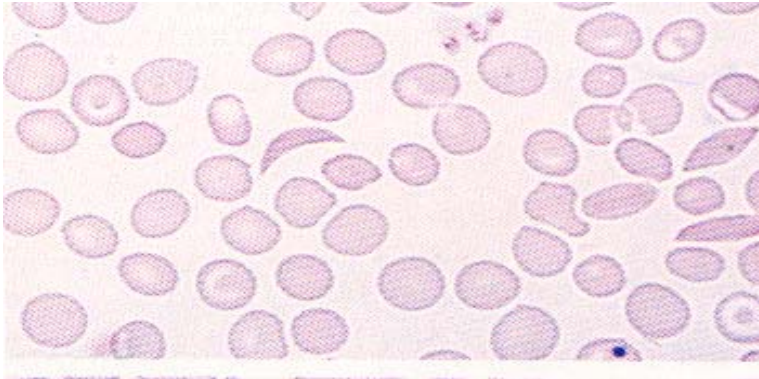


Figura 2 – hemácias normais e falcizadas (forma de foice)

Fonte : Sandoz Atlas, 1994. Hematologia Clínica. Editora Grafos, 2ª edição. Barcelona, Espanha.

Em 1935, Diggs e Bill notaram que algumas hemácias mesmo quando reoxigenadas se mantinham na forma falcizada. Um ano depois Ham e Castle propuseram uma explanação da fisiopatologia do processo de falcização. Essa teoria sustentava a hipótese de que ocorria um ciclo de estase eritrocitária nas células falcizadas do sangue periférico, causando um aumento na viscosidade sangüínea com demora do fluxo sangüíneo através dos capilares diminuição da tensão de oxigênio, provocando mais falcização (Naoum, 1987).

Neel (1949) nos Estados Unidos e Beet (1949) na Zâmbia, utilizando o método “*in vitro*” com o agente redutor, ditionito de sódio, determinado por Pauling no mesmo ano, estabeleceram o traço falciforme, ou seja, estado Heterozigoto para o gene, que quando em estado homozigoto determinava a

anemia falciforme. Ainda em 1949, Pauling, Itano, Singer e Wells através da técnica de eletroforese, descobriram nas hemácias de um paciente com anemia falciforme uma hemoglobina anormal, chamada de hemoglobina S (Naoum, 1987).

Perutz e Mitchison em 1950 descobriram a hemoglobina S, na forma desoxigenada, era muito menos solúvel que a hemoglobina normal, levantando hipóteses que o fenômeno de afoiçamento seria provocado pela cristalização da hemoglobina S. No mesmo ano, Harris (1950) descreveu os tactóides, cristais em forma de fuso, observados em soluções de hemoglobina S desoxigenada.

Em 1953, Itano introduziu o teste de solubilidade para determinar a quantidade de hemoglobina S em amostras de sangue, atualmente chamado de teste da mancha, com os reagentes ditionito de sódio e tampão de fosfatos.

Em suas pesquisas realizadas entre 1956 e 1959, Ingram (1958) aplicando a técnica “fingerpriting”, identificou o defeito estrutural da hemoglobina S: a troca do aminoácido na cadeia beta da globina. Na década de 60, Murayama (1966) demonstrou e identificou a substituição do aminoácido por microscopia eletrônica.

Diggs e seus colaboradores em 1968 desenvolveram um teste de solubilidade em tubo de ensaio, de execução simples e rápida, com leitura a olho nu, que teve uma enorme aceitação.

Em 1971, Nalbandian e colaboradores concluíram que o teste de solubilidade em tubo era baseado no método original de Itano usando como reagentes o tampão de fosfato de potássio, o ditionito de sódio e a saponina. Nalbandian também constatou que o teste apresentava resultado positivo para outras hemoglobinas anormais, como a hemoglobina C. Após essas conclusões vários autores publicaram suas próprias técnicas para a identificação da hemoglobina S, mas havendo ligeiras modificações nos testes e técnica do teste.

Magalhães e Arashiro (1977) publicaram novo método para visualização da presença de hemoglobina S em testes de solubilidade, o chamado teste da mancha, com os mesmos reagentes, porém, a observação foi deveras melhorada, após a mistura do sangue com o agente redutor colocando-se uma gota sobre papel de filtro, formando uma mancha com um espectro central em caso positivo.

Na década de 70, graças aos disponíveis testes de solubilidade, simples, rápidos e pouco onerosos, a presença da hemoglobina S foi considerada um problema de saúde pública e o aconselhamento genético como a medida de prevenção mais eficaz (Diggs, 1972). Atualmente o teste da mancha e a eletroforese são os testes mais utilizados para a identificação do traço falciforme (presença de hemoglobina S).

2.2 - ASPECTOS GENÉTICOS

A molécula de hemoglobina é indispensável à manutenção da vida nos mamíferos, agindo como um sistema responsável pelo fornecimento de oxigênio e pela retirada de gás carbônico dos tecidos. Estas funções são exercidas graças a uma estrutura quimicamente organizada que possui duas formas de equilíbrio no seu aspecto quaternário: a oxigenada e a desoxigenada. A hemoglobina normal é chamada de A e os indivíduos normais são considerados hemoglobina AA (Naoum, 1987). Já em doentes com anemia falciforme, que foi o primeiro caso de doença molecular, ou seja, causada por alteração numa molécula biológica, a hemoglobina produzida é defeituosa e é chamada de S. A hemoglobina S difere da normal por apresentar um defeito genético, onde houve uma alteração na cadeia beta da hemoglobina, que consiste na substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina na posição 6 (Verrastro, 1996). Essa patologia apresenta duas formas básicas, a anemia falciforme heterozigótica, onde o indivíduo recebe hemoglobina A e hemoglobina S dos pais, chamada de hemoglobina AS (ou portador de hemoglobina S ou, ainda, portador do traço falcêmico) e a anemia falciforme homozigótica, onde o indivíduo herda de ambos os pais a hemoglobina S, chamada de hemoglobina SS (ou portador de anemia falciforme). Então os pais do paciente com Anemia Falciforme deverão ser portadores do traço ou doentes. Além de filhos com anemia falciforme, pessoas portadores do traço falcêmico poderão também ter filhos normais ou portadores do traço como eles. Na figura 3, observa-se a probabilidade de doentes, de normais e de traços falciformes (Verrastro, 1996).

TRAÇO FALCIFORME

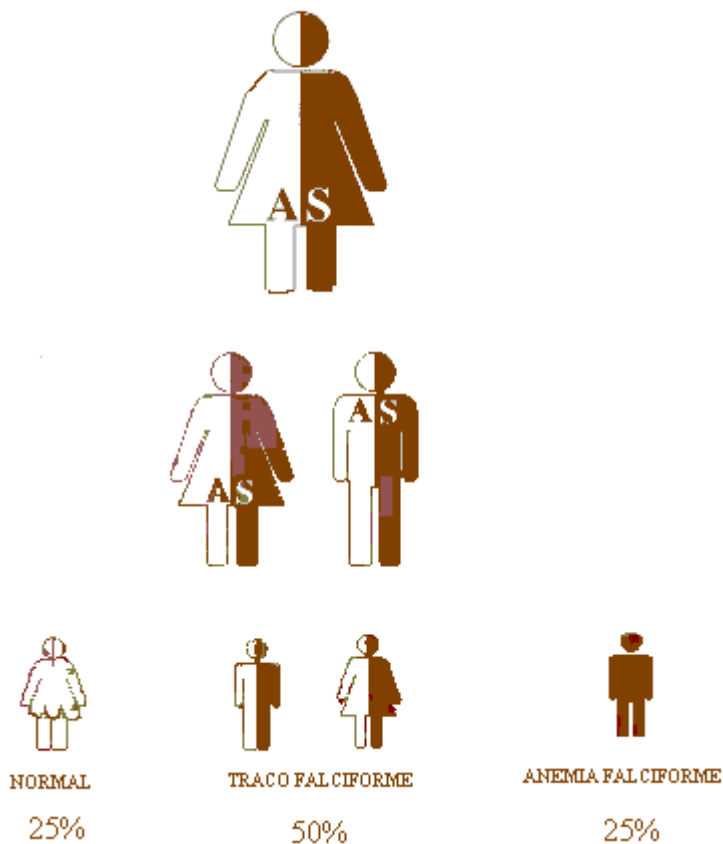


Figura 3 – Cruzamento de um casal com traço falciforme.

