

Atendimento multiprofissional às pessoas com Doença Falciforme

Informações para
Clínicos e Pediatras

SUMÁRIO

| | | |
|-----------|------------------------------------------|-----------|
| 1. | Apresentação | 3 |
| 2. | Doença Falciforme | 4 |
| 3. | Primeiros anos de vida | 16 |
| 4. | Intercorrências agudas | 21 |
| 5. | Complicações vaso-oclusivas agudas | 24 |
| 6. | Tratamento específico | 26 |
| 7. | Transfusão profilática na gestação | 32 |
| 8. | Qual bolsa e para qual paciente? | 33 |

APRESENTAÇÃO



Este e-book é fruto da aula oferecida pelo **Dr. Bruno Deltreggia Benites**, médico hematologista e hemoterapeuta da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). A aula foi voltada a médicos especialistas em Clínica Médica e em Pediatria que atendem pessoas com Doença Falciforme.

A aula e o ebook são parte dos esforços da ABHH em disseminar o conhecimento científico e as boas práticas em saúde a profissionais que trabalham com pacientes com doenças hematológicas e oncológicas. E, também, fortalecer a hematologia, a hemoterapia e a terapia celular brasileiras, qualificando seus profissionais.

BOA LEITURA!

DOENÇA FALCIFORME

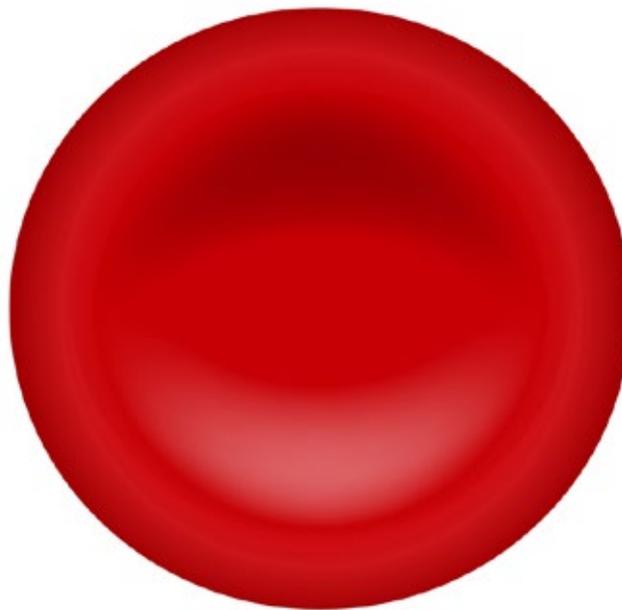


Na últimas décadas, a Doença Falciforme evoluiu de uma patologia de alta mortalidade na criança para uma doença crônica de adultos

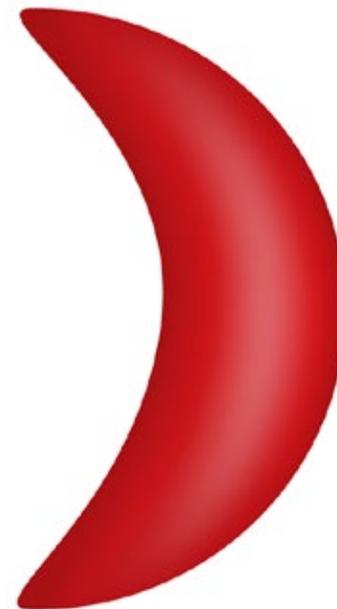
Isso aconteceu devido a:

- Triagem neonatal;
- Profilaxia com penicilina;
- Vacinações;
- Hidroxiuréia;
- Transfusão de sangue.

Os objetivos atuais do **tratamento** da Doença Falciforme são **melhorar a qualidade** de vida dos pacientes e **diminuir a mortalidade** na fase adulta.



