Organizadoras
Ana Marice Ladeia
Cristina Salles
Cristiane Dias

Anemia falciforme

e comorbidades associadas na infância e na adolescência



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
Appris editora

Anemia Falciforme

e comorbidades associadas na infância e na adolescência

Editora Appris Ltda.
1.ª Edição - Copyright© 2020 dos autores
Direitos de Edição Reservados à Editora Appris Ltda.
Nenhuma parte desta obra poderá ser utilizada indevidamente, sem estar de acordo com a Lei nº 9.610/98. Se incorreções forem encontradas, serão de exclusiva responsabilidade de seus organizadores. Foi realizado o Depósito Legal na Fundação Biblioteca Nacional, de acordo com as Leis nos 10.994, de 14/12/2004, e 12.192, de 14/01/2010.

Catalogação na Fonte
Elaborado por: Josefina A. S. Guedes
Bibliotecária CRB 9/870

A578a 2020 Anemia falciforme e comorbidades associadas na infância e na adolescência / Ana Marice Ladeia, Cristina Salles, Cristiane Dias (organizadoras). - 1. ed. – Curitiba: Appris, 2020.
201 p. ; 23 cm – (Multidisciplinaridade em saúde e humanidades)
Inclui bibliografias
ISBN 978-85-473-4145-9
1. Anemia falciforme. I. Ladeia, Ana Marice. II. Salles, Cristina. III. Dias, Cristiane. IV. Título. V. Série.

CDD – 616.1527
Livro de acordo com a normalização técnica da ABNT.

Editora e Livraria Appris Ltda.
Av. Manoel Ribas, 2265 – Mercês
Curitiba/PR – CEP: 80810-002
Tel: (41) 3156-4731 | (41) 3030-4570
http://www.editoraappris.com.br/



Ana Marice Ladeia
Cristina Salles
Cristiane Dias
(organizadoras)

Anemia Falciforme

e comorbidades associadas na infância e na adolescência

Apoio: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

Appris editora

FICHA TÉCNICA

EDITORIAL	Augusto V. de A. Coelho Marli Caetano Sara C. de Andrade Coelho
COMITÊ EDITORIAL	Andréa Barbosa Gouveia - UFPR Edmeire C. Pereira - UFPR Iraneide da Silva - UFC Jacques de Lima Ferreira - UP Marilda Aparecida Behrens - PUCPR
EDITORAÇÃO	Lucas Andrade
ASSESSORIA EDITORIAL	Renata Miccelli
DIAGRAMAÇÃO	Andrezza Libel
CAPA	Fernando Nishijima Imagem da capa: Alménio Machado Júnior
REVISÃO	Cristiana Leal Januário
GERÊNCIA DE FINANÇAS	Selma Maria Fernandes do Valle
COMUNICAÇÃO	Carlos Eduardo Pereira Débora Nazário Karla Pipolo Olegário
LIVRARIAS E EVENTOS	Estevão Misael
CONVERSÃO PARA E-PUB	Carlos Eduardo H. Pereira

COMITÊ CIENTÍFICO DA COLEÇÃO MULTIDISCIPLINARIDADES EM SAÚDE E HUMANIDADES

DIREÇÃO CIENTIFICA	**Dra. Doutora Márcia Gonçalves - UNITAU**
CONSULTORES	Lilian Dias Bernardo – IFRJ
	Taiuani Marquine Raymundo - UFPR
	Janaína Doria Líbano Soares - IFRJ
	Rubens Reimao – USP

Edson Marques – Unioeste

Maria Cristina Marcucci Ribeiro – UNIAN-SP

Maria Helena Zamora – PUC-Rio

Aidecivaldo Fernandes de Jesus – FEPI

Zaida Aurora Geraldes – FAMERP

Este livro é dedicado às crianças e adolescentes com anemia falciforme!

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradecemos as queridas famílias, crianças e adolescentes com anemia falciforme que participaram das investigações científicas que permitiram a composição desta obra.

Agradecemos a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), pelo apoio e incentivo no cenário científico, contribuindo para o desenvolvimento e a publicação dos estudos oriundos dos cursos de pós-graduação Stricto Sensu.

Por fim, também agradecemos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) que proporcionaram a realização destas pesquisas.

PREFÁCIO

Sinto-me extremamente honrada pela minha indicação para escrever o prefácio da obra *Anemia Falciforme e comorbidades associadas na infância e na adolescência*, em especial quando avalio a importância do tema que uniu as doutoras Ana Marice Ladeia, Cristina Salles e Cristiane Dias, como organizadoras, e os inúmeros doutores que contribuíram para que os seus conhecimentos sobre a doença falciforme fossem disponibilizados, de maneira a nortear a sua compreensão e o seu entendimento.

A doença falciforme, como descrita em vários compêndios médicos, é uma das doenças mais prevalentes no mundo, sendo que o seu aspecto clínico sistêmico traz a necessidade de se difundir os vários conhecimentos científicos e práticas clínicas já existentes, tornando mais efetivas e claras as abordagens necessárias ao acompanhamento das pessoas que a possui.

A realização desta obra, certamente contribuirá para que os profissionais que estejam diretamente envolvidos no acompanhamento desses indivíduos tenham a sua disposição um instrumento que possa fornecer respostas rápidas e muitas vezes emergenciais sobre o atendimento clínico e sobre os principais sinais e sintomas da doença. Aliado a isso, um aspecto inquestionável é o fato de a doença falciforme ter distribuição heterogênea no território brasileiro, sendo a Bahia o estado que possui a prevalência e incidência mais elevadas da doença, com dados comprovados pela triagem neonatal. Dessa forma, vale a pena reverenciar a história da doença falciforme na Bahia, sendo de suma importância o papel do Dr. Jessé Santiago Accioly Lins, que descreveu, em 1946, o mecanismo genético associado à anemia falciforme, concluindo que se tratava de uma herança autossômica recessiva, com artigo publicado nos Arquivos da Universidade da Bahia, um ano antes da publicação de James Neel, que foi por muito tempo o único responsável mundial por essa descoberta. Além disso, a Dra. Eliane Azevedo, professora emérita e ex-reitora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, que também teve importância na divulgação da descoberta de Accioly, bem como na condução de inúmeros estudos sobre a doença falciforme no estado da Bahia.

A doença falciforme, apesar de ser uma das doenças mais estudadas no mundo, possui uma fisiopatologia complexa, com o envolvimento de diversos

mecanismos, com a participação de diferentes vias de sinalização, inúmeros biomarcadores de prognóstico, incluindo genes e moléculas que constituem, na atualidade, investigações importantes para a compreensão das diversas comorbidades associadas à doença. Dessa forma, esses conhecimentos têm suscitado estratégias terapêuticas inovadoras que têm contribuído para a ampliação do conhecimento sobre a doença, visando, principalmente, a melhoria da qualidade de vida dessas pessoas que enfrentam uma doença que se caracteriza em um desafio social e de saúde pública. Parabenizo, mais uma vez, as organizadoras e todos os autores, pelo trabalho admirável que, certamente, será extremamente útil a todos os profissionais que acompanham as pessoas com doença falciforme.

Marilda de Souza Gonçalves

Professora titular – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia
Pesquisadora titular – Instituto Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz.

SUMÁRIO

1
FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME 15
Isa Menezes Lyra
Marinho Marques da Silva Neto

2
SISTEMATIZAÇÃO DO ATENDIMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME 25
Carolina Freire
Isa Menezes Lyra
Ivana Paula Leite

3
BIOMARCADORES NA ANEMIA FALCIFORME 41
Rozana Santos Teixeira
Ana Marice Ladeia

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA ANEMIA FALCIFORME: UMA AGRESSÃO VASCULAR PELA ATIVAÇÃO DO ENDOTÉLIO 53
Rozana Santos Teixeira
Ana Marice Ladeia

5
COMPLICAÇÕES OSTEOARTICULARES NA ANEMIA FALCIFORME 67
Cloud Kennedy Couto de Sá
Diógenes Pires Serra Filho
Márcio Passos Leandro
Marcos Almeida Matos

6
COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES EM ANEMIA FALCIFORME 83
Vanessa Vieira Alves
Ana Marice Ladeia

7
ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS MAIS FREQUENTES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME 93
Mateus Santana do Rosário
Marinho Marques da Silva Neto

8
PRESCRIÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO PARA CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS E EXPERIÊNCIA PRÁTICA 109
Jefferson Petto
Marvyn de Santana do Sacramento
Cristiane Maria Carvalho Costa Dias

9
DOR NA ANEMIA FALCIFORME 125
Andreia Batista
Rosicleide Machado
Katia Nunes Sá

10
DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO E ANEMIA FALCIFORME 139
Cristina Salles
Regina Terse Ramos

11
ALTERAÇÕES BUCAIS EM INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME E PARTICULARIDADES NO SEU ATENDIMENTO 153
Ana Marice Teixeira Ladeia
Carla Figueiredo Brandão
Viviane Maia Barreto de Oliveira

12
AVALIAÇÃO AUDITIVA EM CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME 173
Mara Renata Rissatto-Lago
Cristina Salles
Ana Marice Ladeia

13
RETINOPATIA FALCIFORME EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES 185
Ricardo Luz Leitão Guerra
Eduardo Ferrari Marback
Cristina Salles

SOBRE AUTORES 195

FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

Isa Menezes Lyra
Marinho Marques da Silva Neto

Ao final do capítulo, espera-se que o leitor seja capaz de entender como os mecanismos fisiopatológicos contribuem para o surgimento das manifestações clínicas da anemia falciforme, bem como conhecer os principais aspectos epidemiológicos e clínicos da doença.