Fonte : Programa Anemia Falciforme do Ministério da Saúde.

A forma heterozigótica é praticamente assintomática, porém nos casos em que os níveis de hemoglobina S chegam a 45%, pode ocorrer falcização em situações de hipóxia (diminuição da oxigenação), como em anestésias ou exposição a altitudes elevadas. Já a forma homozigótica é extremamente sintomática, com várias complicações, que podem levar a morte e exigem muitos cuidados ao se tratar de tais pacientes. Existem portadores da hemoglobina SS (forma homozigótica), que apresentam grande número de hemácias falcizadas sem nenhuma sintomatologia, mas são raríssimos. Há a presença de uma outra hemoglobina em todos os indivíduos, a hemoglobina fetal (F), ela tem efeito inibidor sobre a polimerização. Os portadores de hemoglobina S são assintomáticos, pois a concentração de hemoglobina F é alta, em torno de 30%, enquanto os portadores de anemia falciforme têm entre 2 e 15% (Naoum, 1987).

Estudos recentes de mapeamento genético, usando análises de restrição da endonuclease do DNA celular para identificar polimorfismos da sequência de nucleotídeos no DNA em torno do gene da cadeia beta (β^s globina), lançaram alguma luz sobre a origem da mutação hemoglobina S. pelo menos dois genes β^s diferentes foram identificados relativamente à presença de polimorfismo ligados entre si no DNA, flanqueando a extremidade de codificação terminal 3' do gene da globina. O gene prevalente no oeste da África (e nos afro-americanos) está num DNA semelhante ao do gene que é prevalente na bacia do Mediterrâneo. Por outro lado, o gene falciforme encontrado no leste da África (Quênia) está num DNA diferente daquele do oeste da África, mas é semelhante ao gene encontrado na Arábia Saudita (Wyngaarden & Smith, 1982).

2.3 - INCIDÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

2.3.1 - MUNDIAL

Nos últimos 50 anos muitos estudos têm sido realizados em várias partes do mundo a respeito da anemia falciforme e traço falciforme, com o objetivo inicial de conhecer prevalência e medidas preventivas (Naoum, 2000).

A anemia falciforme e o traço falciforme têm origem desconhecida são encontrados principalmente na África e em povos ancestrais africanos. O foco situa-se principalmente na zona equatorial, delimitado ao deserto do Saara e maciço das montanhas da Etiópia ao norte e, ao sul, aos rios Cunene e Zambeze (Valadas-Preto, 1980). As mais altas incidências do traço falciforme superam 40% em alguns vilarejos do leste africano e situam-se acima de 20% nos países da África equatorial: Camarões, Zaire, Guiné, Uganda e Quênia. Também, em países asiáticos como Arábia Saudita, Emirados Árabes e regiões da Índia, a prevalência da hemoglobina S atinge até 20% da população. Em regiões próximas ao extremo asiático os níveis caem para cerca de 5%, como no Nepal. Nas regiões próximas do mar Mediterrâneo, incluindo a costa norte da África, Turquia, Líbano, Síria e Grécia, bem como Portugal, a incidência situa-se entre 2 e 5% (Naoum, 2000).

Entretanto é importante destacar que em certos países a prevalência varia consideravelmente entre grupos raciais ou vilarejos, como os Eti-Turcos na Turquia com 14%, os Khazramah na Síria com 25% e alta incidência em alguns pontos da Grécia (Naoum, 2000). Em todas as regiões acima descritas pode-se invocar a hipótese malária como fator das altas frequências do gene β^s (gene da hemoglobina S), onde o estado heterozigoto da hemoglobina S provavelmente confere uma vantagem biológica contra a infecção pelo *Falciparum malariae*, onde o parasita ao iniciar o ciclo intracelular na hemácia falcizada, aumenta ainda mais a rigidez e a deformidade da célula. Então quando as hemácias passam pelo baço (órgão hemocaterítico) realiza-se a caterese dessas hemácias, ou seja, a retirada de células velhas ou defeituosas, e por essa razão a frequência do gene da hemoglobina S atingiu níveis altos, por seleção natural em áreas geográficas de malária endêmica. Em países do novo mundo, como Brasil, Estados Unidos, Cuba, Venezuela, Jamaica e Colômbia a presença da hemoglobina S não pode ser explicada pela hipótese malária, uma vez que os gens foram introduzidos pelos escravos africanos (Wyngaarden & Smith, 1982).

Em outros países europeus a incidência do traço falcêmico é menor, entre 1 e 3%, como na Itália, Holanda, Inglaterra e França (Alvarez, 1995). Vários países latino-americanos apresentam frequência de doenças falciformes significativamente alta, como na ilhas Caribe, onde a população é predominantemente negra. Alguns desses países desenvolveram programas de controle de hemoglobinopatias com sucesso, como são os casos da Martinica, Guadalupe, Jamaica e Cuba. Porém a República Dominicana e Haiti, os países mais pobres das Américas, são carentes de qualquer tipo de programa preventivo e de controle (Fleury, 2000).

Em relação a Cuba, com 65% de brancos descendentes de espanhóis e 35% de negros do oeste da África, portanto uma população miscigenada, com mais de 10 milhões de mulatos, desenvolveu-se um sistema de saúde preventiva com ênfase aos cuidados primários e ao mesmo tempo investiu-se em tecnologia para os centros especializados em Medicina terciária. Além de ter desenvolvido programa de controle às infecções e à subnutrição, com resultados positivos que diminuíram os índices de mortalidade e morbidade, desenvolveu também

controles preventivos para hemoglobinopatias. As frequências de traço falciforme variam de 3 a 7% e a expectativa de nascimento de crianças com doenças falciformes é cerca de 100 casos novos por ano. Esse reduzido número de nascimento de crianças com doença falciforme se deve aos programas de prevenção em gestantes, com aproximadamente 160 mil análises eletroforéticas de hemoglobinas anuais. Para as gestantes portadoras da hemoglobina S, os estudos se ampliam aos seus companheiros e familiares. Além da identificação de casais de risco (ambos com hemoglobina S), o serviço de saúde o diagnóstico pré-natal por meio de análise do DNA, e na positividade do feto ser portador de anemia falciforme, sugere-se o aborto (Naoum, 2000).

Nos Estados Unidos a incidência de hemoglobina S é encontrada em 8 a 11% da população negra (Bauer, 1980).

A Venezuela e Colômbia apresentam populações com significativas frequência de negros e mulatos e, conseqüentemente, as prevalências de hemoglobina S nos dois países também são altas. Estudos realizados em indígenas venezuelanos e colombianos não revelaram a presença de hemoglobinopatias em suas populações nativas. Ambos os países não têm nenhum programa de prevenção até o presente (Naoum, 2000).

A Argentina, composta predominantemente por populações nativas e de origens européias, estas provenientes da Itália e principalmente da Espanha, tem baixíssimas taxas de incidência de portadores de traço falciforme tão quanto pacientes com anemia falciforme. Também nesse país não há programas preventivos de hemoglobinopatias (Fleury, 2000).