Hemácia normal

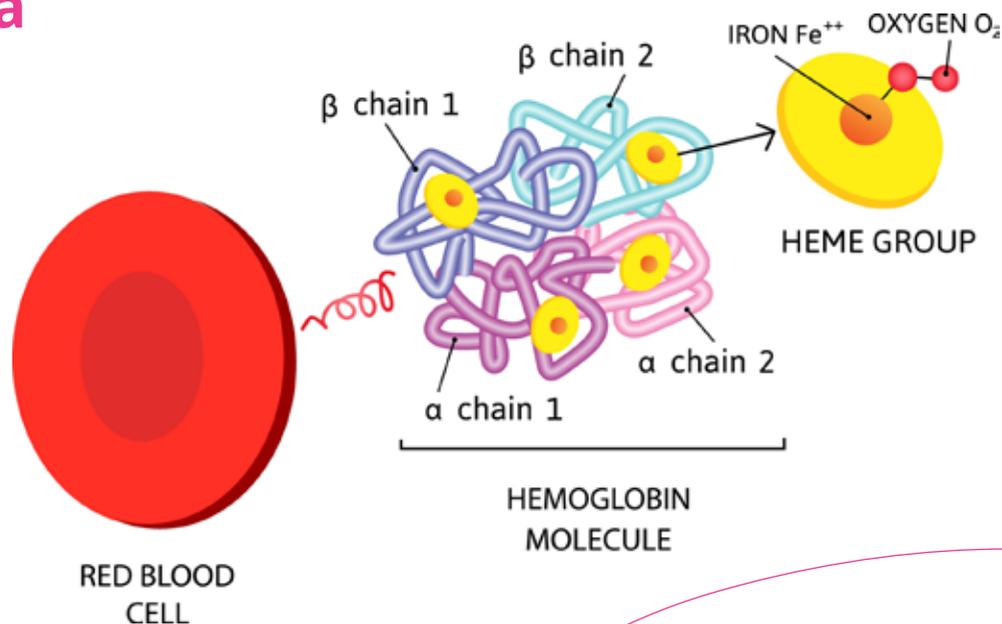


Hemácia falciforme

Fisiologia da hemoglobina

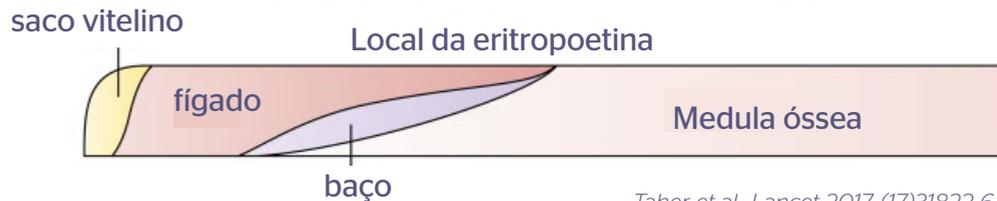
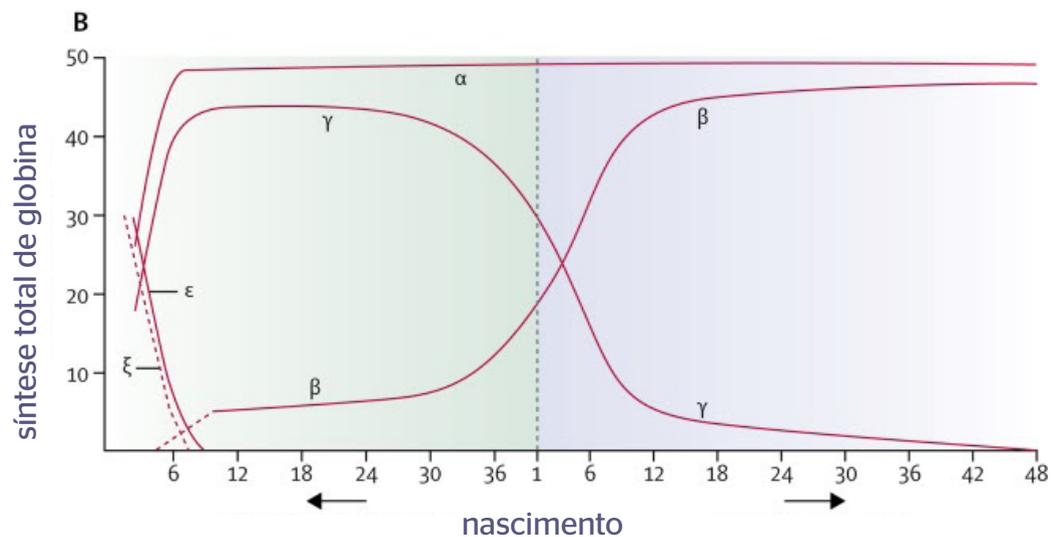
A **molécula da hemoglobina** é formada por duas cadeias alfas e duas cadeias beta. No centro da molécula há um grupo Heme, anel de átomos com o átomo de Ferro ao centro, onde a molécula de Oxigênio se liga.

As diferentes globinas são produzidas a partir de genes, nos cromossomos 11 e 16.

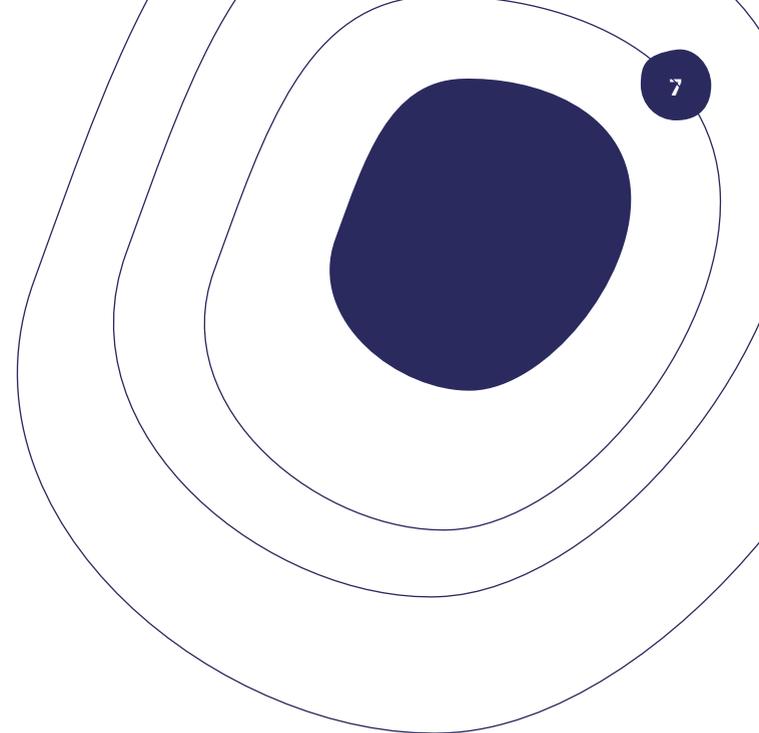


Também, a **produção de hemoglobina** se inicia desde o saco vitelínico até pela medula óssea.

Análise:



Taher et al., Lancet 2017, (17)31822-6.



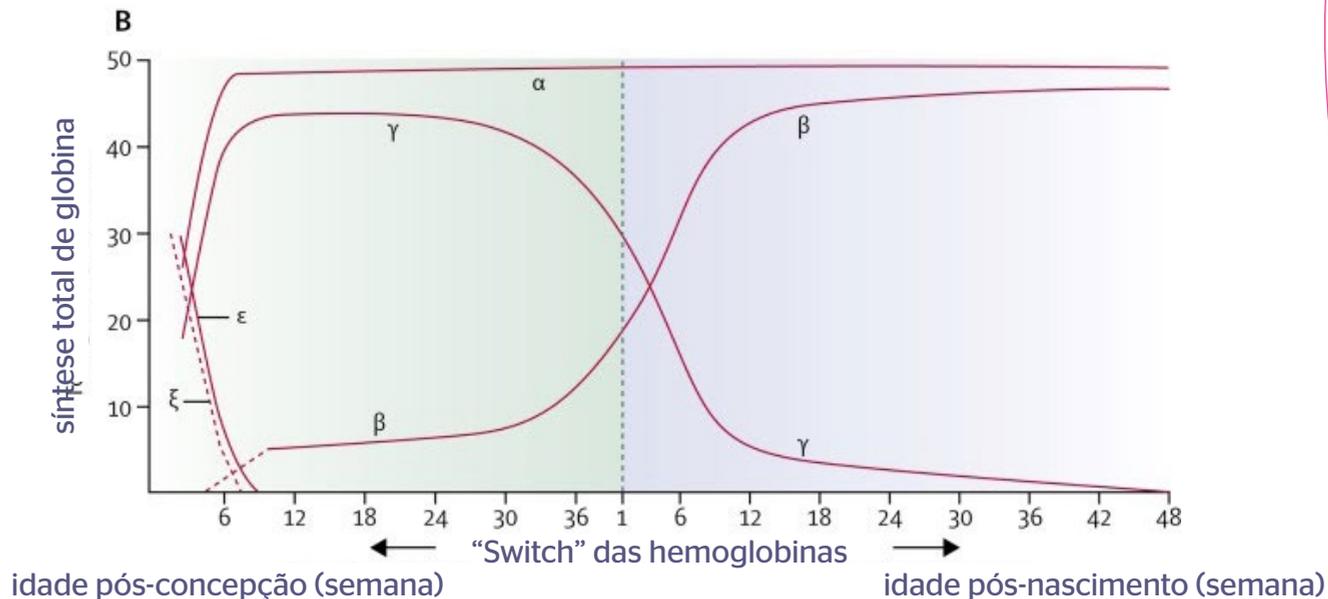
HbA1 ($\alpha_2\beta_2$): 95-98,5%

HbA2 ($\alpha_2\delta_2$): 1,5-3,5%

HbF ($\alpha_2\gamma_2$): <2%

Na transição entre os estágios pós-conceitual e o pós-natal, há uma prevalência da hemoglobina beta, com manifestações da doença como a síndrome “mão-pé”.