1.1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma anemia hemolítica hereditária que se caracteriza pela presença de um defeito estrutural na molécula de hemoglobina. A doença é causada por uma mutação pontual no gene da beta globina (GAG ® GTG), dando origem a uma hemoglobina anormal, conhecida como hemoglobina S (HbS), ao invés de formar a hemoglobina A (HbA), que é considerada normal [1].

A mutação promove a substituição do ácido glutâmico pela valina na sexta posição do gene da cadeia beta, que leva a alterações físico-químicas na molécula de hemoglobina. Os indivíduos com anemia falciforme são homozigotos para a mutação, possuindo o perfil eletroforético compatível com hemoglobina SS (HbSS) [1,2].

Em decorrência da mutação, há uma alteração na solubilidade da molécula de hemoglobina que, em condições de desoxigenação, polimeriza-se, e a hemácia perde seu formato bicôncavo, assumindo o formato de foice. As hemácias falcizadas ocluem mais facilmente os pequenos capilares, fenômeno conhecido como vaso-oclusão, e também possuem vida média menor que as hemácias normais, sendo prematuramente removidas da circulação. Esses dois eventos (vaso-oclusão e hemólise) são responsáveis pela maioria das manifestações clínicas e laboratoriais que a doença apresenta [2].

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A doença falciforme é a desordem monogênica mais comum, englobando, em seu espectro de patologias, a anemia falciforme, que é a principal representante do grupo. A prevalência da doença é alta na África Subsaariana, na Bacia Mediterrânea, no Oriente Médio e na Índia, variando de 20-40% [3-6].

Estudos de biologia molecular no lócus da HbS no gene da beta globina sugerem que a mutação causadora da doença surgiu em, pelo menos, três ocasiões diferentes no continente africano, referidos como haplótipos do gene da beta globina e foram nomeados conforme as áreas em que primeiro foram descritos: Benin, Senegal, Camarões, República Centro Africana ou Bantu e Árabe-Indiano [3,7].A identificação de vários haplótipos leva à especulação que os mesmos podem explicar, em parte, as diferenças no fenótipo da doença [3].

A área africana descrita anteriormente como de alta prevalência para anemia falciforme, coincide, em sua maior parte, com a de alta incidência da malária no referido continente. Pesquisas demonstram que a presença da HbS em heterozigose (traço falciforme – HbAS) confere notável proteção contra a malária severa por *Plasmodium falciparum*, embora o(s) mecanismo(s) de proteção ainda seja(m) desconhecido(s) [3,4]. Algumas hipóteses, baseadas em observações epidemiológicas e estudos experimentais, sugerem que os principais efeitos protetivos envolvem reforço da imunidade, aumento da depuração dos eritrócitos infectados e redução do crescimento parasitário sem que haja redução da sua infectividade [4].

Além do caráter endêmico da malária na África, outro fator determinante para a distribuição geográfica do gene da HbS é a dinâmica de movimentação populacional. As migrações populacionais, incluindo o tráfico de escravos, levaram a uma ampla distribuição do gene ao redor do mundo, principalmente para a América do Norte, Europa Ocidental, Brasil e Caribe [5,8].

A incidência de crianças nascidas com anemia falciforme na África Subsaariana foi estimada em cerca de 230.000 no ano de 2010, que corresponde a 75% dos nascimentos com a patologia no mundo, e mais de 3.500.000 nasceram com o traço da HbS. A vasta maioria desses nascimentos ocorreu em três países: Nigéria, República Democrática do Congo e Índia [3,6].

Nos últimos 20 anos, nos Estados Unidos, foram identificados cerca de 40.000 novos casos da doença, diagnosticados em cerca de 76.000.000 de recém-nascidos, com mais de 1.100.000 crianças com o genótipo AS [6].

Baseado em recentes relatos, estima-se que mais de 6.000 crianças nasçam anualmente com doença falciforme na América Latina; aproximadamente metade desses nascimentos ocorre no Brasil, e os demais ocorrem principalmente em países como México, Panamá, Honduras, Venezuela e Colômbia. A população total, na América Latina, vivendo com doença falciforme é estimada em cerca de 100.000-150.000 pessoas [8].

No Brasil, dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal mostram prevalência do traço falciforme em cerca de 4% da população geral (variando de 2-8%) e de 6-10% entre afrodescendentes. Estima-se que existam cerca de 25.000-30.000 casos de anemia falciforme e cerca de 3.500 novos casos por ano no país [9]. A frequência de distribuição do gene da HbS oscila entre as regiões do Brasil, com proporções que variam de 1:650 nascidos vivos/ano com doença falciforme na Bahia, 1:1.200 no Rio de Janeiro, 1:1.400 em Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais e Goiás e proporções mais baixas no sul do país: 1:10.000-11.000 nascidos vivos/ano no Rio Grande do Sul e 1:13.500 em Santa Catarina e no Paraná [9,10].

A proporção de nascidos vivos/ano com o traço falciforme é 1:17 na Bahia, 1:21 no Rio de Janeiro e 1:23 em Pernambuco, Maranhão e Minas Gerais. Estados como Rio Grande do Sul, Paraná, Santa Catarina (proporção de 1:65, cada) e Mato Grosso do Sul (proporção de 1:70) apresentam taxas menores [9,10]. Recente estudo sobre a presença de hemoglobinas variantes em comunidades quilombolas no Estado do Piauí mostra que o traço falciforme esteve presente em 5,4% de 1.239 amostras analisadas e a anemia falciforme, em 0,5% das amostras [11].

No Estado da Bahia, estudo realizado para observar a frequência de recém-nascidos com hemoglobinopatias avaliou material de 581 neonatos provenientes de uma maternidade de referência em Salvador, observando-se que 101 (17,4%) possuíam hemoglobinas variantes, sendo que o traço falciforme esteve presente em 9,8% e a anemia falciforme em 0,2% dos recém-nascidos [12].

Estudos moleculares realizados na Bahia mostram que os haplótipos da beta globina presentes em pacientes com anemia falciforme no Estado, apresentam o seguinte perfil: República Centro Africana (CAR): 48,1%; Benin (BEN): 45,6% e Senegal (SEN): 0,63%. Os genótipos mais comuns encontrados foram: CAR/BEN (46,3%), CAR/CAR (21,3%), BEN/BEN (21,3%) e BEN/SEN

(1,25%) [13]. O genótipo CAR/BEN também foi encontrado como predominante na análise de um grupo de pacientes da cidade de São Paulo [14]. Alguns estudos demonstram que pacientes portadores dos haplótipos BEN e CAR apresentam doença com fenótipo clínico mais agressivo [3].

Projeções demográficas estimam que o número anual de crianças nascidas com anemia falciforme no mundo ultrapassará 400.000 em 2050 [5]. A previsão é que o número de casos aumente nos países pobres e ricos, por diferentes motivos. Nos países de baixa renda, a mortalidade pela doença foi reduzida nas últimas duas décadas, aumentando o número de crianças e adolescentes que agora sobrevivem até a idade adulta, requerendo diagnóstico e tratamento [3,6], porém na África, a mortalidade de crianças menores de 5 anos de idade pode chegar a 90%, principalmente pela falta de triagem neonatal adequada, ausência de programas de vacinação, malária, desnutrição e extrema pobreza [3].

Nos países de alta renda, esse acréscimo reflete o aumento da expectativa de vida dessa população, resultante de algumas intervenções como implantação da triagem neonatal, profilaxia com penicilina, vacinação antipneumocócica, prevenção primária do acidente vascular encefálico e tratamento com hidroxiureia [3,6]. Em países como Estados Unidos e Reino Unido, a expectativa de vida desses pacientes pode ultrapassar os 60 anos de idade, porém ainda é menor que a da população geral [3,5].

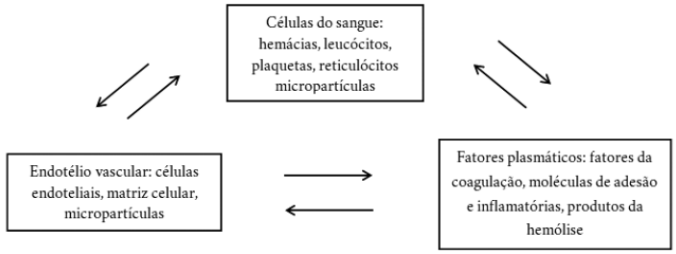
1.3 FISIOPATOLOGIA

A anemia falciforme é uma doença de caráter inflamatório crônico caracterizada por anemia hemolítica e vaso-oclusão. A hemoglobina S, quando desoxigenada, sofre alterações rápidas e reversíveis assumindo o eritrócito a forma de foice, como consequência do fenômeno de polimerização. A reoxigenação dos eritrócitos interrompe a polimerização, restaurando a forma normal da hemácia. Esses processos de falcização e reversão continuam a ocorrer até que a hemácia se torna irreversivelmente falcizada (células densas) e sofre hemólise intra ou extravascular com remoção pelo sistema reticuloendotelial [6].