Entre os países da América Central que incluem Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicarágua, Costa Rica e Panamá, com uma população total próxima de 30 milhões de habitantes a maioria das hemoglobinopatias foi encontrada entre os negros e mulatos. As prevalências de hemoglobina S apresentam grande variabilidade, de um país para outro. Por exemplo, na Costa Rica, a frequência média é de 11% na sua população negra, enquanto entre os negros da Guatemala é de 18% e do Panamá é de 20%. Na Costa Rica, por ter um Centro de Hemoglobinopatias mais avançado entre os países da América Central, detectou-

se 2,0% portadores da hemoglobina S e 0,2% de pacientes com anemia falciforme em estudos populacionais (Fleury, 2000).

Finalmente, o México, que tem a segunda maior população entre os países latino-americanos, cerca de 90 milhões de habitantes, apresenta sua composição étnica predominantemente de origem indígena, além de mestiços provenientes do cruzamento com espanhóis. Os casos de anêmicos e portadores de hemoglobina S são esporádicos (Alouch, 1986).

Outros países latino-americanos, como o Uruguai, Bolívia, Equador, Paraguai, Peru e Chile, carecem de informações a respeito da prevalência de hemoglobinopatias em suas populações, muito menos programas de prevenção de hemoglobinopatias (Naoum, 2000).

2.3.2 – NO BRASIL

A população brasileira, em geral, apresenta grande heterogeneidade genética, derivada de grupos raciais formadores, de si também já muito diversificados, e dos diferentes graus com que eles se inter cruzaram nas várias regiões do país. O processo de miscigenação pode ser analisado sob o ponto de vista de distribuição geográfica. Os estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e o litoral nordestino apresentam uma forma maior de miscigenação branco-negra. Já no interior do nordeste, o Amazonas, o Pará e parte do Maranhão a miscigenação é branco-indígena, bem como os estados de Mato Grosso, Mato grosso do Sul e Goiás. No sul há uma visível predominância do indivíduo branco provocada por diferentes correntes migratórias, principalmente européia. As incidências das hemoglobinopatias estão intimamente relacionadas com as etnias que forma a nossa população. Neste contexto insere o estudo de prevalência do gene da anemia falciforme na população brasileira. Esse estudo analisou 101 mil amostras de sangue de 65 cidades de 16 estados do Brasil (tabelas 1 e 2) revelaram que a prevalência do traço falciforme é em geral de 2,1%, entre pessoas de cor branca é de 1,18% e de cor negra é de 4,87%, havendo uma enorme variação regional (Hutz, 1981; Lima & Fleury, 1989).

É destacável a diminuição da prevalência de hemoglobina S na população total na direção norte-sul do Brasil (tabela 2), enquanto que a prevalência entre as

pessoas de cor negra se mantém num nível quase homogêneo entre 4,03% e 5,4% (Naoum, 1987).

As prevalências de hemoglobina S por faixas etárias nas populações gerais (brancos e negros) das diferentes regiões do Brasil podem ser avaliadas na tabela 3, onde, analisando estatisticamente, mostram que não há alterações significativas entre elas (Hutz, 1981).

A maioria dos estudos sobre a doenças falciformes estão relacionados a portadores da hemoglobina S, e não diretamente de pacientes com a anemia falciforme, já que tais dados são importantes para os diversos projetos de prevenção de hemoglobinopatias. Esses estudos sobre a população brasileira estão relacionados nas tabelas 1, 2 e 3 encontradas a seguir.

Tabela 1 – Distribuição percentual da hemoglobina S em 101 mil amostras de sangue provenientes de quinze estados brasileiros e Distrito Federal.

Estados	Branco	Negro	Total
Alagoas	1,67	6,93	4,83
Bahia	3,68	6,21	5,48
Ceará	1,38	4,78	2,80
Distrito Federal	1,83	3,70	2,92
Goiás (*)	1,91	5,26	3,61
Maranhão	2,48	3,51	3,06
Mato Grosso (*)	1,89	3,85	3,05
Minas Gerais	2,44	6,14	3,72
Pará	2,80	5,02	4,40
Paraíba	1,19	3,29	2,19
Paraná	1,18	4,19	1,82
Pernambuco	0,88	1,80	1,33
Piauí	3,63	5,10	4,77
Rio de Janeiro	2,08	5,27	3,12
Rio Grande do Norte	1,04	5,11	3,43
São Paulo	0,96	4,92	1,54
Total (média)	1,18	4,87	2,10

(*) Na época das análises não havia a subdivisão dos estados de Goiás e Mato Grosso em Tocantins e Mato Grosso do Sul, respectivamente.

Fonte : Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia – volume 22 – outubro 2000

Tabela 2 – Distribuição percentual da hemoglobina S em 101 mil amostras de sangue provenientes das regiões norte, nordeste, centro-oeste, sudeste e sul.

Região	Caucasóide	Negróide	Total
Norte	2,80	5,14	4,49
Nordeste	2,18	5,13	4,05
Centro-oeste	1,85	4,03	3,11
Sudeste	1,12	5,54	1,87
Sul	1,18	4,53	1,87

Fonte : Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia – volume 22 – outubro 2000.

Tabela 3 – Distribuição percentual dos de hemoglobina S por faixa etária na população geral analisada, obtida de 101 mil amostras de sangue, por região do Brasil.

Região	Faixa-Etária	% de hemoglobina S
NORTE	00-10	5,93
	11-20	5,45
	21-30	3,56
	31-40	5,33
	41-50	3,36
	51 ou +	-
NORDESTE	00-10	6,13
	11-20	5,25
	21-30	3,92
	31-40	5,00
	41-50	2,81
	51 ou +	2,21
CENTRO-OESTE	00-10	5,08
	11-20	3,26
	21-30	3,04
	31-40	3,27
	41-50	2,78
	51 ou +	2,04
SUDESTE	00-10	2,12
	11-20	1,66
	21-30	2,03
	31-40	2,35
	41-50	2,18
	51 ou +	1,34
SUL	00-10	2,71
	11-20	1,88
	21-30	1,54
	31-40	1,65
	41-50	1,47
	51 ou +	1,88

Fonte : Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia – volume 22 – outubro 2001.

2.4 - DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

2.4.1 - DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico desta patologia exige dos profissionais da saúde muita atenção para os diversos sintomas, apesar de alguns portadores da doença apresentarem curso benigno, não apresentando sintomatologia referida pelos pacientes.

O início das manifestações é ainda na vida extra-uterina, com um quadro de anemia hemolítica. Até o primeiro ano de vida, 50% dos casos já sofreram crises dolorosas e 99% até aos 6 anos, raramente se diagnosticam doentes após esta idade (Naoum, 1987).

Para se diagnosticar a anemia falciforme em crianças, é necessário identificar os fatores desencadeantes das crises dolorosas e anemia hemolítica, que são:

- infecção – é o mais freqüente, principalmente pneumonia e amidalite (Konotey-Ahulu, 1971).
- Febre – geralmente acompanha a infecção. O aumento da temperatura facilita a polimerização que consiste na distorção da forma da hemácia (Naoum, 1987).
- Acidose – a queda do pH reduz a afinidade da hemoglobina e o oxigênio, facilitando o estado desoxigenado aumentando a falcização das hemácias. O jejum prolongado numa infecção ou carência alimentar é fator causador de acidose metabólica (Naoum, 1987).
- Desidratação – fator que pode contribuir para o aumento da concentração da hemoglobina corpuscular média, aumentando assim a polimerização da hemoglobina S. Pode vir acompanhando a diarreia infecciosa (Platt, 1982).
- Frio – a vasoconstrição produzida pelo frio causa a estase (parada circulatória do sangue) na microcirculação (Beutler, 1983).
- Altitude – a queda da pressão parcial de oxigênio que ocorre com a elevação da altitude é fator desencadeante de crises mesmo para

portadores da hemoglobina S (heterozigotos). Os portadores de anemia falciforme podem ter falcização sob pressão de oxigênio de 40mmHg e os portadores de hemoglobina S com pressão de 15mmHg. Os aviões comerciais mantêm nas cabines uma pressão atmosférica semelhante a uma altitude de 1500 a 2000 metros e alguns doentes (homozigotos) apresentaram crises dolorosas ou infarto nestas circunstâncias (Beutler, 1983; Lane, 1985).