Veja:

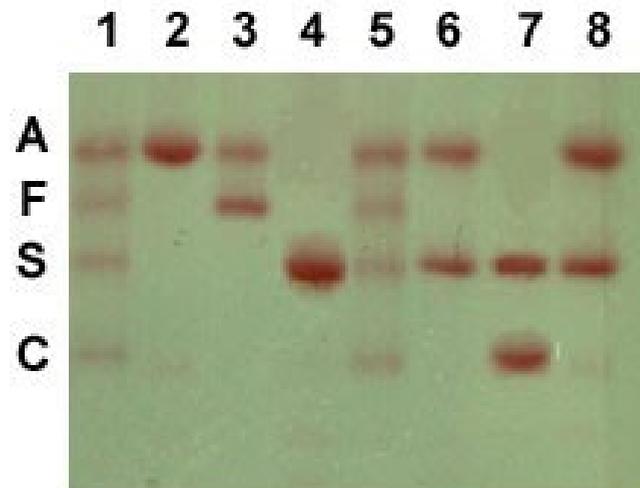


A nível genômico, o ácido glutâmico é trocado por uma valina.
Com isso, há uma alteração na hemoglobina.

Taher et al., Lancet 2017, (17)31822-6.

O diagnóstico é realizado por meio de um **exame de eletroforese** de tipos de hemoglobinas (A, F, S e C) em diferentes indivíduos

1. Marcador
2. Normal
3. RN
4. Anemia Falciforme
5. Marcador
6. Traço falciforme
7. HbSC
8. Traço Falciforme



O **diagnóstico** é realizado durante a **Triagem neonatal**, que está instituída como programa federal no Brasil desde 2001

O **diagnóstico precoce** mudou a história natural da doença. Assim, de uma apresentação inicial com infecção fatal ou crise de sequestro esplênico, os pacientes têm uma profilaxia das complicações e os familiares recebem uma educação familiar sobre a doença.

Dessa maneira, houve uma queda na mortalidade de 25% para 3%, em crianças de até 5 anos de vida .

Vichinsky et al., Pediatrics 1998: 81, 749-755.



Importante lembrar que o **Traço Falciforme**, que acontece em indivíduos heterozigotos, não é uma doença!

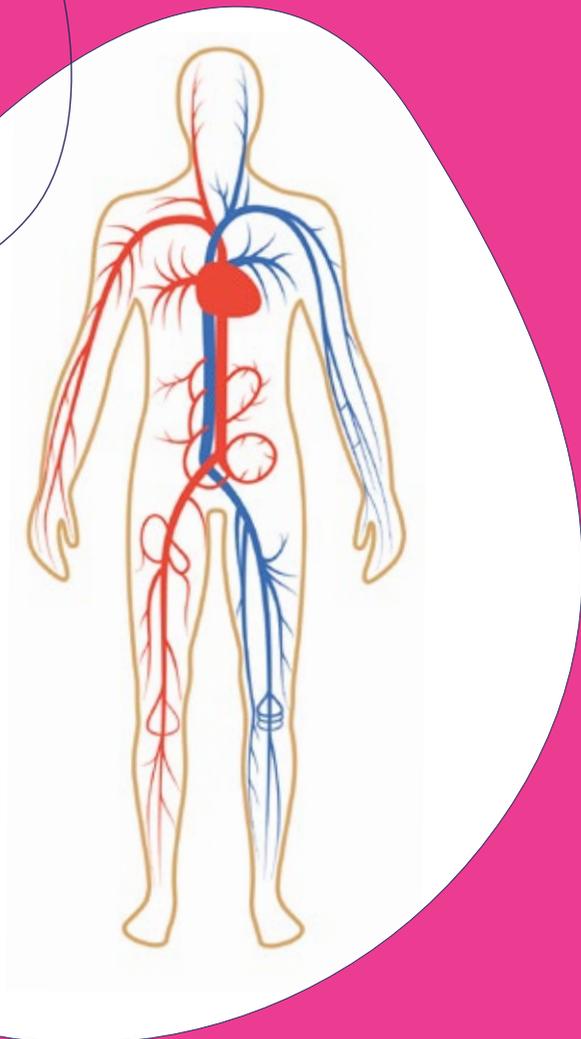
Mesmo assim, esses indivíduos podem apresentar complicações vasculares, mas quando submetidos a situações extremas, como:

- Rabdomiólise/morte súbita sob exercício extenuante;
- Carcinoma medular renal (raro);
- Insuficiência renal/ fenômenos trombóticos.

No entanto, é fundamental o aconselhamento genético para que esses indivíduos saibam as chances de terem filhos com a Doença Falciforme.

Naik et al., Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2015, 160-167.





A **Doença Falciforme** pode apresentar complicações em diversos órgãos e tecidos do corpo.