O processo de polimerização leva a modificações celulares, como: efluxo de potássio, o aumento do cálcio intracelular e da membrana e exposição de moléculas da membrana celular, entre elas a fosfatidilserina [15,16]. As

alterações moleculares, no interior da célula, refletem-se na membrana celular, que é a principal responsável por uma série de modificações endoteliais, inflamatórias, consumo do óxido nítrico, ativação dos fatores da coagulação e adesão leucocitária, importantes no processo de hemólise e oclusão vascular [17,18]. A obstrução da microcirculação leva a uma isquemia tecidual, e, quando há posterior restauração do fluxo sanguíneo, ocorre um dano tecidual mediado pela reperfusão. A alternância entre isquemia e reperfusão tem como consequência a geração de um estresse oxidativo, com aumento da expressão de moléculas de adesão no endotélio e da síntese de citocinas inflamatórias, o que contribui ainda mais para os fenômenos vaso-oclusivos [6]. O modelo atual da fisiopatogenia da AF envolve a interação de mecanismos complexos em diversas etapas e são responsáveis por complicações agudas e crônicas (Figura 1).

Figura 1 – Modelo atual de vaso-oclusão e lesão tecidual na anemia falciforme



Fonte: adaptado de ABBOUD *et al*., 2017

Fatores plasmáticos e células sanguíneas interagem de forma anormal com o endotélio devido a polimerização da hemoglobina S. Esses processos em conjunto levam a hipóxia tissular, inflamação crônica e vasculopatia.

Os quadros agudos podem levar o paciente a disfunções severas e/ou mortalidade precoce e ocorrem em diversas faixas etárias [6]. Episódios repetidos de eventos álgicos são as complicações mais frequentes da anemia falciforme e o primeiro sintoma da doença em mais de 25% dos pacientes. Frequentemente, são acompanhados por outras manifestações clínicas como febre, sudorese, fraqueza, taquipneia, hipertensão, náuseas e vômitos. Podem ser desencadeados por desidratação, estresse, infecções, consumo de álcool, hipoxemia, mudanças climáticas e ter origem indeterminada [6].

A síndrome torácica aguda é a complicação pulmonar aguda mais comum da anemia falciforme[6] e a segunda maior causa de hospitalizações [3]. É caracterizada por um novo infiltrado pulmonar na radiografia de tórax, com

sinal ou sintoma respiratório – dor torácica, tosse, dispneia, taquipneia e/ou febre [18].

O sequestro esplênico é a segunda causa de morte de crianças com doença falciforme, principalmente nos primeiros cinco anos de vida, devendo ser reconhecido e tratado de forma precoce. Ocorre habitualmente em lactentes e pré-escolares com anemia falciforme, entretanto as crianças mais velhas e os adultos portadores de hemoglobinopatias SC e Sβ talassemia podem também ser acometidos devido à persistência da esplenomegalia [19].

O sequestro esplênico habitualmente ocorre em indivíduos que não apresentam ainda a fibrose decorrente dos processos repetidos de infartos. Caracteriza-se clinicamente pelo aumento súbito do baço, diminuição da hemoglobina, reticulocitose, piora da palidez e plaquetopenia (variável), podendo ocorrer insuficiência cardíaca e choque hipovolêmico. É um quadro que deve ser reconhecido e tratado de imediato [1,19].

Como consequência de processos vaso-oclusivos recorrentes no baço, comumente ocorre redução (hipoesplenismo) ou ausência (asplenia) da função esplênica. Com isso, o paciente torna-se mais suscetível a infecções por bactérias encapsuladas, especialmente *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, podendo desenvolver inclusive bacteremia [19].

As infecções constituem causa importante de morbidade e mortalidade. Os fatores responsáveis por essa maior susceptibilidade às infecções são asplenia funcional ou orgânica, com consequente deficiência na imunidade humoral, função granulocítica anormal, deficiência de opsonização das bactérias e defeito na via alternativa do complemento [14]. Os episódios de infecção são habitualmente causados por germes encapsulados, acometendo, principalmente, crianças até os cinco anos de idade [19]. Os principais patógenos responsáveis pela ocorrência de infecções são o *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *Salmonella Sp*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus, E. coli* e *Streptococcus*. Os principais tipos de infecção são meningite, osteomielite, pneumonia, sepse, infecção do trato urinário e febre sem foco (FSF). Todas elas devem receber tratamento específico, após o diagnóstico adequado. Os episódios febris em crianças com anemia falciforme devem ser conduzidos de acordo com diretrizes bem estabelecidas, levando-se em conta o risco potencial de evolução rápida e letal [1,18,19].

Embora de ocorrência mais rara, o sequestro hepático agudo pode acometer pacientes com doença falciforme, sendo caracterizado pela presença de hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, piora da anemia e reticulocitose. Normalmente, não costuma existir colapso cardiovascular devido à limitada distensibilidade hepática [19].

A crise aplástica é caracterizada por diminuição nos níveis de hemoglobina e reticulocitopenia, episódio que pode ocorrer após processos infecciosos, principalmente relacionados à infecção pelo eritrovírus B19, habitualmente devido à aplasia transitória do setor eritroide, ou podendo ocorrer por exaustão da medula óssea [19].

As complicações neurológicas de caráter agudo e crônico envolvem os acidentes vasculares encefálicos (AVE) – isquêmicos e hemorrágicos, e alterações cognitivas e de comportamento [6]. Como forma de prevenção dessas complicações, o *doppler* transcraniano tem sido um exame de rotina nos pacientes com anemia falciforme. Isso porque, por meio desse, é possível determinar a velocidade máxima média do fluxo sanguíneo cerebral que, quando elevado, constitui um importante fator de risco para a ocorrência de AVE [6,19]. Pacientes com elevado fluxo sanguíneo cerebral têm indicação para terapia de transfusão permanente. Estima-se que 25% das crianças com anemia falciforme têm lesões isquêmicas silenciosas que podem ter impacto sobre o desenvolvimento neurocognitivo [6].

As complicações crônicas são responsáveis por um comprometimento na qualidade de vida, havendo disfunções orgânicas diversas com alguns mecanismos fisiopatogênicos ainda não totalmente elucidados. Habitualmente, em torno da terceira década de vida, disfunções estão instaladas com impacto importante na morbimortalidade. Na tabela 1, estão listados os principais locais de acometimento crônico. Os acometimentos pulmonar e cardíaco foram responsáveis por 45% dos óbitos em coorte prospectiva de pacientes com doença falciforme, principalmente a hipertensão pulmonar e disfunção cardíaca. A doença renal também é causa de morbidade devendo ser monitorada precocemente para instituição precoce de tratamento. Episódios recorrentes de priapismo podem levar à impotência sexual, problema que traz agravantes ao adulto jovem. As úlceras maleolares merecem atenção especial nesse grupo de pessoas pela disfunção e, principalmente, no que tange ao convívio social [6,18,19].

Tabela 1 – Complicações crônicas em pacientes com Anemia Falciforme

Doença renal	Hipostenúria, hiperfiltração, albuminúria, glomeruloesclerose, insuficiência renal
Coração e pulmão	Doença pulmonar restritiva crônica, hipertensão pulmonar, cardiomiopatia restritiva
Cérebro	Acidente vascular cerebral (hemorrágico ou isquêmico), infarto silencioso, comprometimento neurológico
Pele	Úlcera de perna
Osso	Necrose avascular
Olhos	Retinopatia proliferativa
Sistema endócrino	Atraso no desenvolvimento somático e da maturação sexual

Fonte: os autores

A variabilidade na severidade clínica da doença pode ser explicada, parcialmente, por modificadores genéticos, incluindo fatores que afetam os níveis de hemoglobina fetal (HbF) e a associação com a-talassemia, dentre outros [5]. A HbF interrompe a polimerização da HbS desoxigenada, levando a um fenótipo clínico menos severo quando seus níveis estão elevados. A a-talassemia reduz os níveis de hemoglobina na hemácia, reduzindo também indiretamente os níveis de HbS, havendo assim menos polimerização e falcização das hemácias [3].

Alguns fatores ambientais também têm sido associados com maior severidade da doença, como: condições climáticas e fatores meteorológicos adversos, baixa qualidade do ar, bem como fatores socioeconômicos, que podem dificultar o acesso a cuidados médicos, a terapia transfusional e ao tratamento das infecções [3].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia falciforme é uma doença de alta prevalência e incidência na Bahia apresentando evolução clínica diversa em pacientes distintos. A fisiopatologia é complexa e envolve processos celulares e em diversas etapas que, de forma combinada, resultam em hipóxia tissular, lesão endotelial e inflamação crônica. Os eventos clínicos decorrente dessas alterações devem

ser monitorados e tratados de forma a amenizar o comprometimento orgânico crônico, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

MENSAGENS ESSENCIAIS

A fisiopatologia da anemia falciforme é multifatorial e leva a fenômenos vaso-oclusivos e hemólise.

A doença apresenta alta prevalência no Brasil, sobretudo em estados como Bahia, Rio de Janeiro e Pernambuco.

As complicações da doença contribuem para a redução da qualidade de vida e levam à alta morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília, DF: 2001.

2. Costa FF, Conran N, Fertrin KY. Anemia Falciforme. IN: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Tratado de Hematologia. São Paulo. Editora Atheneu, 2013.

3. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. N Engl J Med 2017; 376:1561-1573.

4. Naik RP, Haywood JRC. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. American Society of Hematology. Hematology. 2015; 160-167.

5. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sickle cell disease. Nat Rev Dis Primers 2018; 4, 18010.

6. Ware RE, Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. Lancet 2017; 390:311-323.

7. Serjeant GR. The Natural History of Sickle Cell Disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3:a011783.

8. Huttle A, Maestre GE, Lantigua R, Green NS. Sickle Cell in Latin America and United States. Pediatr Blood Center 2015; 62:1131-1136.

9. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter 2007 29:203-206.

10. Jesus JA. Doença Falciforme no Brasil. Gaz Méd Bahia 2010; 80:8-9.

11. Soares LF, Lima EM, Silva JA, et al. Prevalência de hemoglobinas variantes em comunidades quilombolas no estado do Piauí, Brasil. Ciência & Saúde Coletiva 2017; 11:3773-3780.

12. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, et al. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. Cad Saúde Pública 2005; 21:292-298.

13. Gonçalves MS, Bomfim GC, Maciel E, et al. bs-Haplotypes in sickle cell anemia patients from Salvador, Bahia, Northeastern Brazil. Braz J Med Biol Res 2003; 36: 1283-1288.

14. Lyra IM, Gonçalves MS, Braga JAP, et al. Clinical, hematological, and molecular characterization of sickle cell anemia pediatric patients from two different cities in Brazil. Cad

Saúde Pública 2005; 21:1287-1290.

15. Zago MA, Pinto ACP. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Rev Bras Hematol Hemoter 2007; 29(3): 207-14.

16. Steinberg MH, Hebbel RP. Clinical diversity of sickle cell anemia: genetic and cellular modulation of disease severity. Am J Hematol 1983; 14 (4): 405-16.

17. Ohene-Frempong K, Steinberg M. Clinical Aspects of Sickle Cell anemia in Adults and Children. IN Steinberg MH, Forget GB, Higgs DR, Nagel LR. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology and clinical management. London: Cambridge 2001: 611-670.

18. Figueredo MS. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007; 29 (3): 215-17.

19. Joshua J Field, Elliot Vichinsky, Michael R Debaun. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease, [capturado em 27/02/2019]. Disponível em: http:// www.uptodate.com.

SISTEMATIZAÇÃO DO ATENDIMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Carolina Freire
Isa Menezes Lyra
Ivana Paula Leite

Ao final deste capítulo, espera-se que os leitores possam ter uma visão global da sistematização do atendimento pediátrico de portadores de doença falciforme.

2.1 INTRODUÇÃO

A melhoria na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes com doença falciforme (DF) depende de medidas gerais e preventivas, visando à detecção precoce das alterações orgânicas decorrentes dos fenômenos vaso-oclusivos, da hemólise e do processo inflamatório crônicos. A utilização de protocolos norteadores adequados à realidade local de cada paciente, orientação dos pacientes e familiares sobre a doença, bem como programas educacionais para cuidadores são essenciais para que se atinja esse objetivo [1].

A tendência atual é de que esses pacientes, após o diagnóstico por meio da triagem neonatal, tenham um atendimento e programa de tratamento clínico individualizado de acordo com problemas identificados e necessidades preventivas que deve ser realizado por médicos hematologistas pediatras em centros de referência multidisciplinar. As manifestações clínicas por faixa etárias estão representadas no quadro 1 [1,2].

Quadro 1 – Distribuição, por faixa etária, das principais manifestações clínicas presentes em crianças com DF

Manifestações clínicas	**Idade 0-5 anos**	**Idade 5-15 anos**	**Idade >15 anos**
Asplenia funcional	+++	+/-	0
Autoesplenectomia	+/-	++	+++

Infecções	+++	++	+/-
Sequestro esplênico	+++	++	+/-
Dactilite	+++	+/-	0
Síndrome torácica aguda	+++	++	+
AVE isquêmico	++	+	+/-
Dor	++	++	+++

Fonte: adaptado de Zago (2007)

O manejo das manifestações agudas deve ser do conhecimento de todos os profissionais que atuam no pronto atendimento e unidades hospitalares, pois há impacto substancial na redução da morbiletalidade [3,4].

2.2 SEGUIMENTO AMBULATORIAL

O seguimento ambulatorial deve ser realizado por hematologista responsável e equipe multidisciplinar. A frequência de realização das consultas é estabelecida de acordo com o fenótipo clínico do paciente, uso de medicações, condição social e capacidade de deslocamento. O acolhimento dessas famílias, o estimulo ao autocuidado e o esclarecimento de dúvidas continuamente são fundamentais para o sucesso no acompanhamento. No quadro 2, estão resumidas as orientações gerais que devem ser abordadas a cada consulta.

Quadro 2 – Medidas gerais para atendimento ambulatorial para pacientes com doença falciforme

Educação de pacientes e familiares sobre a doença
Orientações gerais sobre vestuário, hidratação, nutrição
Profilaxia antimicrobiana e imunização completa
Monitorização do crescimento e desenvolvimento
Aconselhamento genético
Suplementação de ácido fólico
Medidas de autocuidado adaptadas as faixas etárias
Identificação de candidatos a transplante de medula óssea
Realização do doppler transcraniano
Realização de tratamentos específicos com hidroxiureia e programa de transfusão crônica quando indicado

Fonte: adaptado da Revista Baiana de Pediatria (2011)

É fundamental o registro em prontuário das características clínicas do paciente, dos eventos agudos pregressos e complicações crônicas [6]. Esses dados devem ser obtidos de forma fidedigna por meio de relatório médico de alta das unidades de pronto atendimento, ou hospitais, e ajudam na estratificação clínica do paciente. A rotina laboratorial deve ser individualizada, de acordo com as intercorrências clínicas apresentadas, e o pediatra clínico deve manter o acompanhamento em conjunto em todas as etapas do desenvolvimento infantil. Os valores basais de hemoglobina, leucograma e reticulócitos para cada criança, em condições normais, devem ser conhecidos e compartilhados com a família ou cuidador. Deve-se obter o perfil da função hepática, renal e lipídico das crianças com doença falciforme a partir dos dois anos de idade, com avaliações semestrais. A eletroforese de hemoglobina com dosagem de hemoglobina fetal realizada e registrada logo ao diagnóstico e repetidas de acordo com a necessidade. Monitorar retinopatia a partir dos cinco anos e litíase biliar a partir dos dois anos de idade (repetir anualmente).

O doppler transcraniano (DTC) deve ser realizado de rotina em todo paciente com anemia falciforme dos dois aos 16 anos de idade para avaliar as velocidades máximas médias do fluxo sanguíneo cerebral e predizer risco de acidente vascular encefálico. O hematologista pediatra deve adotar a conduta adequada para cada velocidade identificada. A frequência de realização do DTC está representada na tabela 1.

Tabela 1 – Recomendações de periodicidade do doppler transcraniano na anemia falciforme

Doppler transcraniano (DTC)	**VFSC (cm/s)**	**Periodicidade do Exame**
Ausência de janela	---	Utilizar outro recurso de imagem para analisar o evento cerebrovascular.
Dificuldade técnica por falta de cooperação	---	Repetir a cada 3 meses. Recomenda-se avaliação por outro examinador.
Baixa VFSC	< 70	Repetir após 1 mês.
Normal	< 170	Repetir uma vez por ano.
Condicional baixo*	170-184	Repetir a cada 3 meses. No caso de resultados subsequentes normais, deve-se adotar a conduta do grupo normal.
Condicional alto*	185-199	Repetir após 1 mês. Em casos de exames inalterados, recomenda-se repetir a cada 3 meses. Em casos de dois exames alterados, recomenda-se discutir risco de AVE e considerar regime transfusional crônico.
Anormal	Maior ou igual a 200 – 219	Repetir após 1 mês. Caso o valor se mantenha ³ >= 200, recomenda-se discutir o risco de AVE e considerar regime transfusional crônico. Caso o resultado diminua para 170-199, recomenda-se repetição em 1 mês, se condicional alto (entre 185 e 199); ou em 6 meses, se condicional baixo (entre 170 e 184). Caso o resultado se normalize (< 170), recomenda-se repetição em 1 ano.

Fonte: adaptado de http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/22/Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-Falciforme (2018)

VFSC (cm/s): Velocidade do fluxo sanguíneo cerebral

2.3 IMUNIZAÇÃO NOS PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME

O calendário vacinal dos pacientes segue o sugerido pelo Ministério da Saúde (quadro 3) com a orientação de que algumas vacinas são disponibilizadas pelos CRIEs (Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais). A imunização antipneumocócica e a profilaxia com penicilina reduziram a morbimortalidade em crianças com doença falciforme [4]. Pelo risco de doença pneumocócica invasiva, a partir de dois anos de idade, os pacientes devem receber a vacina polissacarídica 23-valente, com intervalo mínimo de dois meses entre elas.