As crises de doentes com anemia falciforme acontecem em vários locais, é importante diagnosticá-los devidamente. Os locais mais importantes são:

- Abdômen - oclusão do mesentério e das vísceras abdominais induz a dor abdominal que pode variar de leve à intensa, inclusive com sinais de irritação peritoneal.
- Pequenos ossos da mão e pé (dactilite) - oclusão dos pequenos vasos causa edema, dores, febre e há destruição óssea evidenciada em exames radiológicos. Ocorrem em crianças de até 3 anos de idade (Naoum, 1987).
- Grandes ossos, coluna e articulações - após os 3 anos de idade, oclusão de pequenos vasos da medula óssea dos ossos longos, coluna e articulações, causa acontecimento de dor, edema, e alterações no mapeamento ósseo. A diferenciação com osteomielite pode ser facilitada pelo mapeamento da medula óssea. (Naoum, 1987).
- Cabeça do fêmur - em alguns pacientes pode ocorrer necrose da cabeça do fêmur, ocorrendo obstrução das pequenas veias da articulação. Nesse caso a cabeça do fêmur (osso da coxa), se achata e a perna encurta; muitas vezes há muito incômodo (Naoum, 1987).
- Vasos cerebrais - a oclusão de grandes ou pequenos vasos cerebrais têm conseqüências graves para o doente, levando a convulsão, dores de cabeça, déficit sensorial, alteração de consciência e hemorragia. Também pode ocorrer oclusão dos vasos que nutrem as grandes artérias cerebrais. Para diagnosticar danos cerebrais, é necessário baixar a concentração de hemoglobina S (a menos de 30 %) do paciente, já que o exame de angiografia cerebral utiliza um contraste radiológico, que por sua vez é facilitador da falcização das hemácias (Alavi, 1984).

Pacientes com nível inferior a 8% de hemoglobina fetal são mais propensos a crises cerebrais (Alavi, 1984).

- Pulmões - são muito afetados pela oclusão dos pequenos e, eventualmente, dos grandes vasos pulmonares. Na maioria das vezes é impossível distinguir um quadro de trombose de um infeccioso. O resultado é um grau acentuado de hipóxia (diminuição da oxigenação) levando a um quadro de febre, dor torácica, leucocitose (aumento de leucócitos) e infiltrados pulmonares. Os grandes vasos pulmonares podem ser ocluídos por embolia pulmonar ou de medula óssea, causando morte súbita (Naoum, 1987).

O diagnóstico clínico também investiga outras manifestações agudas que também podem ser consideradas crise, que são:

- Crise de seqüestração esplênica ou hepática - na infância, o baço e raramente o fígado, aumenta subitamente de volume, seqüestrando grande parte da volemia de sangue, piorando o quadro de anemia e causando colapso circulatório. Em certos casos, pode ocorrer hipovolemia grave com choque e morte (Emond, 1985).
- Crises infecciosas - infecções constituem a maior ameaça ao homozigoto. Costumam ser o motivo mais comum de hospitalização e morte (Konotey-Ahulu, 1971). As infecções podem ser diagnosticadas por gram-positivos (*S. pneumoniae*) e gram-negativos (*Salmonella*), causando algumas complicações: pneumonia, meningite, e outras. A perda da função esplênica pode é o principal da queda da resistência a infecções. Essa função pode ser restaurada temporariamente em indivíduos com pouca idade, por transfusões de sangue. A prevalência de infecções urinárias é muito elevada nesses doentes (Naoum, 1987).

Os profissionais da saúde analisam os pacientes, também através do diagnóstico de algumas lesões crônicas, onde se observam as seguintes alterações:

- crescimento e desenvolvimento sexual – após os dez anos de idade é possível observar a defasagem de peso e altura em relação a indivíduos normais da mesma faixa etária. Geralmente, mais tarde recuperam a altura, sendo que os adultos com Doença Falciforme são com freqüência tão alto quanto os outros.

Ocorre uma decréscimo nos níveis de testosterona. A maturidade sexual é retardada em ambos os sexos. A fertilidade parece ser normal, tanto nos homens como nas mulheres (Platt, 1984).

- icterícia – as crianças com anemia falciforme freqüentemente têm uma coloração amarela na parte branca dos olhos. Esta característica é causada pelo aumento dos níveis sanguíneos da bilirrubina (produto resultante da quebra da hemoglobina). Se a criança tiver dor abdominal, vômitos ou estiver prostrada, torna-se necessário procurar auxílio médico. Muitas crianças com Anemia Falciforme têm cálculos biliares (Naoum, 1987).

- ossos e articulações – o crânio, ossos longos, vértebras e as grandes articulações sofrem mudanças típicas da doença. Necrose asséptica (morte do tecido não relacionada à infecção) do osso devido à lesão causada por enfartes pode ocorrer em qualquer osso, acometendo parcialmente a cabeça do fêmur. Esta complicação pode se iniciar em crianças com mais de 5 anos de idade; todavia, é mais comum surgir bem mais tarde (Hutz, 1981).

- Rins e trato urinário-genital – lesões causadas por repetidas obstruções de pequenos vasos fazem com que os rins percam sua capacidade de concentrar urina. Portanto, esses pacientes eliminam sempre grande quantidades de urina em qualquer situação. O resultado é micção freqüente, em alguns enurese (urinar na cama) e desidratação quando houver aumento das atividades em dias quentes. Quando os líquidos forem eliminados de outras maneiras, como transpiração excessiva, diarréias ou vômitos, a desidratação ocorre e pode surgir um episódio doloroso vaso-oclusivo. Ocorre também o priapismo, que é um estado de ereção dolorosa, causada pela obstrução dos vasos do pênis (falcização nos corpos cavernosos). Geralmente ocorre espontaneamente, à noite. O tratamento imediato visa evitar complicações futuras. Este quadro também pode ocorrer de forma passageira e repetida (Naoum, 1987).

- olhos – falcizações repetidas na microcirculação podem levar a um aspecto mais proeminente dos vasos da conjuntiva e da retina, podendo em certos casos ocorrer hemorragias que podem levar à lesão do órgão e cegueira (Naoum, 1987).

2.4.2 - DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de anemia falciforme deve ser considerado, principalmente em pacientes de cor negra que se apresentem com anemia hemolítica.

Inicialmente, pode-se lançar mão de um exame inespecífico como o hemograma, que normalmente revela anemia na maioria das vezes, além de sinais indiretos de hemólise caracterizados por hiperbilirrubinemia indireta e reticulocitose, que é o aumento de reticulócitos (eritrócitos jovens) na corrente periférica (Bauer,1980).

Leucocitose com neutrofilia (aumento de neutrófilos) moderada não necessariamente relacionada à infecção e trombocitose completam o quadro hematológico, notadamente durante as crises vaso-oclusivas. Plaquetopenia (deficiência de plaquetas, índice abaixo do normal) pode ocorrer em quadros de seqüestração esplênica que consiste no afoçamento das hemácias do baço levando ao seqüestro do sangue, diminuindo os níveis de hemoglobina, causando palidez e dor (Verrastro, 1996).

O esfregaço de sangue periférico também é bastante útil, podendo apresentar anisopoiquilocitose (variação de tamanho e forma da hemácia) e policromasia que é a variação de cor das hemácias (Verrastro, 1996).

São observadas alterações morfológicas dos eritrócitos, com a presença de células afoçadas, assim como eritroblastos em várias etapas maturativas e um número apreciável de eritrócitos siclêmicos irreversíveis. A presença de hemácias de tamanho aumentado evidencia carência de folato (ou ácido fólico, substância química participante da síntese do DNA na célula) e/ou reticulocitose (Verrastro,1996).