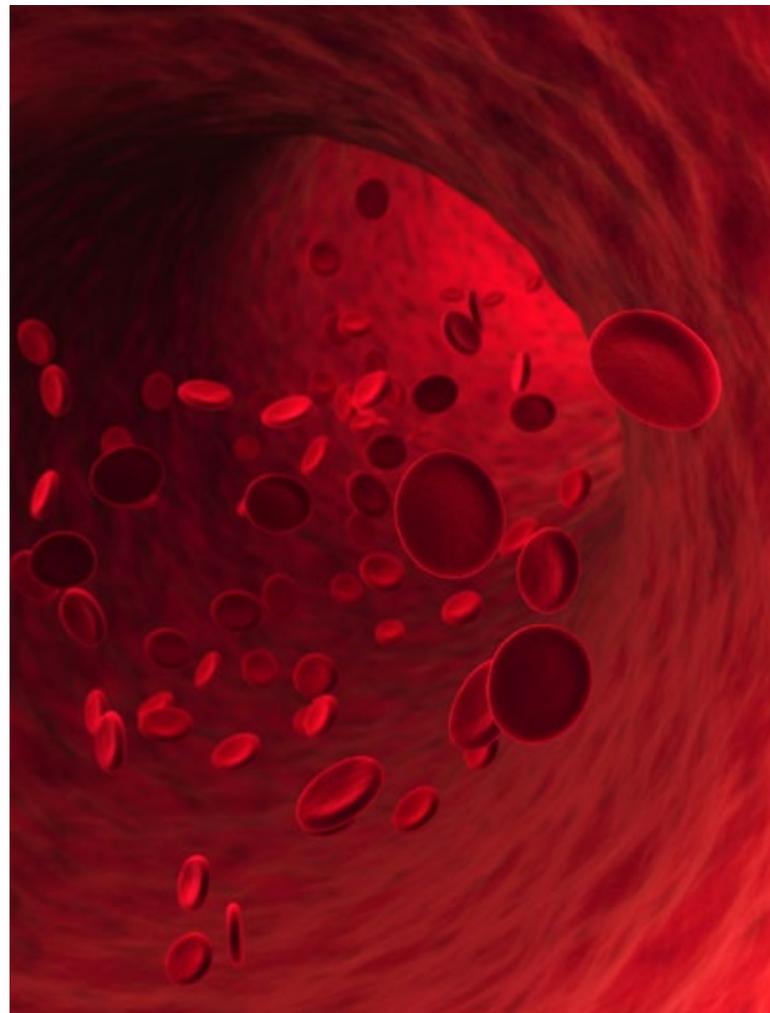
Confira os detalhes:

- **Dores locais:** nas articulações ou ossos
- **Tipos de dor:** súbita no peito
- **No corpo:** baixos níveis de oxigênio no corpo, desidratação, fadiga, febre, mal-estar ou tontura
- **No desenvolvimento:** atraso no desenvolvimento ou puberdade atrasada
- **No trato urinário:** incapacidade de produzir urina concentrada ou diluída ou sangue na urina
- **Também é comum:** dedos das mãos ou dos pés inflamados, disfunção orgânica, distúrbio de visão, falta de ar, inchaço, infecção, palidez, pele e olhos amarelados ou quebra anormal de glóbulos vermelho

Episódios repetitivos de isquemia e reperfusão levam a um quadro de inflamação crônica dos vasos sanguíneos

Com a saturação dos mecanismos de metabolização da Hemoglobina livre, o consumo de ácido nítrico tem consequências. Entre elas estão: a vasoconstrição, a agregação plaquetária e a inflamação, que contribuem para um fenótipo mais agressivo da doença.

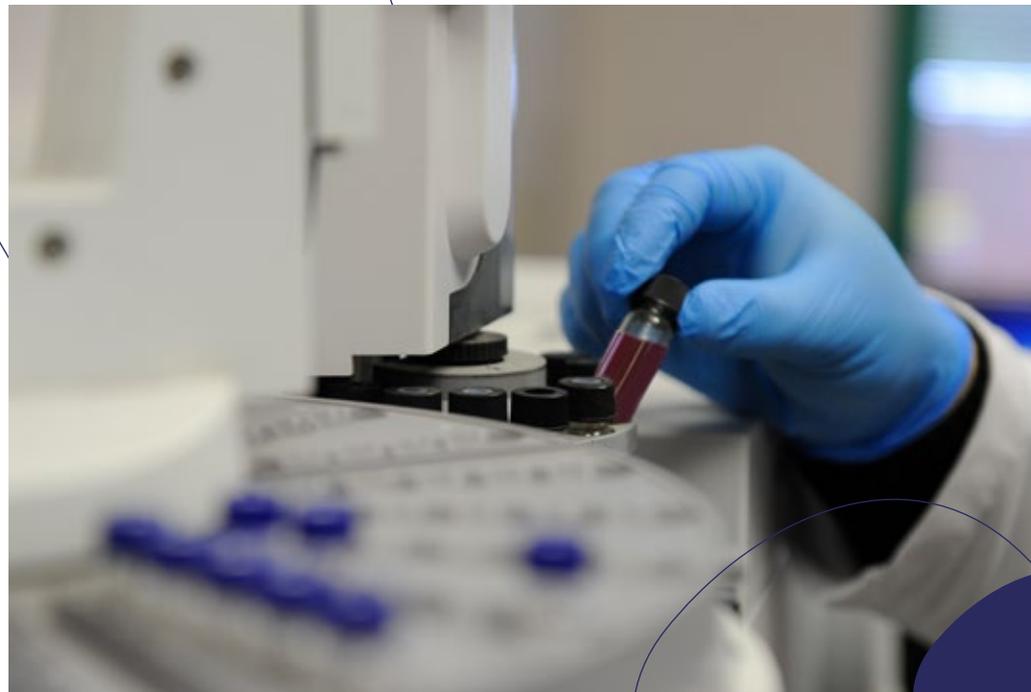
JAMA. 2005;293(13):1653-1662. doi:10.1001/jama.293.13.1653



Também há **complicações específicas** da própria hemólise e do e maior consumo do ácido nítrico, ou com vaso-oclusão periférica.

As complicações podem ser geradas por vaso-oclusão ou por hemólise, e são classificadas como **agudas ou crônicas**. Os pacientes agudos aparecem mais para os clínicos gerais e pediatras. Também, há as complicações secundárias ao tratamento, em especial, devido à sobrecarga de Ferro transfusional.

