

Anemia falciforme: um problema de saúde pública, o papel da triagem neonatal no diagnóstico e o acompanhamento terapêutico

Sickle cell disease: a problem of public health, the role of neonatal screening in the diagnosis and therapeutic monitoring

Tábata Benossi^a, Marco Aurélio Ferreira Federige^a

^a Faculdades Metropolitanas Unidas, Avenida Santo Amaro, 1239 - Vila Nova Conceição - São Paulo - SP / CEP: 04505-001

RESUMO

A anemia falciforme é uma doença hereditária caracterizada por apresentar uma hemoglobina anormal, a hemoglobina S (HbS), que é formada por duas cadeias alfas e duas cadeias beta, cujo os genes da cadeia beta foram mutados. Essa mutação faz com que a HbS sofra polimerização em baixas concentrações de oxigênio, fazendo com que a hemácia assuma forma de foice, aumentando assim a viscosidade sanguínea. Os pacientes que forem submetidos a um diagnóstico precoce, como a triagem neonatal, e a um tratamento precoce aumentam a sobrevivência e a qualidade de vida. Neste estudo são apresentadas as características e manifestações clínicas da doença, diagnóstico feito pela triagem neonatal e tratamentos.

PALAVRAS CHAVE: anemia falciforme, hemoglobina S, hemoglobinopatia, triagem neonatal, anemia.

ABSTRACT

Sickle cell disease is a hereditary disorder characterized by an abnormal hemoglobin present, hemoglobin S (HbS), which consists of two alpha chains and two beta chains genes which have been mutated beta chain. This mutation causes HbS polymerization suffer low concentrations of oxygen, making it assume a sickle-shaped red blood cells thereby increasing blood viscosity. Patients who are undergoing an early diagnosis, such as newborn screening and early treatment increase survival and quality of life. This study presents the characteristics and clinical manifestations of the disease, diagnosed by neonatal screening and treatment.

KEYWORDS: sickle cell anemia, hemoglobin S, hemoglobin, neonatal anemia.

Introdução

Hemoglobina é uma proteína presente nos eritrócitos e tem como principal função transportar o oxigênio, levando-o dos pulmões aos tecidos de todo corpo.¹

As hemoglobinopatias são as mutações hereditárias mais comuns, afetando 7% da população mundial, com morbidade e mortalidade significativa. Englobam as doenças falciformes, talassemias, hemoglobinas variantes com alterações funcionais e hemoglobinas instáveis.^{2,3}

A hemoglobina S é uma hemoglobina anormal que resulta da mutação do gene beta da globina envolvendo a troca da adenina pela timina, ocorrendo então a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 do segmento A da cadeia polipeptídica β .⁴

A troca do ácido glutâmico pela valina acarreta a polimerização e a formação de tactóides sob condições de baixo teor de oxigênio ou baixo pH, pois o ácido glutâmico auxilia no afastamento das cadeias de hemoglobina. Assim, com a formação de tactóides, o eritrócito é deformado, assumindo a forma de foice, o que conduz o aumento da viscosidade sanguínea, estase, obstrução vascular e destruição precoce dos glóbulos vermelhos. O processo de falcização é um processo reversível, quando ocorre uma reoxigenação.^{5,6}

A hemoglobina S é uma das alterações hematológicas hereditárias de maior frequência no Brasil, pois o Brasil apresenta diferentes origens étnicas e alto grau de miscigenação, portanto a anemia falciforme tornou-se um problema de saúde pública. Os indivíduos podem ser homozigotos (HbS/HbS) ou heterozigotos (HbA/HbS) para a presença da hemoglobina S.^{7,8}

Metodologia

Revisão bibliográfica utilizando como ferramenta o material já publicado sobre o assunto, encontrado em: livros, artigos científicos, periódicos e pela Internet

utilizando palavras chaves: anemia falciforme, hemoglobinopatia, hemoglobina S e triagem neonatal.

Anemia Falciforme

A anemia falciforme é uma doença hereditária causada por quantidades elevadas de hemácias com poiquilocitose, que assumem formas semelhantes a de foices (drepanócitos), o que dificultam a passagem do sangue pelos vasos de pequeno calibre e a oxigenação dos tecidos.⁹

O indivíduo portador do traço falcêmico é heterozigoto, ou seja, recebeu um gene HbA de um dos pais e de outro gene HbS. Esse indivíduo, não apresenta alterações eritrocitárias e na maioria das vezes é assintomático, podendo apresentar alguns sintomas como discreta anemia em casos onde há uma diminuição da pressão parcial de oxigênio.¹⁰