Quadro 3 – Calendário vacinal- Ministério da Saúde 2018

IDADE	VACINA	DOSE
Ao nascer	BCG-ID Hepatite B	Dose única 1ª Dose
2 meses	Pentavalente* (DTP+Hib+Hep. B)* Vacina Poliomielite Inativada (VIP) Pneumocócica 10-valente (conjugada) Vacina Oral Rotavírus Humano	1ª Dose
3 meses	Vacina Meningocócica C	1ª Dose
4 meses	Pentavalente* (DTP+Hib+Hep. B)* Vacina Poliomielite Inativada (VIP) Pneumocócica 10-valente (conjugada) Vacina Oral Rotavírus Humano	2ª Dose
5 meses	Vacina Meningocócica C	2ª Dose
6 meses	Pentavalente* (DTP+Hib+Hep. B)* Vacina Poliomielite Inativada (VIP)	3ª Dose
9 meses	Vacina contra Febre Amarela	1ª Dose
12 meses	Tríplice Viral (Sarampo/Rubéola/Caxumba) Pneumocócica 10-valente Vacina Meningocócica C	1ª Dose Reforço Reforço
15 meses	Tríplice Bacteriana (DTP) Vacina oral Poliomielite Hepatite A Tetraviral (SRCV)**	1º Reforço Reforço Dose única Dose única
2 anos	Vacina Pneumocócica 23***	1ª Dose
4 anos	Tríplice Bacteriana (DTP) Febre Amarela	2º Reforço Reforço
Anualmente **< 5 Anos**	Poliomielite (vacina oral) Influenza (Sazonalidade)	 Campanha nacional
7 anos	Vacina Pneumocócica 23***	2ª Dose
9 anos	Vacina HPV (para meninas)	2 doses (0 e 180 dias)

*Pentavalente (Difteria, Tétano, Coqueluche, Haemophilus B, Hepatite B).
**Tetraviral (Sarampo, Rubéola, Caxumba e Varicela)
*** Vacina disponibilizada no Centro de referência em Imunobiológicos Especiais (CRIE), indicada como "Imunobiológico Especial" para pessoas com Doença Falciforme. Porém trata-se da mesma vacina disponibilizada na Campanha Nacional Anual contra Influenza para acamados e residentes em ambientes coletivos, dessa forma geralmente ficam disponíveis nas centrais de imunização dos municípios.

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. PCDT Ministerio da Saúde, 2018

A profilaxia com antibiótico deve ser iniciada precocemente com penicilina oral diariamente, ou injetável (a cada três semanas). Pacientes alérgicos à penicilina, a recomendação é eritromicina. Para crianças que não estão recebendo profilaxia, devem-se administrar antibióticos uma hora antes de procedimentos dentários invasivos; 50mg/kg de amoxicilina dose única ou eritromicina para os alérgicos à penicilina [4].

Os pacientes com doença falciforme apresentam situações clínicas agudas peculiares e risco aumentado de infecção que requerem imediata intervenção. O manejo de cada uma delas é abordado de forma sistemática como será visto a seguir.

2. .1 Eventos dolorosos

A dor é principal complicação da DF e maior causa de atendimento em emergências, interferindo na qualidade de vida dos pacientes. A fisiopatologia tem como base hemólise, depleção de óxido nítrico, aumento da expressão de moléculas de adesão de leucócitos, ativação da coagulação em decorrência do processo de polimerização da hemácia. Pode ser desencadeada por frio, estresse e infecções [4]. É importante questionar o paciente a localização da dor, fatores desencadeantes, tempo de dor, uso de analgésicos em domicilio e resposta a essas medicações. A utilização de escalas de dor é importante para decisão da potência analgésica que será utilizada como parâmetro de alta. Iniciar hidratação com solução hipotônica com taxa hídrica 70% (escala de dor acima de 5) [6]. Pacientes com dor recorrente no mesmo membro devem ser submetidos à radiografia e avaliação com ortopedia. O quadro 4 mostra as opções de tratamento do evento vaso-oclusivo doloroso.

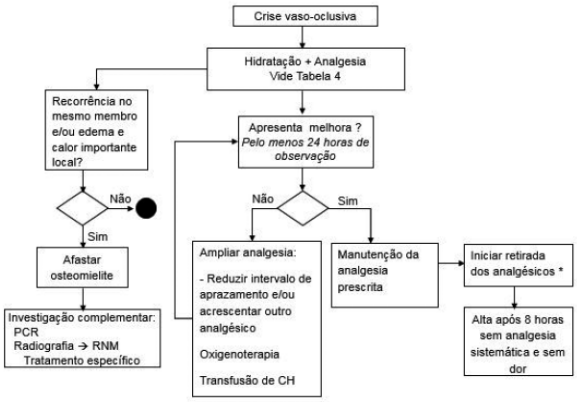
Quadro 4 – Analgesia para pacientes com doença falciforme em evento de dor de acordo com a faixa etária

Escala de analgesia para maiores de 12 anos		
Dor de 1 a 4	***Dor de 5 a 7***	***Dor de 8 a 10***
SEM OPIOIDE	***OPIODE LEVE***	***OPIODE INTENSO***
Dipirona VO- Via oral 30mg/kg/dose de 4/4 h OU Paracetamol *VO* (*pacientes alérgicos a dipirona)* 15mg/kg/dose de 6/6 h dose máxima: 635mg/kg/dia Estimulo à hidratação oral **Observar por 12 h, se mantiver dor, classificar para uso de analgesia venosa e/ou opioide*	Dipirona IV- Intravenoso 30mg/kg/dose de 4/4 h + Codeína :0.75-1 mg/kg/dose de 4/4hr	Associar à analgesia: Codeína 0.75–1 mg/kg/dose IV ou VO de4/4h OU Morfina 0.1–0.2mg/kg IV de 4/4h OU Tramadol IV 0.1–.25mg/kg/h
Escala de analgesia para menores de 12 anos		
Dor leve	**Dor moderada a grave**	
SEM OPIOIDE	**OPIODE INTENSO**	
Idem para maiores de 12 anos	Dipirona (IV) 30mg/kg/dose de 4/4 h + Morfina 0.1–0.2mg/kg IV de 4/4h	

Fonte: adaptado de Braga, Rev. Bras de Hematol e Hemoter 2016

Para programação de alta, o paciente deve estar sem analgésicos por, pelo mesmo, oito horas e sem dor. Importante retirar os opioides primeiro (a dose pode ser reduzida ou o espaçamento das doses aumentado, antes da suspensão) e em seguida os analgésicos [7,8].

Fluxograma 1– Conduta no tratamento da dor no paciente com doença falciforme



PCR- proteína C reativa- importante marcador de inflamação e infecção bacteriana/ RNM- ressonância magnética – exame de excelente acurácia para diagnóstico de osteomielite. O padrão ouro é a cintilografia, porém a RNM é mais disponível e não invasiva.

*A redução da analgesia inicia com a retirada dos opioides (reduz dose ou aumenta intervalo antes de suspender – intervalo de 24horas para cada ação) seguida da retirada dos analgésicos não opioides.

Fonte: elaborado pelos autores

A crise aplástica é definida pela supressão temporária da eritropoese, durante ou após quadro infeccioso e leva a piora da anemia podendo ser grave. O agente infeccioso mais associado é o Parvovírus humano B19. Esse vírus tem tropismo para as células progenitoras eritroides, porém outros vírus ou bactérias (Streptococcus pneumoniae, Salmonella e Epstein-Barr vírus) podem estar envolvidos na fisiopatogenia da crise aplástica [2]. O quadro clínico inicia-se com febre, fraqueza, cefaleia, mal-estar, sugerindo um quadro viral, cerca de 15 dias antes da aplasia. Após esse período, pode ocorrer fadiga, dispneia e anemia grave sem esplenomegalia, ou hepatomegalia associada, e diminuição importante na contagem de reticulócitos. O quadro e geral é autolimitado. Os exames laboratoriais mostram queda da hemoglobina com reticulocitopenia (geralmente <1% ou contagem absoluta <10.000/μL) e é importante realizar sorologias (EBV, HIV, Parvovírus B19), LDH, e bilirrubinas (auxilia no diagnóstico diferencial) [9]. Para o tratamento, recomenda-se a transfusão de 10 ml/ kg de peso de concentrado de hemácias filtrado e de

preferência fenotipado, quando houver sinais de descompensação cardíaca [10].

A alta do paciente ocorrerá após coleta de hemograma com reticulócitos que se mantêm estáveis por pelo menos 24 horas. A reestruturação da hematopoese pode ocorrer dois a 14 dias após o evento agudo. As complicações (sequestro esplênico e hepático, necrose da medula óssea, glomerulonefrite, acidente vascular encefálico, síndrome torácica aguda e miocardite) podem existir durante a crise aplástica, ou imediatamente após a resolução do quadro e o tratamento será de acordo com a complicação ocorrida [9].

2.5 MANEJO DA FEBRE – COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS

Os quadros febris/ infecciosos são a principal causa de mortalidade nas crianças portadoras de doença falciforme, podendo responder por até 30% dos óbitos em menores de cinco anos de idade [11]. Por causa do mecanismo imunológico deficitário, nesses pacientes, a apresentação de febre (temperatura axilar ≥ 38°C) é considerada uma **emergência clínica com necessidade de avaliação imediata**. Os principais patógenos responsáveis por essas infecções são o *S. pneumoniae e o H. influenzae* com risco de sepse cerca de quatro vezes maior do que em crianças saudáveis. Outros germes frequentes são: *N. meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, Staphylococcus aureus, E. coli e Streptococcus pyogenes, Salmonella SP*, este último, uma causa importante de osteomielite. A predisposição a infecções por germes encapsulados justifica-se pela asplenia funcional desde os primeiros meses de vida [11].