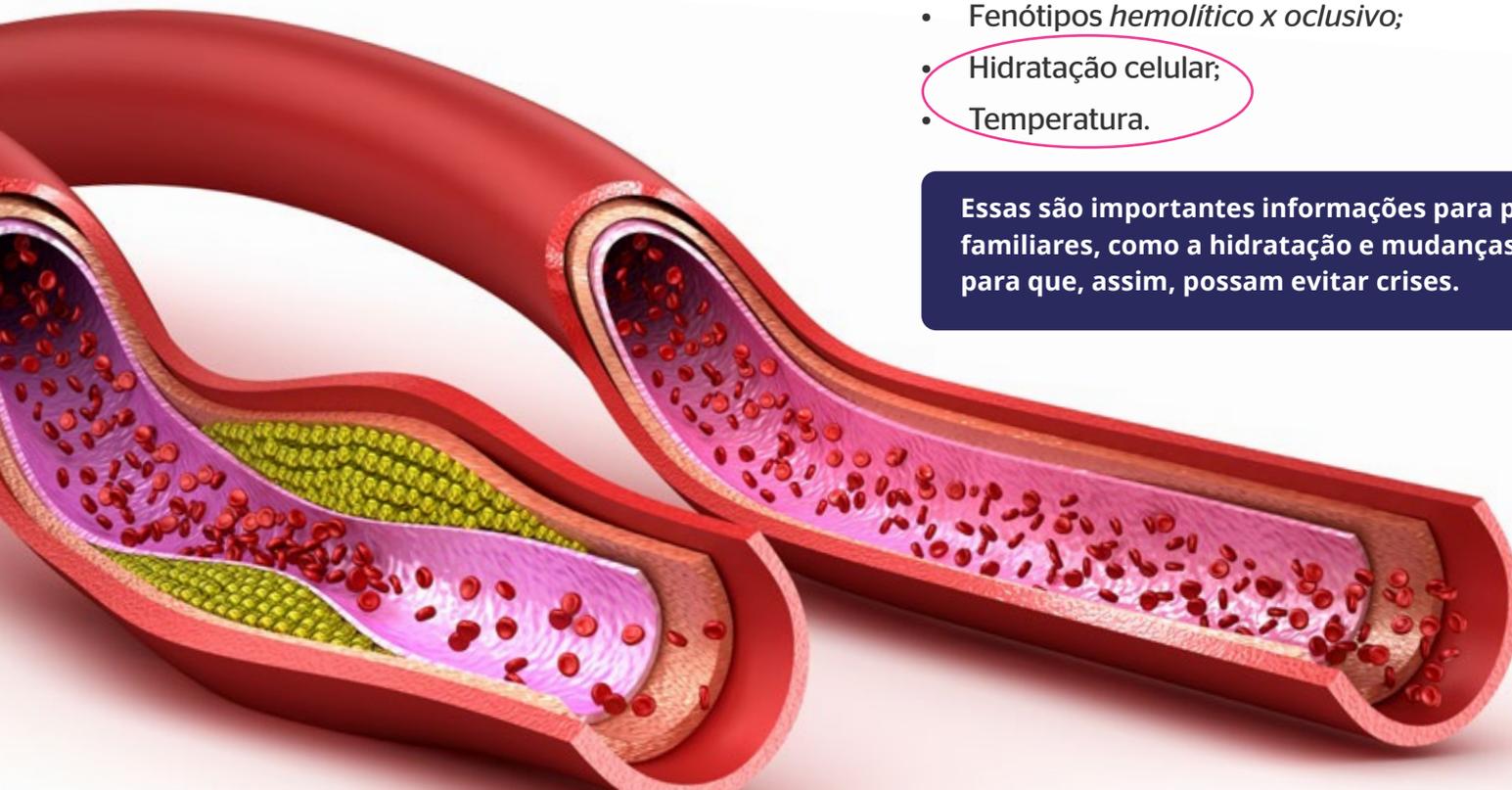
JAMA. 2005;293(13):1653-1662. doi:10.1001/jama.293.13.1653



Diversos fatores influenciam a **expressão clínica**, além da expressão da hemoglobina S

- Outras variantes em heterozigose (SC, S β -tal);
- Alfa-talassemia;
- Hemoglobina Fetal na fase adulta;
- Fenótipos *hemolítico x oclusivo*;
- Hidratação celular;
- Temperatura.

Essas são importantes informações para passar aos pacientes e familiares, como a hidratação e mudanças bruscas de temperatura, para que, assim, possam evitar crises.





PRIMEIROS ANOS DE VIDA

Complicações como a **Asplenia funcional** são comuns nos primeiros anos de vida da pessoa com Doença Falciforme

A vaso-oclusão esplênica é silenciosa e, com o tempo, o tecido do baço atrofia progressivamente. Entre 3 ou 5 anos, o indivíduo pode perder a função do baço, fenômeno conhecido como **auto-esplenectomia**.

Com isso, o paciente fica mais vulnerável a infecções por microorganismo, como *Streptococcus pneumoniae*, *Nesseiria meningitidis* e *Haemophilus influenza b*.

É fundamental a vacinação estendida para pneumococo, Hib, meningococo, influenza. E o uso de penicilina profilática.



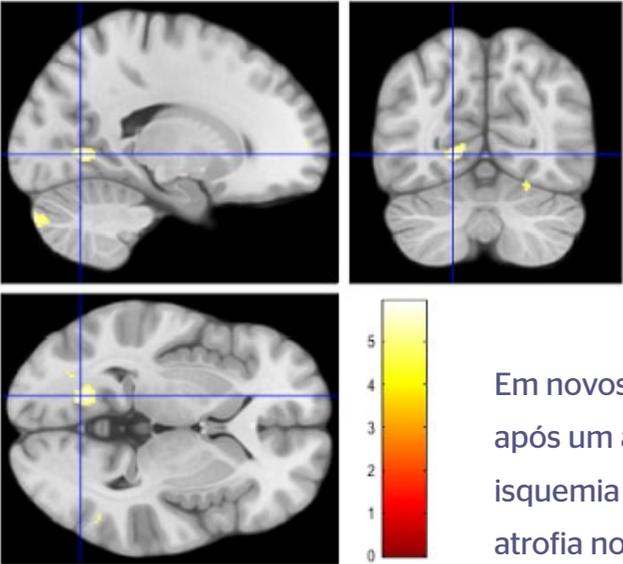
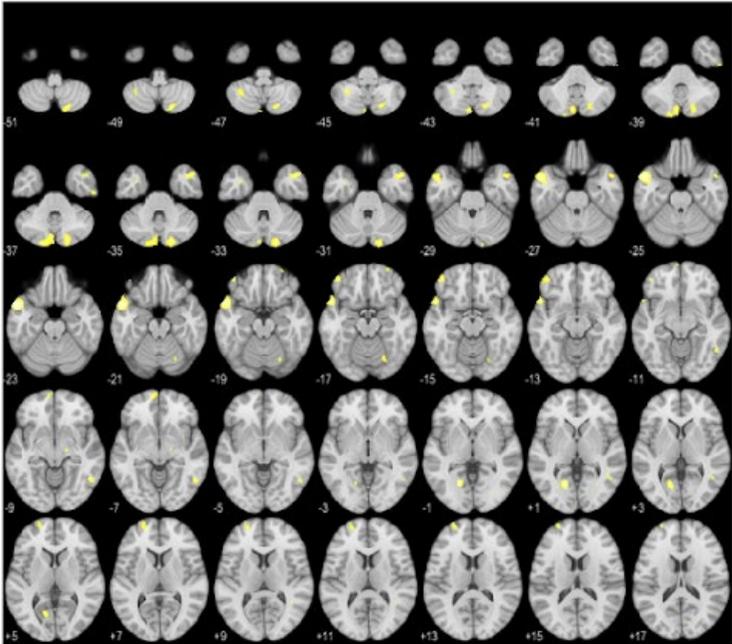
A **Isquemia no baço** também acontece de forma sistêmica, trazendo diversas complicações