O teste de afoçamento positivo (utilizando como agente redutor o metabissulfito de sódio) ou o teste de solubilidade indicam a presença de hemoglobina S, mas não fazem distinção entre anemia falciforme e o traço falciforme. É a eletroforese de hemoglobina que estabelece o diagnóstico. Pacientes com anemia falciforme (homozigotos) apresentam cerca de 2 a 20% de hemoglobina Fetal e 2 a 4% de hemoglobina A2. O restante é hemoglobina S. A hemoglobina A não é detectada a menos que o paciente tenha sido transfundido nos últimos 4 meses (Verrastro, 1996).

2.5 - TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

2.5.1 - TRATAMENTO PREVENTIVO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO Working Group, 1982), o tratamento deve ser preferencialmente preventivo, devendo ser abordado vários tópicos :

Infecções - devem ser combatidas através de vacinas, como a pneumocócica, apesar das falhas de imunização (Ahonkhai, 1979). Estudos de Weintrub (1974) mostraram a necessidade do reforço de vacinação entre 3 a 5 anos, havendo mínimas reações colaterais. É extremamente importante que os pacientes tenham a caderneta de vacinação atualizada, sendo assim, após os 10 anos de idade são raros os casos de morte por infecções. A melhoria das condições de nutrição, higiene, e educação obviamente diminui a exposição a agentes e aumenta as defesas naturais (Naoum, 1987).

Analgésicos - o uso de analgésicos potentes, tipo narcóticos, deve ser evitado a todo custo, somente usado em casos mais graves, pois pode induzir ao hábito e simulação de crises para sua obtenção (Serjeant, 1985).

Assistência médica - a assistência médica deve ser freqüente com retornos a cada 6 ou 8 semanas, pois esta medida por si só age como diminuidora do número de crises (Konotey-Ahulu, 1971).

Ácido fólico - o ácido fólico é uma vitamina importante na formação das hemácias, deve ser usado continuamente na gravidez e nos períodos de crescimento e “stress”. Seu uso indiscriminado pode resultar em dependência psicológica, além da inutilidade de seu emprego em adultos para tratar as anemias (Serjeant, 1985).

Nível sócio econômico - a única medida de impacto, que tem por efeito a redução do número de crises, é a melhoria do poder aquisitivo e do nível educacional dos doentes de baixa renda, com repercussões imediatas sobre

nutrição e higiene. Melhoramentos na higiene comunitária também são muito importantes, apresentando resultados em curto prazo (Naoum, 1987).

Aconselhamento psicossocial - assim como nas outras doenças crônicas, aspectos psicossociais afetam a adaptação emocional, social e acadêmica dos pacientes com anemia falciforme durante toda a sua vida (Naoum, 1987).

O aconselhamento psicossocial precoce é extremamente importante e os pais devem ser esclarecidos a respeito de assuntos como nutrição, seguro de saúde e de como lidar com o sentimento de culpa por terem uma criança com uma doença hereditária crônica. O médico deve dar a oportunidade aos pais de falar, perguntar e expressar seu sentimentos. Eles também devem informar e instruir os pais a respeito da melhor maneira de cuidar de seu filho (Naoum, 1987).

As crianças com anemia falciforme devem ser matriculadas na escola tal como qualquer outra criança, a menos que existam razões específicas. É importante que os pais notifiquem a condição clínica de seus filhos ao professor e diretor da escola e os estimulem sempre a estudar e permanecer na escola, apesar das intercorrências que porventura possam ocorrer. Especialmente em relação a hipoestenúria, os professores devem ser avisado que crianças com anemia falciforme urinam com mais freqüência do que crianças normais; assim sendo o pedido de saída de classe para ir ao sanitário não deve ser negado a essas crianças (Konotey-Ahulu, 1971).

É preciso explicar aos pais que seus filhos devem receber o mesmo tratamento que recebem as crianças sem a doença, e que seus estilos de vida devem ser os mais normais possíveis, de modo que eles possam se desenvolver satisfatoriamente (WHO Working Group, 1982).

O período da adolescência representa uma transição marcada por mudanças emocionais, físicas e sociais, onde características como icterícia, enurese (incontinência de urina), retardo da maturação física e do crescimento e outros, podem prejudicar o ajuste do adolescente doente (WHO Working Group, 1982).

A superproteção dos pais, parentes e amigos muitas vezes é bastante prejudicial, já que o adolescente quer ser independente, mas se sente forçado a

dependem dos pais quando surgem as intercorrências (WHO Working Group, 1982).

Na ausência de contra-indicações, o paciente deve ser encorajado a praticar esportes, com moderação, e no que diz respeito à sexualidade, é importante o uso de métodos anticoncepcionais de modo a evitar gravidez indesejada (Konotey-Ahulu, 1971).

Durante a idade adulta, problemas sócio-econômicos como o desemprego podem se fazer presentes, além de problemas emocionais e psicológicos incluindo as dificuldades nos relacionamentos, a baixa auto-estima e preocupação com a morte. Por isso, mesmo durante a fase adulta, o acompanhamento psicológico se faz bastante necessário, podendo ser muito benéfico (Naoum, 1987).

Desidratação - deve-se evitar a desidratação, mantendo uma hidratação adequada, com ingestão líquida acima de 30mL/Kg, principalmente em climas quentes ou havendo hipostenúria, que é fator de diurese excessiva (Naoum, 1987).

Frio - o frio provoca vasoconstrição e estase. O doente deve evitar bebidas geladas, natação em água fria e transporte em grandes altitudes, evitando as crises de falcização.

Readaptação profissional - muitos portadores de anemia falciforme com evolução benigna são diagnosticados após a adolescência (10%, segundo Hutz, 1981) e apresentam alguns sintomas por condições adversas no trabalho. Neste caso, recomenda-se uma readaptação profissional, tentando conduzir os pacientes a trabalhos sedentários (Tavares, 1981).

2.5.2 - TRATAMENTO CURATIVO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO Working Group, 1982) deve-se tentar interferir em condições gerais em complicações tais como:

Infecções - identificação do foco infeccioso, se possível, com isolamento do germe e antibiograma e, assim que for possível, receitar o antibiótico adequado. A investigação de rotina deve incluir hemoculturas, cultura de urina, radiografia do tórax. A fosfatase alcalina dos leucócitos, técnica citoquímica que

mostra o aumento da atividade em infecções, pode ser útil para se distinguir uma crise dolorosa com ou sem componente infeccioso, para melhor medicar o paciente (Wajima, 1975).

Transfusão de sangue - são indicadas somente nas seguintes situações:

- crises graves recorrentes que não respondam ao tratamento convencional;
- Lesões neurológicas graves (diminuir a concentração da hemoglobina S abaixo de 30%).
- Complicações na gravidez (elevar a taxa de hemoglobina A entre 20 e 40%).
- Grandes cirurgias sob anestesia geral, cirurgias de emergência ou ortopédicas, para reduzir a hemoglobina S abaixo de 40% (Alavi, 1984).

Crises dolorosas - para o tratamento dessas crises é recomendável o uso de líquidos e analgésicos.

Líquidos – suficientes para corrigirem o déficit que pode existir, por hipertonidade e perdas por febre, hipostenúria, diarreia ou vômitos. Os líquidos podem ser administrados via oral nas doses acima de 30mL/Kg em caso de perdas. Os líquidos infundidos devem conter sódio (solução fisiológica). Soluções hipotônicas têm se mostrado vantajosas para baixar a concentração da hemoglobina corpuscular média. Se houver acidose, corrige-se com bicarbonato de sódio, de acordo com a dosagem do sangue arterial (Naoum, 1987).

