

## O QUE É A DOENÇA FALCIFORME?

Departamento Científico de Oncohematologia da SBP

A doença Falciforme é um termo utilizado para definir um grupo de alterações genéticas caracterizadas pelo predomínio da hemoglobina S (Hb S). Essas alterações incluem a anemia Falciforme (Hb SS), as duplas heterozigoses, ou seja, as associações de Hb S com outras variantes de hemoglobinas, tais como, Hb D, Hb C, e as interações com talassemias (Hb S/ $\beta^0$  talassemia, Hb S/ $\beta^+$  talassemia, Hb S/ $\alpha$  talassemia).

A Hb S é resultante da troca de ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia beta da hemoglobina. A polimerização dessa hemoglobina é o determinante primário da gravidade da doença, entretanto, há outros fatores que contribuem na fisiopatologia da doença, tais como, mudanças na estrutura e função da membrana da célula vermelha, desordens no controle do volume celular e aumento na aderência ao endotélio vascular. A doença falciforme, além da anemia crônica, caracteriza-se por numerosas complicações que podem afetar quase todos os órgãos e sistemas, com expressiva morbidade, redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida.

No Brasil, a doença é heterogênia na população sendo mais prevalente em regiões com maior presença de afro-descendentes. No sudeste do Brasil, a prevalência média de heterozigotos (portadores) é de 2%. No entanto, observa-se que esse valor sobe para cerca de 6-10% entre os afro-descendentes. Baseado nesta prevalência, estima-se a existência de mais de 7 milhões de portadores do gene da Hb S no Brasil e mais de 3.500 indivíduos com a forma homozigótica da doença (Hb SS). Assim, as doenças falciformes caracterizam-se como um problema de saúde pública no Brasil, considerando-se a estimativa de novos casos anuais da doença no país.

A **heterozigose para hemoglobina S (traço falciforme)** define uma situação relativamente comum, mas **cl clinicamente benigna**. A imensa maioria não apresenta consequências clínicas adversas, exceto alguns relatos de alterações em grandes altitudes (acima de 3200 metros e em vôos com cabine despressurizada). Do ponto de vista hematológico, as contagens globais e a morfologia do eritrócito são normais, bem como a sobrevivência das hemácias. Portanto, os indivíduos não apresentam anemia ou hemólise e seu seguimento clínico deve ser realizado de maneira idêntica à da população com Hb AA (normal), uma vez que freqüentemente estarão expostos aos mesmos problemas médicos.

## COMO INTERPRETAR O TESTE TRIAGEM NEONATAL?

O diagnóstico precoce da doença pelo programa de triagem neonatal, aliado aos cuidados multiprofissionais permitiu reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade decorrentes da doença, além de promover a qualidade de vida desses indivíduos e propiciar o aconselhamento genético para aqueles portadores de traço para hemoglobinas variantes. A taxa de mortalidade infantil nas crianças sem tratamento é de 25%, enquanto que entre as com atenção integral essa taxa diminuiu drasticamente para cerca de 2,4%.

No Brasil, o diagnóstico pelos testes de triagem neonatal passou a ser obrigatório em todos os estados desde junho de 2001, no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Atualmente, a maioria dos programas de triagem neonatal utiliza os métodos de focalização isoelétrica ou cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC). Todo resultado positivo deve ser repetido em mesma amostra para confirmação. Aqueles casos que apresentarem padrão inconclusivo ou duvidoso pela técnica de escolha deverão ser reavaliados por outro método, visando aumentar a sensibilidade e especificidade. Os resultados falsos positivos, ou falsos negativos, obtidos em análises de sangue de neonatos se devem geralmente a problemas de coleta, baixa resolução do processo eletroforético e erro técnico na interpretação.

Os padrões de hemoglobina detectados são descritos na ordem da maior concentração da hemoglobina expressa, por convenção universalmente estabelecida, conforme abaixo descrito:

<b>Padrão Eletroforético</b>	<b>Hemoglobina Presente</b>	<b>Diagnóstico</b>
<b>Padrão FA</b>	HbF + HbA	Sem doença falciforme.  Esse fenótipo é expresso pela predominância da Hb F ao nascimento. Esses pacientes não são necessariamente normais do ponto de vista hematológico. Não tem doença falciforme, mas podem ter talassemia menor ou outros distúrbios da série eritrocitária.
<b>Padrão FAS</b>	HbF + HbA + HbS	Traço falciforme
<b>Padrão FSC</b>	HbF + HbS + HbC	Doença SC
<b>Padrão FSD</b>	HbF + HbS + HbD	Doença SD
<b>Padrão FS</b>	HbF + HbS	Doença SS (anemia falciforme); S/ $\beta^0$ talassemia ou Hb S associada a persistência hereditária da Hb fetal (PHHF).
<b>Padrão FSA</b>	HbF + HbS + HbA	S/ $\beta^+$ talassemia. Em alguns pacientes a percentagem da Hb A é muito pequena e pode resultar em um fenótipo FS.  O diagnóstico definitivo pode necessitar avaliação de exames laboratoriais dos pais ou estudo molecular da criança ou repetição do exame laboratorial da criança após 9 meses de idade.

Além da hemoglobina S, outras variantes hemoglobínicas podem ser detectadas pelos testes de triagem, sendo as mais comuns as hemoglobinas C, D, E, J e G. A hemoglobina de Bart's da alfa talassemia também pode ser detectada na triagem neonatal.

Caso a criança tenha recebido transfusão sangüínea (inclusive intra-uterina) é necessária nova coleta de sangue três meses após a última transfusão, ou no sexto mês de vida, quando o perfil hemoglobínico geralmente já está estabelecido.

Em recém-nascidos com hemoglobinopatias, principalmente aquelas que envolvem a cadeia beta da globina, os testes de triagem só encontrarão traços da hemoglobina variante, sendo o perfil hemoglobínico característico obtido somente após o sexto mês de vida. Portanto, é importante lembrar que os neonatos diagnosticados como possíveis portadores de doenças falciformes deverão ser reavaliados laboratorialmente após o sexto mês de vida, e o estudo familiar dos possíveis casos deverão ser realizados. Em alguns casos pode ser necessária a utilização de técnicas de biologia molecular para esclarecimento diagnóstico.

### **Referências bibliográficas**

1. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. - Brasília : ANVISA, 2001. 142p.
2. Ministério da Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília (DF); 2003.
3. Wang WC, Greer JP, Foerster J, Lukens JN. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN. Wintrobe's clinical hematology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 2000-80.
4. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rego M, Reis MG, et al. Hemoglobinopatias em recém-nascidos de Salvador, Bahia, Nordeste do Brasil. Caderno de Saúde Pública 2005; 21:292-8.
5. Campanaro MC, Lyra IM, Viana MB, Araújo PIC, Figueira CMG, Anjos AC, Braga JAP. Doença falciforme. In: Braga JAP, Tone LG, Loggetto SR. Hematologia para o pediatra. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 73-89.
6. Araújo PIC, Bandeira FMGC. Doença falciforme. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. Tratado de Pediatria. Barueri, SP: Manole, 2007. p.1675-1679.
7. Ferraz MHC, Murao M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(3): 218-222.
8. Heeney M, Dover GJ. Sickle cell disease. In: Nathan DG, Orkin SH, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7<sup>a</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, Elsevier; 2009. p. 949-1014.