- Perda da função esplênica;
- Falcização de medula renal com hipostenúria antes dos 5 anos de idade, podendo evoluir para Proteinúria e Insuficiência renal;
- Cardiopatia e Hipertensão pulmonar.

É preciso atenção, pois esses indivíduos têm **pouca reserva renal e cardíaca**, não conseguindo lidar bem com excessos de volume e drogas nefrotóxicas.

Exames clínicos também têm mostrado uma **atrofia no cérebro** de pacientes com Doença Falciforme (em amarelo) em relação a pacientes-controle saudáveis.

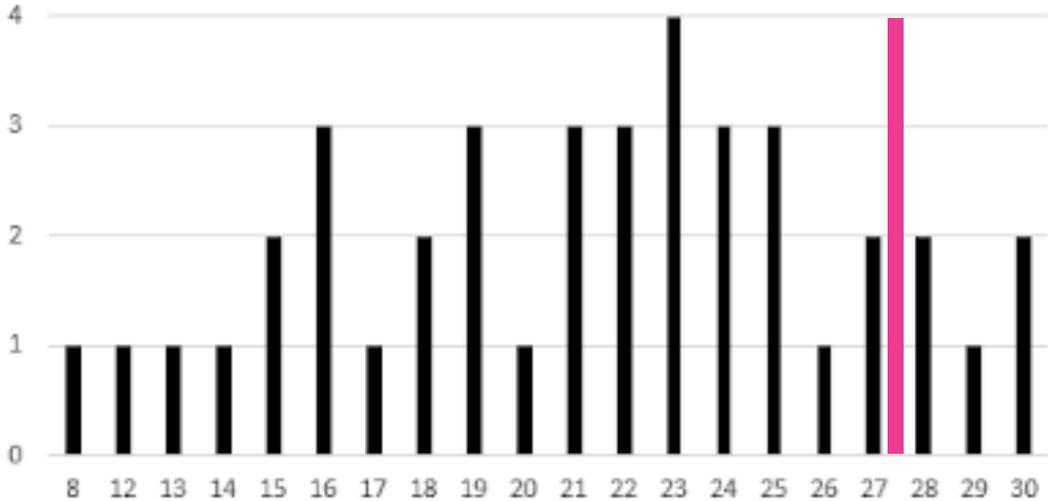
Observe na imagem:



Em novos exames, após um ano, a isquemia amplia a atrofia no período.

Benites et al, dados ainda não publicados

No teste de triagem Montreal Cognitive Assessment (MoCA), revelam pacientes com déficit cognitivo



N=40
45 (24-66) anos

27 SS
3 Sβ 0
4 Sβ +
6 SC

Benites et al., dados ainda não publicados



INTERCORRÊNCIAS AGUDAS

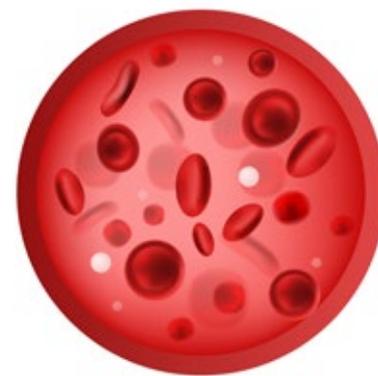
Com a **Agudização da anemia**, os pacientes com Doença Falciforme podem chegar aos pronto-socorros com piora no cansaço físico

Isso acontece devido à queda a valores menores que 2g/dL nos níveis basais de hemoglobina. Nesse sentido, precisa-se questionar se o indivíduo produz menos hemácias por situação específica ou devido ao aumento da destruição periférica (hemólise). Para ter a resposta, deve-se realizar:

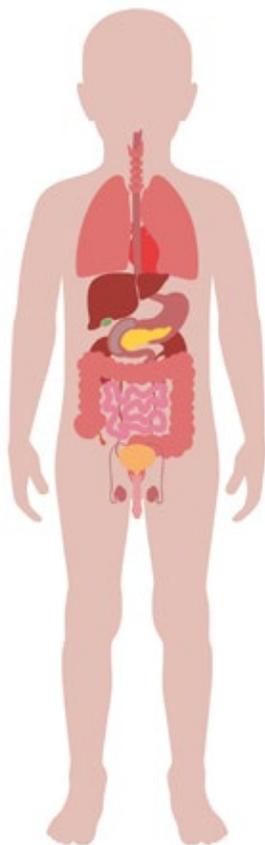
- Contagem de reticulócitos;
- Verificação de Hepato/esplenomegalia;
- Checagem de histórico transfusional.



ANEMIA



NORMAL



O **Sequestro esplênico** acontece principalmente nas crianças e o baço é afetado, devido à alta concentração de hemácias no órgão

Nessa complicação, geralmente nos primeiros 5 anos de vida, acontece a exacerbação aguda da anemia com reticulocitose, o aumento repentino do baço, choques circulatórios dado o aprisionamento das hemácias.

Na crise aplástica, a contagem de reticulócitos é baixa e aumentada no Sequestro esplênico. Enquanto a Esplenomegalia é marcante no Sequestro esplênico.



COMPLICAÇÕES VASO-OCCLUSIVAS AGUDAS

A principal **complicação vaso-oclusiva** é a **crise álgica**, que apresenta episódios agudos, recorrentes e imprevisíveis

- A **dor intensa** causada é o principal motivo da busca por atendimento médico de urgência.
- A **Síndrome Torácica Aguda** pode acontecer durante ou em decorrência da Crise álgica e é uma complicação aguda e grave em que há também impacto da falcização

Outras complicações:

- **Acidente Vascular Cerebral**, devido à micro-oclusão e a vasculopatia
- **Úlceras maleolares** são morbidades frequentes, crônicas e resistentes a terapia
- **Crises de Priapismo**, ereções persistentes e dolorosas em indivíduos do sexo masculino, podem bloquear o fluxo venoso do corpo cavernoso por hemácias falcizadas





TRATAMENTO ESPECÍFICO

A terapia específica é feita pelo médico hematologista

Objetivos:

- Tratamento das complicações agudas;
- Diminuição da ocorrência de complicações crônicas;
- Aumento da sobrevida;
- Melhora da qualidade de vida.