Analgésicos – atualmente vários são os indicados para o tratamento, como acetaminofen. A dipirona sódica (aspirina) é contra indicada por poder piorar uma acidose preexistente, já que os portadores de anemia falciforme têm pH sangüíneo inferior ao normal. Os analgésicos receitados possuem efeito antipirético, o que é benéfico. Recomenda-se que o doente seja aquecido sem provocar sudorese. O alívio da dor é importantíssimo, pois é geradora de “stress” e desconforto. Em adultos, a utilização de tranqüilizantes, como o diazepam, tem sido útil, quando o componente emocional é muito intenso (Naoum, 1987).

Crise pulmonar aguda - a utilização de penicilina é recomendada. Se o exame de gasometria arterial revelar que a pressão do oxigênio for inferior a 70 mmHg, se faz necessário à administração do oxigênio. A piora clínica, apesar destas medidas, indica exsangüíneo-tranfusão parcial que consiste na troca de cerca de 50% do sangue do paciente (Verrastro, 1996).

Úlceras de perna - recomenda-se repouso com elevação do membro afetado, curativos e combatendo a infecção e mantendo a boa higiene local. Após a alta hospitalar é comum a recidiva, ou seja, reaparecimento da doença (Naoum, 1987).

Priapismo - aconselha-se à administração de líquidos, analgésicos e transfusões de sangue. No entanto a terapêutica cirúrgica tem sido preferida pelos urologistas, mesmo sabendo que pode levar a impotência sexual irreversível (Serjeant, 1985).

Seqüestração esplênica - transfusões sangüíneas são utilizadas procurando manter o hematócrito acima de 24% (o hematócrito normal é acima de 38%). Transfundir numa velocidade de 2,0mL/Kg/hora. Em crianças com função esplênica preservada, colocar em regime transfusional por 1 ano, transfundindo a cada 4 a 6 semanas, mantendo a hemoglobina S abaixo de 30 % (Verrastro, 1996).

Necrose da cabeça do fêmur - se os sintomas forem incapacitantes, devem ser tomados cuidados ortopédicos para aliviá-los. Nos adultos deve-se considerar o meio cirúrgico, colocando-se uma prótese total do quadril, nos quadros muito dolorosos (Naoum, 1987).

Lesões oftalmológicas - são comuns em portadores de hemoglobina S exigem cuidados oftalmológicos especializados. Essas lesões estão relacionadas com baixos níveis de hemoglobina fetal (Naoum, 1987).

2.6 - REAÇÕES ADVERSAS DAS TRANSFUSÕES

Define-se uma reação transfusional como todo e qualquer problema indesejável que ocorra durante ou após uma transfusão de sangue ou componentes. De acordo com a sua natureza e o momento da instalação, as reações transfusionais se dividem em:

2.6.1- REAÇÕES AGUDAS NÃO IMUNOLÓGICAS

Sobrecarga circulatória

Decorre do súbito aumento de volemia, geralmente num paciente cardiopata. A sua prevenção é feita com o uso de concentrado de glóbulos, evitando-se o uso de sangue total em idosos ou pacientes com problemas cardíacos. Na necessidade de transfusões em cardiopatas severos, aconselha-se que a taxa de infusão seja de 1 ml/Kg/hora. O uso concomitante de diuréticos poderá ser benéfico nesses casos (Verrastro, 1996).

Reações Hemolíticas

Várias são as causas que condicionam reações hemolíticas não imunológicas do sangue transfundido, devendo-se diferenciá-las das reações imunológicas, de conseqüências mais severas.

O período de estocagem dos concentrados de hemácias deve ser respeitado, pois com a redução progressiva dos níveis de ATP intra-eritrocitário, aumenta-se a rigidez eritrocitária, impedindo a sua circulação nos sinusóides esplênicos, com retenção e hemólise das hemácias transfundidas (Verrastro, 1996).

Além do período de estocagem, a temperatura na qual a unidade é conservada também exerce um importante papel na sobrevida eritrocitária pós-transfusional. Hemácias submetidas a temperatura iguais ou inferiores a 0°C sofrem lesões irreversíveis (por desidratação celular); temperaturas elevadas também ocasionam desarranjos enzimáticos que diminuem a sobrevida eritrocitária. O aquecimento de unidades hemoterápicas foi anteriormente discutido (Verrastro, 1996)..

O trauma físico às hemácias, como em circulações extracorpóreas, recuperação intra-operatória de sangue por aspiração a vácuo ou infusão sobre pressão, particularmente quando são utilizadas agulhas ou cateteres de fino calibre também são fatores que desencadeiam quadros hemolíticos (Verrastro, 1996).

Alterações de hemoglobinas ou de enzimas (deficiência de glicose-6-fosfato) do doador podem em alguns casos se associar à hemólise do sangue transfundido (Verrastro, 1996).

Alterações Metabólicas

Por se manter armazenado em ambiente artificial, é natural que os mecanismos de remoção dos metabólicos celulares sejam diminuídos ou ausentes. As principais alterações metabólicas ocorridas com o uso de sangue estocado referem-se ao citrato e ao potássio (Naoum, 1987).

O citrato atua como anticoagulante por se combinar ao cálcio plasmático, impedindo a ativação de fatores de coagulação. A sua metabolização se dá pelo fígado onde é transformado em bicarbonato e excretado pelos rins. A toxicidade ao citrato ocorre principalmente nos pacientes submetidos a transfusões maciças, quando são infundidos valores superiores a 1,0mL/kg/minuto de plasma (ou o equivalente a 100ml de sangue total/minuto), manifestando-se por parestesias peri-orais, tremores musculares e nos casos mais graves náuseas, vômitos e alterações cardíacas, como arritmias. Esses sinais são exacerbados se houver hipotermia ou hepatopatias associadas. O controle do processo deverá ocorrer apenas nos casos mais severos, mediante infusão de cálcio intravenosamente (2ml de gluconato a 10% para cada 500ml de plasma infundido). Não se aconselha o seu uso profilaticamente, pois pode-se ocasionar uma hipercalcemia iatrogênica (de controle clínico mais delicado); além disso, a hipocalcemia pelo citrato costuma ser transitória (Verrastro, 1996).

A toxicidade ao potássio transfusional só ocorre em pacientes hipercalêmicos e nefropatas que recebem um grande volume transfundido sendo raramente observada. Cada unidade de sangue estocado sofre uma elevação diária desse íon. Unidades irradiadas e estocadas posteriormente tendem a apresentar níveis mais elevados de potássio (Verrastro, 1996).

Embolia Gasosa

Com o uso de bolsas plásticas, que impedem a entrada de ar no sistema, esse fenômeno não é mais observado (Verrastro, 1996).

Contaminações Bacterianas

A infusão de sangue ou componentes contaminados com bactérias é geralmente de grande gravidade clínica.

Várias são as causas de contaminação de um produto hemoterápico:

O sistema de coleta já poderá apresentar-se contaminado por bactérias ou com substâncias pirogênicas (que causam processo inflamatório); esse fato, embora raro, decorre de falhas ligadas ao controle de qualidade de fabricação das bolsas de coleta (Verrastro, 1996).

Durante a coleta, deve-se efetuar uma assepsia rigorosa de pele do doador. Se a punção ocorrer em local infectado ou se a assepsia não for satisfatória, há a possibilidade de penetração bacteriana no sangue colhido, geralmente por organismos Gram-positivos da pele e folículos pilosos (Verrastro, 1996).

A contaminação do sistema após a coleta por manipulação inadequada do produto é mais comum com a utilização de frascos de vidro ou em bolsas plásticas quando o sistema é aberto. Nesse caso, os agentes mais freqüentes são bacilos Gram-negativo (Verrastro, 1996).

O doador poderá apresentar bacteremias assintomática durante o momento da doação, geralmente por bacilos Gram-negativos que são resistentes a 4⁰C (agentes psicofílicos) com capacidade de multiplicação durante o período de estocagem (Verrastro, 1996).