Quadro 5 – Critérios de gravidade e necessidade de internação (a presença de pelo menos um destes critérios, classifica o paciente como grave ou potencialmente grave)

Temperatura > 38.9°C
Leucometria > 30.000/μL < 5.000/μL
Presença de sinais de toxemia
Hemoglobina 2g/L abaixo do valor basal
Instabilidade hemodinâmica
Infecção bacteriana invasiva prévia

Outras complicações associadas

Fonte: Braga 2007

Abordagem diagnóstica do quadro febril deve ser composta de: [12] **anamnese detalhada:** indagar sobre infecções prévias, vacinação, manipulação odontológica, uso de profilaxia antibiótica (para crianças menores de cinco anos de idade), transfusões sanguíneas prévias, contato com pessoas doentes, padrão da febre, estado geral da criança e foco provável. **Exame físico:** sinais de piora da anemia (acentuação da palidez), icterícia, visceromegalias; oximetria de pulso; pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória. **Avaliação complementar:** hemograma, PCR, reticulócitos, hemocultura (no mínimo duas), sumário de urina e urocultura, líquor para lactentes toxemiados ou se houver suspeita de meningite, radiografia de tórax e analisar necessidade de outros exames de acordo com a história clínica e exame físico. **Tratamento**. Toda criança menor que cinco anos deve ser internada. A antibioticoterapia deve ser iniciada imediatamente (antes do resultado dos exames laboratoriais e radiológicos). Crianças sem sinais de toxemia, ou com temperatura inferior a 38,9°C, contagem leucocitária normal em relação ao nível basal podem ser tratadas por via intravenosa nas primeiras 24h, e se evolução afebril e estável hemodinamicamente, alta com prescrição de antibiótico oral e reavaliação em 24 a 48h. Considerar a suspensão do antibiótico no paciente em bom estado geral, afebril por 48 horas, sem detecção de foco infeccioso e com resultado de culturas negativas. Para tratamento ambulatorial de infecções com foco localizado, poderão ser utilizados antibióticos direcionados de acordo com a prática pediátrica, desde que confiram adequada cobertura para o sítio em questão de acordo com a sensibilidade antimicrobiana local. A antibiocoterapia venosa de escolha inicial é a cefalosporina de segunda geração e, para tratamento de infecções específicas, a escolha deve ser realizada de acordo com o agente etiológico mais frequente [11]. Após 24-48 horas, ocorrendo piora clínica, ampliar antibioticoterapia de acordo com o protocolo clinico do hospital atentando para ampliação direcionada para pacientes com imunidade comprometida.

Em pacientes maiores de cinco anos, sem sinais de gravidade e com acompanhamento regular ambulatorial com hematopediatra assistente, pode ser feito tratamento com antibioticoterapia oral e reavaliações frequentes.

2.6 SEQUESTRO ESPLÊNICO E HEPÁTICO

O sequestro esplênico (SE) agudo é caracterizado pela queda aguda nas concentrações de Hb, pelo menos 2g/dL abaixo do valor basal do paciente, com aumento súbito do baço. O mecanismo fisiopatogênico ainda não está bem esclarecido. Sabe-se que há represamento de sangue no baço, situação semelhante a um choque hemorrágico. O SE pode ocorrer precocemente em pacientes com AF, aos 3 meses de vida, e 2/3 dos casos ocorrem antes dos 2 anos de idade, sendo raro após os 6 anos. O SE ocorre em torno de 30% na DF, e os mais afetados são os recém-nascidos com AF ou Sb^0 talassemia, ou indivíduos adultos com DF e alguma função residual esplênica, como os pacientes com doença SC (Hb SC). A recorrência do evento pode chegar a 50%, e a esplenectomia deve ser indicada. No pronto atendimento, devem ser realizadas hidratação e oxigenioterapia, se necessárias, e transfusão de concentrado de hemácias; se o paciente apresenta SE e anemia grave, com alvo em correção parcial da anemia, evitar a transfusão excessiva (com Hb > 8,0), pois os eritrócitos sequestrados tipicamente voltam para circulação, e pode ocorrer hiperviscosidade com a elevação acentuada da hemoglobina. As hemácias devem ser fenotipadas e filtradas de preferência [7].

No sequestro hepático (SH), ocorre aumento do fígado do paciente, sem outra explicação para tal, com uma queda na hemoglobina > 2g/dL do basal do paciente. Em geral o SH se desenvolve em horas ou dias, e a distensão da cápsula hepática causa dor no quadrante superior direito. Os testes de função hepática são moderadamente elevados. É um evento não muito comum, e 2/3 dos pacientes com doença falciforme já apresentam hepatomegalia leve. Devem ser afastadas outras causas de queda de hemoglobina aguda nestes pacientes.

2.7 SÍNDROME TORÁCICA AGUDA

A síndrome torácica aguda (STA) ocorre em cerca de 50% dos pacientes com DF e é uma das principais causas de hospitalização e de mortalidade pela doença [2]. O termo STA é usado para descrever a presença de infiltrado novo no raio X, quando esse está associado a sintomas respiratórios em indivíduos com DF. A etiologia é multifatorial; mas, em crianças a STA, é mais associada à infecção, podendo haver inflamação, embolia gordurosa e infarto; dessa forma, não há sentido em se tentar diferenciar pneumonia de STA no paciente com

DF. Os dois patógenos mais comuns na STA são *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, e em crianças ambos estão associados ao curso clínico grave; o *Streptococcus penumoniae* ocorre em 1-3% dos casos, a redução está associada ao uso da vacina pneumocócica e à profilaxia com penicilina, sendo similar a incidência de *Staphylococcus aureus*. Aproximadamente 50% dos casos de STA ocorrem em pacientes hospitalizados por outras causas, principalmente devido a episódios dolorosos agudos. Todos pacientes com STA devem ser internados e monitorizados [12].

Os princípios gerais do tratamento são hidratação, uso de antibióticos, controle da dor e manutenção da oxigenação e ventilação. A hidratação deve ser realizada com soluções hipotônicas em torno de 70% da taxa de manutenção devido ao risco de edema pulmonar. Todos os pacientes devem iniciar antibioticoterapia empírica para infecção pneumocócica (normalmente cefalosporina de terceira geração) e cobertura para bactérias atípicas com macrolídeos também é indicada. Em pacientes mais graves, deve ser acrescentada cobertura para *S. aureus*. Na analgesia deve-se evitar a depressão respiratória. A transfusão simples deve ser indicada para pacientes com hipoxemia e anemia moderada a grave, e em casos de descompensação clínica (fadiga, taquicardia, dispneia, síncope, confusão mental). A exsanguineotransfusão deve ser realizada se o paciente apresenta indicação de transfusão, porém tem níveis de Hb elevados. A fisioterapia respiratória e espirometria de incentivo são parte importante do tratamento e da prevenção da STA [13,14,15].

2.8 PRIAPISMO

O priapismo é uma ereção persistente, involuntária e dolorosa, com duração maior que quatro horas. Na população masculina com doença falciforme, é uma complicação comum afetando 35% dos pacientes. O pronto reconhecimento e início de medidas conservadoras de tratamento leva à detumescência e limita a necessidade de intervenções agressivas e invasivas. O atraso de diagnóstico e terapia resulta em impotência. Deve ser realizada hidratação oral, ou intravenosa vigorosa, e analgesia. A avaliação com urologista é necessária quando os sintomas não remitem com essa abordagem inicial. A transfusão não necessita ser realizada imediatamente, mas vai ser necessária se for indicada intervenção cirúrgica [13,16,17].

2.9 ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

O acidente vascular encefálico (AVE) é um evento grave que acomete pacientes portadores de doença falciforme, principalmente os que têm a anemia falciforme. Cerca de 11% dos pacientes com anemia falciforme apresentarão um AVE isquêmico antes dos 20 anos de idade. Habitualmente é espontâneo, ou está associado a fatores desencadeantes, como infecções, eventos vasoclusivos dolorosos e desidratação, podendo ser a única manifestação clínica da doença falciforme. O sintoma neurológico mais comum é a hemiparesia. Convulsões, coma, distúrbios visuais, afasias e paralisias de nervos cranianos também são descritos. A cefaleia é um sintoma frequentemente referido, contudo, isoladamente, não é fator preditivo de AVE.

Um paciente com quadro de AVE deve ser atendido de imediato, e as seguintes medidas devem ser adotadas: transfusão de concentrado de hemácias fenotipadas e filtradas (pode ser simples ou com troca a depender do valor basal da hemoglobina), medidas de suporte, manter saturação de oxigênio >95%, solicitar a avaliação do hematopediatra. Deve ser solicitada, cerca de seis horas após, a estabilização do quadro ressonância magnétic*a* (RM), ou tomografia de crânio (na indisponibilidade da RM). A TC pode estar normal nas primeiras seis horas, enquanto a RM demonstra alterações mais precocemente, já nas primeiras quatro horas após o acidente vascular cerebral. A taxa de recorrência situa-se em torno de 85% nos primeiros três anos após o episódio inicial, e a mortalidade encontra-se em torno de 20% [12].

2.10 TERAPIA TRANSFUSIONAL

Os pacientes portadores de doença falciforme têm indicações precisas de transfusão de concentrado de hemácias podendo ser episódicas, ou realizadas em regime transfusional crônico. O hematologista, ou hemoterapeuta, deve ajudar na decisão terapêutica. As principais indicações para transfusão são: acidente vascular encefálico, sequestro esplênico, crise aplástica com queda importante nos níveis de hemoglobina, preparo de cirurgias de médio e grande porte, gravidez, além de processos infecciosos graves com queda importante nos níveis de hemoglobina e sinais de descompensação cardíaca [2,12].