Os portadores da anemia falciforme – os homozigotos (HbS/HbS) – são assintomáticos nos primeiros meses de vida, pois possuem uma alta concentração de hemoglobina fetal (HbF). Depois desse período, as cadeias gama que constituem a HbF, são substituídas pela cadeia beta, instabilizando assim as cadeias globínicas. Com isso, há um predomínio da HbS e surgem as manifestações clínicas.¹¹

Os indivíduos homozigotos para hemoglobina S, em situações de baixa oxigenação e/ou acidose apresentam células com poiquilocitose, facilitando seu rompimento e destruição desencadeando episódios de hemólise.¹²

A maior incidência da anemia falciforme ocorre no continente africano, portanto essa doença tem predomínio na raça negra.¹³

Sinais clínicos

O quadro clínico dos portadores da anemia falciforme é bastante variável, podendo apresentar: anemia de leve a grave, crises dolorosas agudas; hemólise; síndrome torácica aguda; fadiga; palidez; priapismo; formação de trombos, causada pelo aumento da viscosidade sanguínea; hemólise; icterícia; insuficiência renal; complicações cardiovasculares; maior susceptibilidade à infecções; esplenomegalia.^{11,14,15}

Os portadores do traço falcêmico geralmente são assintomáticos, mas podem apresentar alguns sintomas em baixa quantidade de oxigênio, quando sua hemácia falciza, esse processo é reversível, quando existe uma reoxigenação.¹⁶

Diagnóstico

A anemia falciforme tem alta taxa de mortalidade e morbidade, portanto, quando o diagnóstico é feito precocemente, há uma diminuição significativa dessas taxas.⁴

O diagnóstico das hemoglobinopatias envolve vários aspectos a ser considerados, como: dados clínicos; herança genética; idade do paciente; cuidados com a metodologia aplicada e as pessoas que serão avaliadas. Para que as manifestações clínicas não tenham consequências mais sérias é de grande importância que se utilize testes laboratoriais precisos.^{17,18}

O diagnóstico laboratorial da anemia falciforme é feito através de procedimentos eletroforéticos, análise do hemograma e morfologia eritrocitária. Para que os resultados diferenciem a HbS de hemoglobinas similares, como por Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC).²

Os recém-nascidos com anemia falciforme são geralmente assintomáticos, devido a alta concentração de hemoglobina fetal, por esse motivo testes de falcização e solubilidade não se aplicam nessa fase da vida, por levarem a

resultados falsos-negativos devido ao baixo nível de hemoglobina S. Sendo assim, são diagnosticados através da triagem neonatal.¹⁸

Triagem neonatal

A anemia falciforme tem alta prevalência no Brasil, por conta disso, é realizada a triagem neonatal, que é obrigatória em todo país; através dela é permitido fazer a detecção de diversas doenças congênitas ou infecciosas, assintomáticas no período neonatal, a tempo de instituir o tratamento precoce específico e a diminuição ou eliminação das sequelas associadas a cada doença. A triagem neonatal prevê o diagnóstico de quatro doenças: hemoglobinopatias, fibrose cística, hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria.¹⁸

O momento para a coleta do exame, preferencialmente, não deve ser inferior a 48 horas de amamentação e nunca superior a 30 dias, sendo o ideal entre o terceiro e o sétimo dia de vida do recém-nascido. A mãe deve comparecer a um posto de coleta, onde preencherá uma ficha de identificação. Após a identificação, é feita a coleta em papel filtro por punção do calcanhar das crianças em hospitais, maternidades e postos de saúde, por profissionais capacitados, seguindo as normas de coleta. Os exames colhidos devem ser levados a um laboratório, onde deverão ser processados com a maior rapidez possível. No caso de resultados positivos para alguma doença, devem-se fazer exames confirmatórios, pois a triagem neonatal não implica em um diagnóstico definitivo. Para as crianças prematuras a triagem deverá ser feita preferencialmente no final da primeira semana de vida, sendo repetido o teste quando elas completarem um mês de vida.¹⁹

Os métodos de triagem apresentam alto grau de sensibilidade e especificidade, também reduzem a taxa de mortalidade nos primeiros cinco anos de vida, além de desencadear uma cascata de testes nos demais membros da família, possibilitando a detecção da doença e o aconselhamento de outros membros da família, caso o recém-nascido tenha uma alteração globínica.¹⁰

A triagem neonatal feita em recém-nascidos só encontra traços da hemoglobina variante, o perfil hemoglobínico característico só é obtido a partir do sexto mês de vida. Portanto, devem-se repetir os exames até o final do primeiro ano.¹⁸

Todos os pacientes que foram submetidos à triagem neonatal ou não, além dos sinais clínicos, são diagnosticados através da eletroforese em pH alcalino em acetato de celulose que deve ser confirmada pela eletroforese em pH ácido em ágar citrato ou gel de agarose ou ainda pelos testes de HPLC ou focalização isoelétrica, que são técnicas que podem ser utilizadas de forma isolada, pois constituem métodos de elevada precisão. Todos os resultados que forem positivos devem ser repetidos em mesma amostra para confirmação.¹⁸