Compõem a terapia específica:

- Profilaxia de infecções (vacinação, ATB);
- Educação do paciente e familiares;
- Hidroxiuréia;
- Transfusões sanguíneas;
- Transplante de células tronco hematopoiéticas (curativa);
- Terapia gênica.



A **transfusão** deve ser realizada no manejo de complicações agudas e na prevenção de complicações crônicas

Objetivo:

1. Corrigir anemia: melhorar a capacidade de transporte de Oxigênio aos tecidos;
2. Diminuir a proporção de hemoglobina S em relação a hemoglobina A: reverter vaso-oclusão e hemólise.

A **transfusão simples** (“top up”)

Objetivo:

- Prevenir ou reverter os efeitos da anemia, sem remoção das hemácias falcizadas.

Pacientes com anemia mais pronunciada no momento da indicação (Hb <8-9g/dL). Ex: crise aplástica.

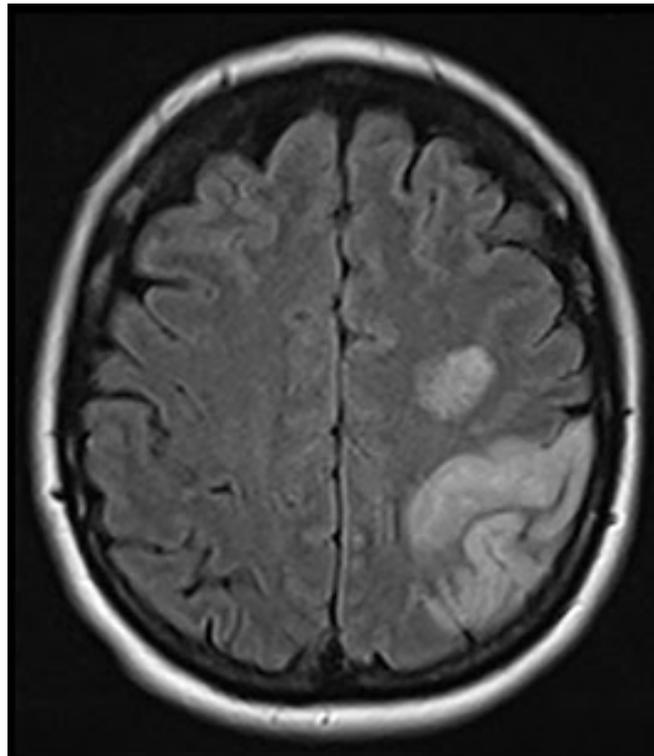
A transfusão de troca (“exchange transfusion”)

- Manual (sangria + transfusão): mais tempo, desconforto e menor efeito sobre % hemoglobina S;
- Automatizada (Eritrocitaférese): menos tempo, efeito mais rápido, maior rendimento % hemoglobina S e melhor controle do Hematócrito final.

Remoção das hemácias falcizadas, troca por hemácias normais e necessidade de reversão imediata e sustentada do vaso-oclusão. Ex: Síndrome Torácica Aguda, AVCi.



Casos de **Síndrome Torácica Aguda e Acidente Vascular Cerebral Isquêmico** são indicativos para Transfusão de troca



Yusuf et al. , *Sub-Saharan Afr J Med* 2014; 1:111-8

Transfusão no período pré-operatório

- Anestesia e cirurgia aumentam incidência de complicações (principalmente STA);
- Transfusões diminuem esse risco no período perioperatório (*Vichinsky et al, 1995; Howard et al, 2013*).

Recomendação:
transfusão perioperatória
- procedimentos cirúrgicos
de baixo ou médio risco com
alvo de Hb = 10g/dL

**Cirurgias de alto risco
ou grande duração:**
Eritrocitaférese



Transfusão profilática na gestação

- Toda gestação em doenças falciformes (SS, SC, S β);
- Ao redor da 28ª semana (início 3º trimestre);
- Eritrocitaférese ou troca manual (acesso venoso e disponibilidade de bolsas).

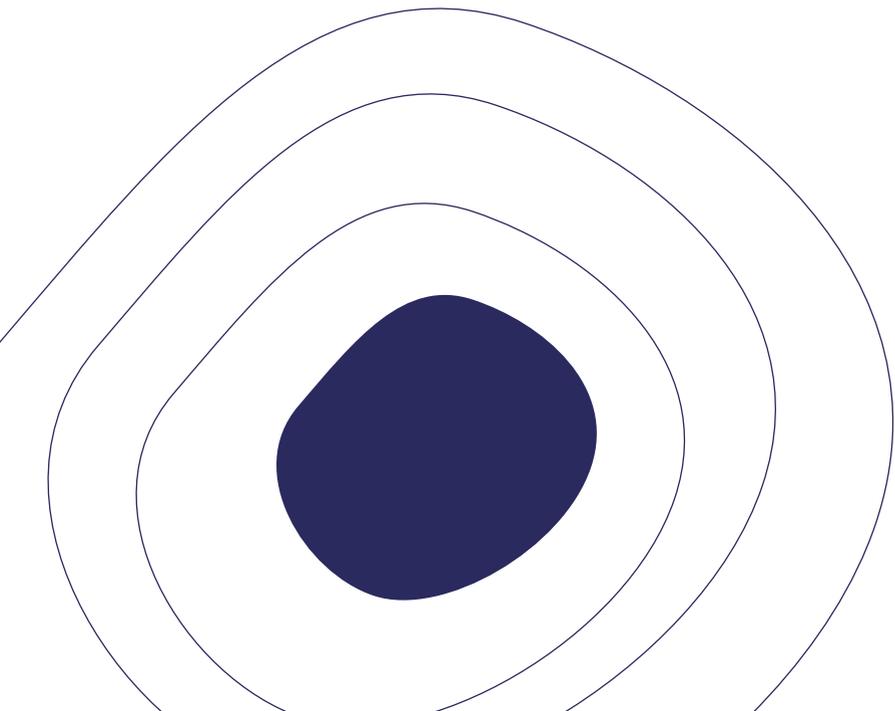




**QUAL BOLSA E PARA
QUAL PACIENTE?**

O problema da **aloimunização**

- Disparidades genéticas entre receptores e doadores;
- Frequência de transfusões;
- Inflamação/Hemólise crônicas.