2.11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As crianças portadoras de anemia falciforme devem ser acompanhadas por equipe especializada de forma a ter um tratamento individualizado. O hematologista pediatra deve estratificar a criança e colocá-la sob cuidados direcionados. As manifestações agudas devem ser de conhecimento geral e tratadas por médicos generalistas. O objetivo principal na linha de cuidado para a criança com anemia falciforme é melhor qualidade de vida e redução da morbimortalidade.

MENSAGENS ESSENCIAIS

A criança e o adolescente com doença falciforme necessitam de acompanhamento com hematologista e equipe multidisciplinar.

O tratamento adotado deve ser individualizado de acordo com a evolução clínica da criança, tendo como base os protocolos norteadores.

O seguimento adequado promove segurança aos familiares e ao paciente, além de contribuir para a qualidade de vida de ambos ao tempo em que medidas educativas são desenvolvidas.

Os eventos agudos dos pacientes pediátricos com doença falciforme devem ser prontamente reconhecidos e tratados por pediatras conforme protocolos estabelecidos.

REFERÊNCIAS

1. Braga JAP. Medidas Gerais no tratamento das doenças falciformes. Rev.Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(3): 233-238.

2. Costa FF, Conran N, Fertrin KY. Anemia Falciforme. IN: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Tratado de Hematologia. São Paulo. Editora Atheneu, 2013.

3. Joshua J, Vichinsky E, Debaun ME. Overwiew of the clinical manifestations of sickle cell disease, [capturado em 27/02/2019] Disponível em http://www. uptodate.com

4. Sena TS, Leite IP, Freire C. Acompanhamento ambulatorial de crianças e adolescentes com doença falciforme. Revista Baiana de Pediatria 2001 , 5(1): 76-78.

5. The management of sickle cell disease. National Institutes of Health - National Heart, Lung and Blood Institute. 4thed. NIH Publication N^{o} 02-2117, 2002;188p.

6. Ali SB. Sickle cell disease. In: Ali SB, ed. Sickle Cell Disease: The Clinical Care Guidelines of the Sickle Cell Unit. 1st ed. Jamaica: Tropical Medicine Research Institute University of the West Indies, 2008. British journal of haematology 120.5 (2003): 744-752.

7. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA 2014 Sep 10;312(10):1033- 48. doi: 10.1001/jama.2014.10517.

8. Lobo C, Marra VN, Silva RMG. Crises dolorosas na doença falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(3): 247-258

9. Jordan JA et al. Clinical Manifestations and pathogenesis of human parvovirus B19 infection, [capturado em 27/02/2019] Disponível em http://www. uptodate.com

10. National Heart Lung, Blood Institute. Splenic Sequestration. In: National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health. The management of sickle cell disease. Bethesda, MD: NIH; 2002.

11. Tostes ILLRM. Tratamento das infecções em crianças com doença falciforme. Revista Baiana de Pediatria 2011; 5(1): 56-57.

12. Lyra I. Doença Falciforme In: Silva L, Flores L.C: Condutas Pediátrica no Pronto Atendimento e na Terapia Intensiva. Primeira edição. 2018. São Paulo.

13. Verissimo MPA. Aplasia transitória da série vermelha na anemia falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(3):268-270.

14. Miller ST. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. Blood 2011; 117(20): 5297–5305.

15. Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2017;30(4):191–201. doi:10.1089/ped.2017.0814.

16. Heeney M, D over GJ. Sickle Cell Disease. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2009. 949-1014p.

17. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília, 2001.

BIOMARCADORES NA ANEMIA FALCIFORME

Rozana Santos Teixeira
Ana Marice Ladeia

Este capítulo tem como objetivo relacionar os principais biomarcadores da Anemia Falciforme e sua associação com mecanismos fisiopatogênicos, mortalidade, manifestações clínicas agudas e complicações crônicas. A pesquisa e a interpretação desses marcadores, durante o acompanhamento clínico do paciente, permitirão estratégias terapêuticas mais eficientes e melhora na sobrevida, ao identificar pacientes com maior risco de complicações.

3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE BIOMARCADORES

A Anemia Falciforme (AF) é uma doença genética que, apesar de resultar de uma única mutação, no sexto códon do gene da β globina [1], apresenta grande polimorfismo clínico e gravidade variável. Sua fisiopatologia complexa envolve vários fenômenos bioquímicos e celulares que interagem e determinam uma ampla variedade de biomarcadores. Mais de 100 biomarcadores sanguíneos e urinários têm sido descritos na Doença Falciforme (DF) e aumentam progressivamente à medida que novas técnicas são utilizadas [2]. Muitos deles servem para identificar os mecanismos patogênicos da doença como hemólise, hipercoagulabilidade, inflamação, estresse oxidativo, lesão de hipóxia-reperfusão, vasculopatia e disfunção endotelial, [3] como também identificar dano orgânico como microalbuminúria na nefropatia, aumento da velocidade de regurgitação tricúspide na hipertensão pulmonar.

O termo biomarcadores foi definido no *Biomarkers Definitions Working Group,* 2001 [4], como indicadores de processos biológicos normais ou patogênicos, ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica.

Na AF os biomarcadores permitem, ainda, identificar subfenótipos. Kato e col. [5] observaram um subfenótipo com predomínio de hemólise, disfunção endotelial e vasculopatia proliferativa, caracterizado por aumento da

contagem de reticulócitos, aumento dos níveis de desidrogenase lática (DHL), de hemoglobina livre no plasma, elevação de arginase e maior ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE), priapismo, úlceras em pernas e hipertensão pulmonar. Outro subfenótipo em que predominam a viscosidade sanguínea e polimerização da HbS, associados a níveis mais altos de hemoglobina, maior número de episódios dolorosos vasoclusivos, osteonecrose e síndrome torácica aguda. Indivíduos adultos com AF e taxas de hemólise elevada apresentavam maior risco de hipertensão pulmonar e maior mortalidade [6].

3.2 BIOMARCADORES DA POLIMERIZAÇÃO DA HBS

A polimerização da desoxihemoglobina S é o gatilho para os fenômenos fisiopatológicos observados na Anemia Falciforme. A quantidade de HbS, no interior da hemácia, define a taxa de polimerização irreversível que desencadeará a vasoclusão. Concentrações de HbS superior a 30% são necessárias para que as moléculas de HbS se agreguem irreversivelmente no fenômeno da falcização. A hemoglobina fetal (HbF) e a talassemia-α são moduladores da AF que alteram a concentração intracelular de HbS, diminuem o ritmo e a extensão da polimerização [3], produzindo quadros clínicos mais brandos.

3.2.1 A Hemoglobina Fetal

A HbF, diferente da hemoglobina adulta (HbA), tem maior afinidade ao oxigênio. A desoxigenação é fundamental para a polimerização da HbS. No estado desoxigenado, a molécula de HbS perde sua estrutura complexa quaternária, tornando-se uma estrutura primária, alongada e insolúvel. As globinas beta S ficam mais próximas, favorecendo o contato entre as regiões envolvendo a valina, receptores fenilalanina (®-85) e leucina (®-88) [7]. As hemácias que contêm HbF sofrem menos polimerização [8] e sobrevivem mais do que as células com HbS [9]. A HbF é considerada o principal regulador das características clínicas e hematológicas da AF [2]. A redução acelerada do nível de hemoglobina fetal, durante a infância, tem sido associada à perda da função esplênica [10] e a ocorrência desse evento antes de 1 ano de idade aumenta o risco de doença grave. O *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* observou que indivíduos com AF e valores de Hb fetal maior que 8% sobrevivem mais do que aqueles com valor abaixo desse ponto de corte [11].

A hemoglobina fetal está também relacionada ao haplótipo e ao curso clínico da AF [12]. Os haplótipos Senegal e Árabe-indiano apresentam as maiores produções de HbF, conferindo quadros clínicos mais benignos e menor dano orgânico. O Bantu é o haplótipo que está associado a níveis mais baixos de Hb F e quadros clínicos de maior gravidade incluindo um risco três vezes maior de desenvolver acidente vascular cerebral, insuficiência renal, doença pulmonar crônica com cor pulmonale, úlceras nas pernas e morte de adultos jovens [12]. Os haplótipos Benin e Camarões produzem níveis intermediários de HbF.

3.2.2 Co-hereditariedade com α-Talassemia

A α-talassemia é doença genética de herança autossômica recessiva em que há diminuição da produção de cadeias alfa da globina, resultando em anemia. Uma em cada três pessoas com anemia falciforme da população negra americana apresenta variante de talassemia-α [3]. Quando associada à AF (AF-α), reduz a taxa de polimerização, diminuindo assim as concentrações intracelulares de HbS e de hemácias irreversivelmente falcizadas. Os principais efeitos benéficos dessa associação é a redução da hemólise. Indivíduos com talassemia AF- α apresentam aumento da concentração de hemoglobina, menor contagem de reticulócitos, níveis mais baixos de bilirrubina, menor volume corpuscular médio (VCM), HbA2 elevada, menor número de hemácias irreversivelmente falcizadas, maior tempo de vida dos eritrócitos e queda mais lenta da concentração de HbF. A extensão destas mudanças está ligada à extensão do número de genes de α-globina deletados [13]. O efeito protetor da α-talassemia na AF é observado clinicamente mediante o aumento da sobrevida, redução de eventos cerebrais agudos, redução de colelitíase, de úlceras nas pernas e redução da perda da função esplênica [13].