Todavia, em um grande número de casos, nenhuma causa de contaminação é observada. A entrada de bactérias num produto sangüíneo é determinada pelas oportunidades ocorridas durante o seu manuseio, mas as bactérias que se desenvolvem após penetrarem no sistema são selecionados de acordo com as suas possibilidades de reprodução e multiplicação dentro do produto hemoterápico. Esse crescimento apresenta algumas peculiaridades, de acordo com os diversos produtos hemoterápicos (Verrastro, 1996).

Embora estudos mostrem uma maior incidência de contaminação por agentes Gram-positivos em produtos contendo hemácias (sangue total ou

concentrado de glóbulos) logo pós a coleta, dificilmente esses agentes causam problemas, pois não resistem às baixas temperaturas de estocagem. Os principais quadros de septicêmicos pós-transfusionais ocorrem por Gram-negativos que resistem às temperaturas de refrigeração. Alguns agentes como o *Citrobacter freundii* apresentam a propriedade de utilizarem o citrato como única fonte de carbono para seu metabolismo. Infecções por *Yersinia enterocolitica* geralmente se associam a desordens gastrintestinais do doador antes da doação e o número de casos relatados vem aumentando nos últimos anos (Verrastro, 1996).

A contaminação por plaquetas é mais comum do que as observadas nos concentrados de glóbulos, pois a sua conservação ocorre em temperatura ambiente, favorecendo o crescimento de Gram-positivos. Se o número de bactérias presentes no concentrado de plaquetas durante o seu preparo for pequeno (geralmente por assepsia inadequada durante a coleta), a atividade bactericida do produto (que é rico em leucócitos e plasma fresco com imunoglobulinas) será suficiente para a auto-esterilização. Todavia, se a contaminação inicial for elevada, um grande número de bactérias poderá estar presente dentro do produto, após dois a três dias de estocagem. Além disso, ao contrário dos concentrados de glóbulos, as plaquetas são geralmente administradas em pacientes oncológicos, portadores de granulocitopenias (deficiência de granulócitos) e, portanto, mais susceptíveis a quadros sépticos, ou seja, de infecção generalizada (Verrastro, 1996).

A contaminação de produtos plásticos, embora possível, é mais rara, pois o congelamento dos mesmos durante o seu armazenamento dificulta a proliferação bacteriana (Verrastro, 1996).

A infusão de um produto maciçamente contaminado produz um quadro clínico grave e muitas vezes fatal. A infusão de endotoxinas geradas por Gram-negativos ocasiona a elevação de temperatura, vasodilatação periférica, choque, hemoglobinúria e coagulação intravascular disseminada. O choque séptico é geralmente acompanhado por vasodilatação periférica, dor abdominal e de extremidades, vômitos e diarréia (Verrastro, 1996).

Tão logo seja suspeitado, deve-se proceder à interrupção da transfusão e submissão do produto a exames microbiológicos (incluindo outros fluidos

intravenosos se estiverem sendo infundidos concomitantemente). A administração de antibióticos de largo espectro (geralmente em combinações) deverá ser imediata até a identificação do agente.

Medidas de suportes gerais como manutenção de pressão ou assistência respiratória poderão necessitar de uma unidade de terapia intensiva.

Apesar de todas as medidas relacionadas à prevenção da contaminação bacteriana em produtos hemoterápicos e do pequeno número de casos relatados em relação ao número de pacientes transfundidos, a transfusão de um produto maciçamente contaminado é uma das reações transfusionais mais graves e com altos índices de mortalidade (Verrastro, 1996).

2.6.2 - REAÇÕES AGUDAS IMUNOLÓGICAS

Reações hemolíticas agudas

São umas das mais graves complicações hemoterápicas, ocorrendo durante ou logo após (menos de 24 horas) à transfusão.

As reações hemolíticas agudas ocorrem entre 1:20000 a 1:60000 transfusões. O sistema ABO responde por 70% dos casos. Apesar da baixa incidência, a mortalidade nos receptores é de 40 a 50% dos casos. Os sintomas são a febre, dispnéia, dor no trajeto venoso, dor lombar, náusea, hipotensão e outros em pacientes acordados. Em pacientes em coma ou anestesiados os sintomas mais comuns são hipotensão e hemorragia na ferida cirúrgica (Verrastro, 1996).

Cerca de 60% dos casos das reações hemolíticas agudas decorrem de erros que podem ser facilmente prevenidos como falhas na identificação do paciente, da unidade ou da transcrição de resultados. Técnicas de compatibilidade executadas inapropriadamente também poderão levar a uma incompatibilidade transfusional, porém se seguidas adequadamente, dificilmente acontecerão problemas (Verrastro, 1996).

Reação Febril não hemolítica (RFNH)

Uma RFNH é a elevação de pelo menos 1°C num paciente submetido a transfusões, onde nenhuma outra causa que justifique a hipertemia seja observada. Esta reação pode ocorrer logo após o início da transfusão ou até quatro horas do

seu término, é geralmente acompanhada de tremores, calafrios, e nos casos mais graves, vômitos, náusea, hipertensão, alterações pulmonares (como a dispnéia) e cardíacas. O fenômeno ocorre pela presença no receptor, de anticorpos citotóxicos ou aglutinantes dirigidos contra os antígenos presentes nos leucócitos ou plaquetas do doador (Verrastro, 1996).

A frequência de RFNH é de 0,5% a 1,0% dos casos, ocorrendo mais em pacientes politransfundidos como no caso de pacientes graves com anemia falciforme. O tratamento é feito à base de antipiréticos e nos casos mais graves utilizam-se corticóides. Para evitar uma nova reação recomenda-se utilizar filtro de leucócitos nas unidades a serem transfundidas (Verrastro, 1996).

2.7 - PERSPECTIVAS

Atualmente as melhores perspectivas para combater a anemia falciforme são o desenvolvimento de estudos e programas de prevenção desta hemoglobinopatia. Os diversos programas a nível mundial como o de Cuba, interagindo várias áreas da saúde e os programas desenvolvidos pelo centro de hemoglobinopatias na Costa Rica são um exemplo disso. A nível nacional vários programas estão em vigor como o Programa Falciforme, desenvolvido pelo Serviço de Hematologia do Hospital da Universidade Federal de Alagoas e o Programa Anemia Falciforme – Um Problema Nosso, desenvolvido pela Gerência Geral de Sangue e Hemoderivados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária vinculada ao Ministério da Saúde. Existem também organizações não governamentais, de utilidade pública e sem fins lucrativos, como a Associação dos Falcêmicos e Talissêmicos do Rio de Janeiro (AFARJ), que foi criada e é dirigida por portadores de anemia falciforme, onde o maior objetivo é orientar e auxiliar os portadores desta patologia, representando seus interesses junto às diversas instâncias. Nesses programas e associações caminham para duas perspectivas, a identificação e o aconselhamento genético dos casais heterozigotos (portadores de hemoglobina S) a fim de diminuir a frequência de portadores de anemia falciforme. A identificação de casos novos logo após o nascimento, pelo

estudo do sangue do cordão umbilical, possibilitaria o acompanhamento das crianças desde o início das manifestações clínicas, como também levaria a um melhor conhecimento da história natural da doença em nosso meio e, finalmente, evitariam falsos diagnósticos e tratamentos incorretos ou desnecessários. Já o aconselhamento genético tem como objetivo permitir aos indivíduos a tomada de decisões consciente e equilibrada a respeito da procriação. Isto envolve também a discussão, por exemplo, dos recursos terapêuticos disponíveis para a doença, a possibilidade de diagnóstico precoce e de prevenção de complicações graves, adoção de filhos e/ou uso de métodos anticoncepcionais. Os programas de aconselhamento genético devem visar, fundamentalmente, os interesses dos indivíduos e de suas famílias e não os interesses da sociedade. As crianças devem ser testadas para a doença tão cedo quanto possível. Medicamentos podem ser dados para minimizar a ameaça de outras infecções (Naoum, 1987).