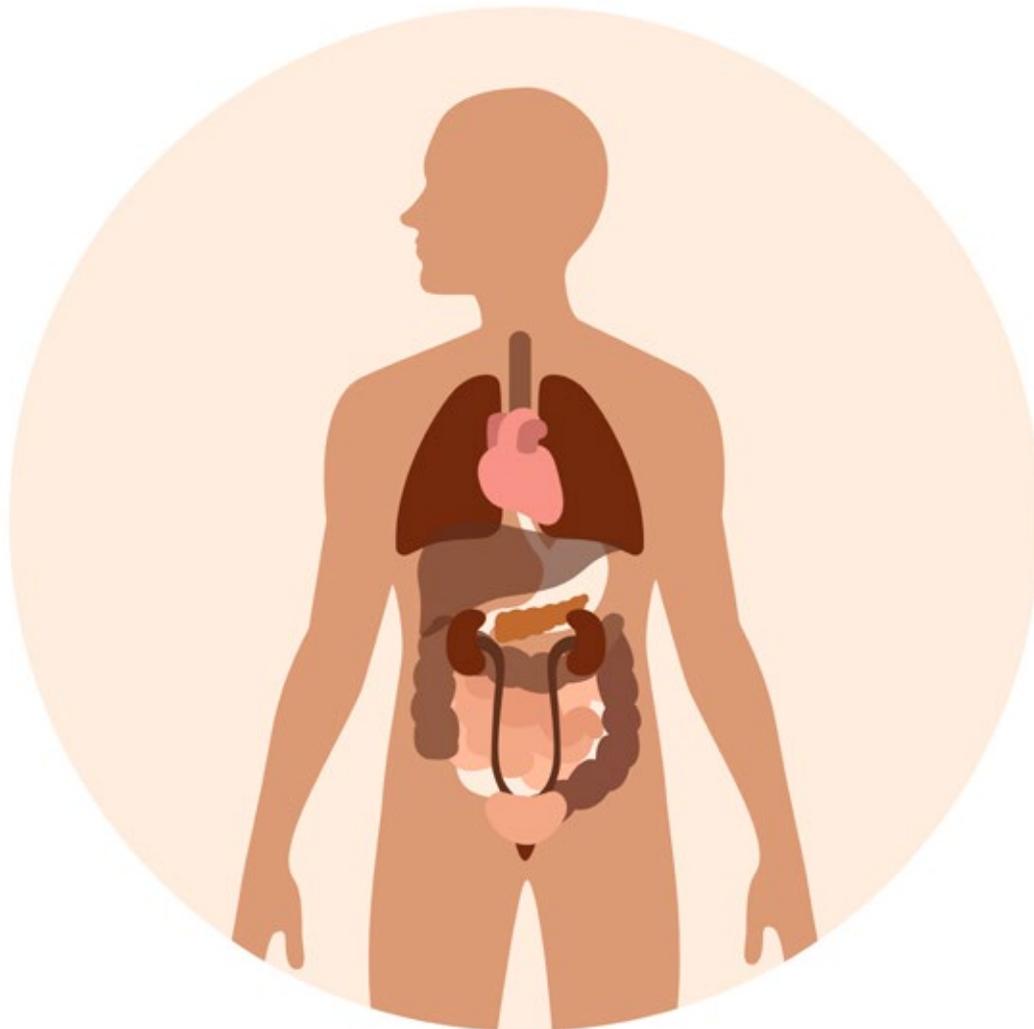
Impacto da **aloimunização eritrocitária**

- Reações transfusionais hemolíticas;
- Dificuldade na provisão de sangue compatível;
- Impossibilidade de transfusão quando necessário;
- Mortalidade.

Receptores aloimunizados ou sob risco: transfundir concentrados fenotipados e deleucotizados.

Sobrecarga de **ferro transfusional**

- **Hipófise:** retardo do crescimento e desenvolvimento;
- **Coração:** cardiomiopatia, insuficiência cardíaca;
- **Fígado:** cirrose;
- **Pâncreas:** diabetes mellitus;
- **Gônadas:** hipogonadismo, infertilidade.



Resumo

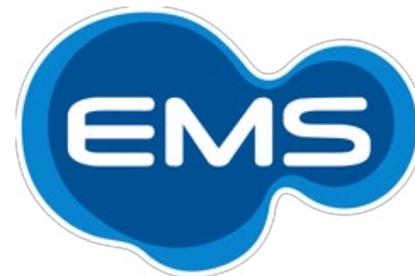
- Paciente adulto geralmente vai para **emergência** em último caso;
- **Fenótipo** engana;
- São **pacientes crônicos** acostumados com dor e complicações;
- **Alta prioridade:** Oxímetro, acesso venoso e analgesia rápida;
- **Crises álgicas** sem complicações não requerem transfusão;
- Se **transfusão:** atenção à hiperviscosidade, concentrados de hemácias filtrados e fenotipados.

Sobre a EMS

A EMS Non Retail é a unidade de negócios da EMS responsável pelas patologias e medicamentos de alta complexidade. Além de proporcionar maior acessibilidade, investimos em ações direcionadas à educação de profissionais de saúde e pacientes e projetos que façam a diferença na adesão e evolução do tratamento.

Buscamos constantemente formas de aumentar o conhecimento do paciente e da população em geral sobre suas doenças, dentre elas as Falciformes.

Atuamos em diferentes pilares, como no apoio à classe médica para desenvolvimento científico e também em discussões com associações de pacientes e órgãos públicos, sempre com um único objetivo: melhorar a qualidade de vida do nosso paciente.





COMPARTILHE ESTE EBOOK!

A ABHH é uma associação médica de direito privado para fins não econômicos, de caráter científico, social e cultural, congregando médicos e outros profissionais interessados na prática Hematológica, Hemoterápica e de Terapia Celular.

Filiada à Associação Médica Brasileira – AMB, a ABHH tem como finalidade estimular o desenvolvimento, aperfeiçoamento e difusão da Hematologia e Hemoterapia no País.

Resultada da fusão entre a Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (SBHH) com o Colégio Brasileiro de Hematologia (CBH), hoje, a instituição conta com mais de 4 mil associados, após ter sido a primeira junção de entidades associativas do País.