No Brasil, hoje, segundo o portal do Ministério da Saúde com dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) mostram que nascem no Brasil cerca de 3.500 crianças/ano com a doença ou 1/1.000 nascidos vivos e 200.000 ou 1/35 com Traço falciforme e que a incidência da doença falciforme (homozigoto) no estado da Bahia é de 1:650 e os portadores do traço falciforme (heterozigoto) é de 1:17, no estado do Rio de Janeiro é de 1: 1200 e 1:21 respectivamente e em Minas Gerais 1:23 e 1:1400, sendo estes os estados mais prevalentes.²⁰

Tratamento

A anemia falciforme é uma doença que ainda não possui cura, portanto, não há um tratamento específico. Os portadores da doença precisam de um acompanhamento médico constante.¹⁸

Medidas preventivas podem melhorar as consequências da anemia crônica, crises de falcização e a susceptibilidade à infecções. Essas medidas incluem boa alimentação; hidratação; profilaxia contra infecções; administração de medicamentos, incluindo os antibióticos; imunização e evitar condições climáticas adversas.¹¹

A hidroxiuréia é um agente antifalcização que promove a elevação dos níveis de hemoglobina fetal (HbF), diminuindo a gravidade do quadro clínico, pois inibe a polimerização da HbS em portadores de doenças falciformes. Seu uso parece ser seguro nos pacientes analisados e tem uma boa eficácia na qualidade de vida.^{8,10}

A sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea chegou à conclusão que o transplante de medula é o tratamento mais eficaz para a anemia falciforme, pois os glóbulos vermelhos que foram deformados são substituídos, e os pacientes não precisam ser submetidos a transfusões frequentes, assim não recebem sobrecarga de ferro no sangue, porém esse tratamento não é indicado no Brasil.⁸

Resultados

Por se tratar de uma revisão da literatura não há resultados a apresentar e nossos comentários estão nas considerações finais.

Considerações finais

A anemia falciforme é uma doença com alto grau de mortalidade, portanto, quanto mais precoce for o diagnóstico, maior será a sobrevida do paciente. A triagem neonatal se baseia na realização de testes laboratoriais feitos nos primeiros dias de vida do recém-nascido, quando feitos no momento certo permitem que o tratamento se inicie dentro de um tempo hábil para que evite sequelas no desenvolvimento da criança, porém mesmo sendo um método obrigatório, muitas pessoas ainda não têm acesso ou não são informadas sobre a triagem neonatal, tornando um aumento significativo nas doenças genéticas.

O transplante de medula óssea seria o tratamento curativo existente, mas não está disponível no Brasil, devido a normas e legislações que vetam tal

procedimento, a correção genética da alteração está em estudo ainda preliminares.

Referências Bibliográficas

1. LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
2. NAOUM, P.C; BONINI-DOMINGOS, C.R. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2007.
3. WATANABE, A.M, et al. Prevalência da hemoglobina S no estado do Paraná, Brasil, obtida para triagem neonatal. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2008.
4. MELO-REIS, P.R. *et al.* A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2006.
5. AZEVEDO, M. R. A. **Hematologia Básica: fisiopatologia e estudo laboratorial**. 4. ed. São Paulo, 2008.
6. MAGALHÃES, P. K. R. *et al.* Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2009.
7. MURAO, M; FERRAZ, M.H.C. Traço falciforme – heterozigose para hemoglobina S. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2007.
8. SIMÕES, B.P. *et al.* Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoiéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, 2010.
9. TOMÉ-ALVES, R. *et al.* Hemoglobinas AS/Alfa talassemia – importância diagnóstica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2000.

10. SOMMER, C. K. *et al.* Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública no Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2006.
11. MENDONÇA, A. C. *et al.* Muito além do teste do pezinho. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v.31, n.2, 2009.
12. PINHEIRO, L.S. *et al.* Prevalência da hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 2006
13. BANDEIRA, F. M. G. C. *et al.* Características de recém-nascidos portadores da hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, 1999.
14. DINIZ, D. *et al.* Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos no Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2009.
15. DUCATTI, R. P. *et al.* Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, 2001.
16. DI NUZZO, D. V. P; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, 2004.
17. ORLANDO, G.M. *et al.* Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2000.
18. FERRAZ, M. H. C; MURAO, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Belo Horizonte, 2007.
19. LEÃO, L. L; AGUIR, M. J. B. Triagem Neonatal: o que os pediatras deveriam saber. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.84, n.4, 2008.

20. CANÇADO, R.D; JESUS, J.A. A doença falciforme no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, 2007.