Sobre anemia falciforme fala-se muito em perspectivas, que podem vir a ser uma realidade para os pacientes desta patologia. São elas:

a) A pesquisa de agente antifalcizante

A exposição extracorpórea ao cianeto tem se mostrado eficaz, mas devido à sofisticação só será viável em países ricos e para doentes muito graves. Estão sendo estudados agentes membranoativos, como o cetiedil que é também vasodilatador, ou inibidores de polimerização, como as aspirinas bifuncionais (Naoum, 2000).

b) Transplante de medula óssea

São numerosos os problemas a serem resolvidos com relação à ablação da medula doente e à reação enxerto-contrá-hospedeiro. A chance de se encontrar doador relacionado é pequena, e o procedimento é caro e complicado para ser usado em larga escala (Naoum, 2000).

c) Terapêutica genética

Pode ser usada de duas maneiras. Uma delas seria aumentar a síntese de hemoglobina fetal através de drogas como a 5-azacitidina ou a hidroxiuréia, já que

estudos recentes indicam que altas concentrações de hemoglobina fetal é particularmente útil em pacientes com anemia falciforme, inibindo a polimerização da hemoglobina S e potencialmente reduz as manifestações de oclusão de vasos e hemólise (Gonçalves *et al.*, 2001). A outra maneira seria substituir o gene afetado, o que os biólogos moleculares pensam e tentam conseguir em futuro próximo, mas a tecnologia é inacessível para os países não desenvolvidos (Naoum,2000).

3 - COMENTÁRIOS FINAIS

Desde a descrição da anemia falciforme até a última década, muito pouco podia se fazer para melhorar as condições de vida dos pacientes, estando estes destinados a sofrer diversas intercorrências e a apresentar uma baixa expectativa de vida.

Recentemente, vários avanços têm sido feitos, tanto a nível de citogenética e diagnóstico como também no tratamento de suas complicações. Além disso, as recentes pesquisas em busca de drogas capazes de reduzir a falcização das hemácias, como a hidroxiuréia e de tratamentos curativos como o transplante de medula óssea demonstram que num futuro próximo será possível ao paciente com anemia falciforme ter uma vida normal.

Por enquanto, cabe aos médicos, independente da especialidade, saber não só diagnosticar a doença, como também tratar adequadamente esses pacientes de modo a permitir que eles vivam com menos complicações, enquanto se busca um tratamento definitivo para a doença.

4 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHONKHAI, V. L. 1979. Failure of pneumococcal vaccine in children with sickle cell disease. New England. Journal Medicine.
- ALAVI, J. 1984. Sickle cell anaemia – Pathophysiology. Med. Clin. N. Am.
- ALOUCHE, Jr. 1986. Sickle cell anaemia among Eti-turks; haematological, clinical and genetic observations. British Journal of Haematology.
- ALVAREZ, F. F. 1995. Distribución geográfica, etária y racial de las hemoglobinas S en Brasil. Revista Sangre.
- BAUER, J. D. 1980 Laboratory investigation of hemoglobin. Gradwohl's Clin. Laboratory Methods and Diagnosis. Vol. 1. St. Louis.
- BEECHER, E. A. 1949. The genetics of the sickle cell trait in a Bantu tribe. Ann. Eug.
- BEUTLER, E. 1983. The sickle cell and related disorders. Hematology. 3rd. Ed., New York, Mc GrawHill.
- DIGGS, L. W. 1972. A new diagnostic test for sickle cell disease. Postgrad. Med.
- EMMEL, V. E. 1917. A study of the erythrocytes in a case of severe anaemia with unstable hemoglobin disorders. Arch. Intern. Medicine.
- EMOND, A. M. 1985. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease : natural history and management. Journal Pediatr.
- FLEURY, MK. 2000. Determinação de haplótipos do cluster da globina beta em Pacientes no Rio de Janeiro. Tese apresentada para o título de Dr. Em Ciências, UNESP. São José do Rio Preto- SP.

- GONÇALVES, R. P.; ARRUDA, A. B. L.; NETO, G. C. G.; GOMES F. V. B.; DUARETE, V. M. G. 2001. Séries de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia. Vol. 08 – Monografia nº46. Ribeirão Preto – SP.
- HANH, E. V. & GILLESPIE E. B. 1927. Sickle cell anemia. Report of a case greatly improved by splenectomy. Experimental study of sickle cell formation. Arch. Intern. Medicine.
- HARRIS, J. W. 1950. Studies on the destruction of red blood cells. Proc. Soc. Exptl. Biol.
- HERRICK, J. B. 1910. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anaemia. Arch. Intern. Med.
- HUTZ, MH. 1981. História natural da anemia falciforme em pacientes da região metropolitana do Rio de Janeiro. Tese de Doutorado. UFRGS, Porto alegre - RS.
- INGRAM, V. M. 1958. Abnormal human haemoglobins. Biochim. Biophys. Acta.
- ITANO, H. A. 1953. Solubilities of naturally occurring mixtures of human hemoglobin. Arch. Biochem. Biophys.
- KONOTEY-AHULU, F.I.D. 1971. Treatment and Prevention of sickle cell crises. Lancet.
- LANE, P. A. 1985. Splenic Syndrome at mountain altitudes in sickle cell trait-its occurrence in nonblack persons. JAMA.
- LIMA JCS & FLEURY MK. R. 1989. Resultados de um programa preventivo para Hemoglobinopatias. Revista Brasileira de Patologia Clínica, vol. 25.

- MAGALHÃES, E. & ARASHIRO, D.N. 1977. Um método simples para visualização da hemoglobina insolúvel. Rev. Méd. HSE.
- MARINHO, H.M. 1970. Hemoglobinopatia S. Treinamento aperfeiçoado da Secretaria de Saúde. Rio de Janeiro.
- MURAYAMA, M. 1966. Molecular mechanism of red cell `sickling`. Science, 153.
- NALBANDIAN, R.M. 1972. Mass screening programs for sickle cell hemoglobin. JAMA.
- NAOUM, P. C. 1987. Diagnóstico das Hemoglobinas. 1rd edição. São Paulo. Sarvier.
- NAOUM, P. C. 2000. Prevalência e controle da hemoglobina S. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, vol.08.
- NEEL, J.V. 1949. The inheritance of sickle cell anaemia. Science, 110.
- PERUTZ, M.F. & MITCHISON, J.M.1950. State of hemoglobin in sickle cell anaemia. Nature, 166.
- PLATT, O.S. 1982. Exercise-induced hemolysis in the sickle cell anaemia. Blood, 59.
- SALDANHA, P.H. 1957. Gene flow from White Ito negro populations in Brasil. Am. J. Hum. Genet., 9.
- SERJEANT, G.R. 1985. Sickle cell disease. Lancet II, 278.
- TAVARES, N. J. 1981. A hemoglobinopatia S: um problema de saúde pública e ocupacional. Bol. Of. Sanit. Panam., 90.

- VALADAS-PRETO, R. 1980. Hemoglobinopatias. Jornal da Soc. Das Ciênc. Méd. de Lisboa, 144.
- VERRASTRO, T. 1996. Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica. 1rd edição. São Paulo-SP. Atheneu.
- WAJIMA, T. 1975. Leukocyte alkaline phosphatase in sickle cell anaemia. N. Engl. J. Med., 293.
- WEINTRUB, P.S. 1974. Long-term follow-up and booster immunization with polyvalent pneumococcal polysaccharide in patients with sickle cell anaemia. J. Pediatr., 105.
- WHO WORKING GROUP, 1982. Hereditary anaemias. Bull. W. Heald. Org., 60.
- WYNGAARDEN, J. B. & SMITH, L. H. Jr. 1982. CECIL – Tratado de Medicina Interna. 16rd edição. New York. Editora Guanabara.