3.3 BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS

3.3.1 Contagem global de Leucócitos

Indivíduos com AF apresentam contagem leucocitária mais elevada que indivíduos sem hemoglobinopatia. Esse achado, quando persiste no estado estável da doença (*steady state*), é considerado fator independente de risco para morte precoce e está associado a várias complicações como: AVC, infarto cerebral silencioso, síndrome torácica aguda e priaprismo. [14, 15]. Também se associa significativamente ao desenvolvimento de nefropatia [16]. O uso de hidroxiureia reduz a contagem global de leucócitos em indivíduos com AF [11].

3.3.2 Proteína C Reativa

A Proteína C Reativa é uma proteína sintetizada pelo fígado cujos níveis se elevam em processos inflamatórios e infecciosos. Foi descoberta em 1930 por William S. Tillet e Thomas Francis, no Instituto Rockefeller, EUA. Crianças e adolescentes com AF, em estado estável, apresentam níveis significativamente mais elevados que seus pares saudáveis, demonstrando o estado inflamatório crônico nesta patologia. Krishnan e col. [17] analisando um painel amplo de biomarcadores representativo dos mecanismos de patogenicidade na AF, em amostra formada por crianças e adolescentes, demonstraram que a Proteína C Reativa de alta sensibilidade é o correlato laboratorial mais significativo de internações por dor ou eventos vasoclusivos.

3.3.3 Citocinas

Apesar de não serem utilizadas na prática clínica e de alguns resultados controversos, os trabalhos que avaliam citocinas na AF demonstram a elevação desses mediadores inflamatórios. Alguns estudos demonstram essa elevação apenas nos episódios dolorosos vasoclusivos e outros no período estável, concluindo-se que a AF se caracteriza por um estado inflamatório crônico com exacerbação nos episódios agudos dolorosos. A adesão da hemácia falcizada ao endotélio é o gatilho para a produção das IL-1β, IL-6, IL-8 e TNF-α por meio da ativação de macrófagos e monócitos. A liberação de IL-6 e TNF-α durante a vasoclusão e isquemia tecidual aumenta a produção de proteínas de fase aguda pelo fígado [18]. No estado estacionário da AF,

provavelmente, microinfartos subclínicos justificam o aumento de citocinas [19]. Estudo realizado em Salvador-BA com crianças e adolescentes portadoras de HbSS observou elevação das IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17A e TNF-α durante período de estabilidade da doença e níveis mais elevados de TNFα em pacientes que receberam maior número de transfusões sanguíneas, variável relacionada a fenótipo de maior gravidade. A elevação das IL-17A e das IL-8 associou-se à maior número de crise vasoclusiva (CVO) no último ano e CVO com necessidade de atendimento em unidade de emergência médica [20]. Esses resultados demonstram que o estado inflamatório crônico na AF já se inicia na infância e indicam evolução com maior gravidade.

3. BIOMARCADORES DE HEMÓLISE

3. .1 Níveis de Hemoglobina

O nível de hemoglobina é o marcador que isoladamente implica maior possibilidade de má evolução em episódios agudos e de complicações a longo prazo. Níveis baixos de hemoglobina associam-se a maior risco de AVE hemorrágico e isquêmico [21], a anormalidades na velocidade do doppler transcraniano (DTC) [22] e ao aumento da velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) [23]. Anemia grave e persistente (Hb menor que 6 g/dL em três dosagens no período de três meses) é critério de inclusão para tratamento com Hidroxiureia (HU) [24]. Segundo Andemarian e col. [25] níveis persistentemente baixos de hemoglobina aumentam o risco de morte prematura na AF.

3. .2 Desidrogenase Lática

O aumento de Desidrogenase Lática (DHL) está relacionado a complicações como priapismo, úlcera nas pernas, aumento da velocidade de regurgitação tricúspide [26] e aumento da velocidade do doppler transcraniano [27]. Em crianças com HbSS, níveis elevados de desidrogenase lática se correlacionam significativamente com hemoglobina, reticulócitos, aspartato transaminase e alterações no fluxo sanguíneo da artéria cerebral média avaliadas através do DTC. Não está claro se a elevação da DHL, como também de reticulócitos, representa participação direta na fisiopatologia da AF, ou se está subordinada à queda da hemoglobina.

3.5 BIOMARCADORES DE VASCULOPATIA E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

AVE, hipertensão pulmonar e nefropatia são as complicações mais comprometedoras da qualidade de vida e da sobrevida na AF, sendo produzidas pela vasculopatia e disfunção endotelial. A disfunção do endotélio pode ser avaliada por meio dos sinais de injúria ao endotélio e de reparação vascular. A avaliação da vasodilatação mediada por fluxo (VMF), obtida por meio da ultrassonografia com Doppler, é um método não invasivo que permite avaliar a capacidade vasodilatadora endotélio dependente, relacionada à deficiência do óxido nítrico (NO).

3.5.1 Vasodilatação mediada por fluxo

Montalembert e col. [28], bem como Teixeira e col. [29] observaram que disfunção endotelial é precoce na AF, ao demonstrarem redução da capacidade vasodilatadora endotélio dependente em crianças e adolescentes com AF quando comparados a um grupo controle. A VMF foi fator independente para Síndrome Torácica Aguda em estudo realizado por Teixeira e col. e cada episódio de STA correspondeu a uma redução de 2,4% da VMF [29].

3.5.2. Triglicerídeos (TG)

Pacientes com AF apresentam níveis elevados de triglicérides [30, 31,32] correlacionados positivamente a marcadores de hemólise (DHL e arginase), a marcadores de disfunção endotelial (E-selectina, P-selectina, VCAM-1) e a inflamação (contagem global de leucócitos e velocidade de hemossedimentação [33]. Em estudo de Zorca e col., triglicérides foi fator independente para elevação da velocidade do refluxo tricúspide, demonstrando a sua relação com hipertensão pulmonar, importante causa de mortalidade em adultos [33].

3.5.3 Razão Triglicerídeos/ HDL-c

Indivíduos com AF apresentam alterações do metabolismo lipídico, demonstrado por vários pesquisadores e caracterizado por baixos níveis de colesterol, de LDL-C e de HDL-C e níveis elevados de triglicérides e de razão Triglicérides/HDL-C (TG/HDL). [30, 31, 32] O colesterol compõe a membrana celular das hemácias, correspondendo a 40% de sua constituição

[34]. O consumo aumentado do colesterol para a síntese de hemácias em razão da hemólise; a diluição do colesterol sérico em virtude da diminuição da massa eritrocitária e aumento do conteúdo plasmático; o estresse oxidativo favorecendo a oxidação do LDL-C e maior remoção desta lipoproteína da circulação são os principais mecanismos relacionados à hipocolesterolemia observada na AF [31]. A diminuição da função hepática é um mecanismo que pode levar à diminuição da produção do colesterol e ao aumento da produção de triglicérides na AF. O aumento do catabolismo induzido pela anemia crônica aumenta a liberação de ácidos graxos livres, maior oferta dessas substâncias ao fígado, contribuindo também para maior produção de triglicerídeos. A razão TG/HDL-C é um possível marcador de dano vascular por meio das suas correlações com disfunção endotelial (VMF) [33], com marcador de hemólise (DHL e hemoglobina) e com aumento da velocidade do fluxo sanguíneo na artéria cerebral média ao doppler transcraniano [29]. Além disso, pacientes com níveis elevados da razão TG/HDL apresentam mais episódios dolorosos agudos e mais STA [29].

3.6 AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES NA ANEMIA FALCIFORME MEDIANTE A ANÁLISE DE CLUSTER

A análise de cluster é uma análise multivariada que permite identificar o comportamento de variáveis entre grupos distintos e observar perfis, ou as diferenças entre os mesmos. Avaliando um grupo de 96 crianças e adolescentes portadoras de HbSS de 6 a 18 anos de idade constituídos por um subgrupo não tratado com HU (n=31), outro subgrupo em tratamento com HU (n=24) e um grupo controle (n=41) formado por pares saudáveis, foi observado o comportamento de biomarcadores de hemólise, inflamação e perfil lipídico. O grupo não tratado com HU apresentou níveis mais elevados de marcadores de hemólise (DHL, reticulócitos, bilirrubina indireta e TGO), elevação de triglicérides e da razão TG/HDL. O grupo em tratamento com HU apresentou mais inflamação (aumento de citocinas IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-17A, TNFα e da PCR-as), e o grupo saudável apresentou níveis mais elevados de hemoglobina e de IL-10, citocina antinflamatória [29]. Concluiu-se que a HU produz impacto na intensidade da hemólise e que os níveis de triglicerídeos e da razão TG/HDL apresentam correlação positiva com hemólise. Estudo longitudinal, envolvendo crianças HbSS e HbSβ0thalassemia, demonstrou que a terapia com HU reduziu o nível de moléculas inflamatórias de forma mais

eficiente que a terapia com transfusões sanguíneas. Os marcadores que apresentaram redução significativa com o uso contínuo de HU por um período de dois anos foram IFNα2, VCAM-1, CD40L, EGF, E-selectina, IL-7, MIP-1α e MIP-1β, biomarcadores não avaliados no estudo acima. Apesar de a análise de cluster ter sido realizada em modelo transversal, é possível que a HU não produza impacto na produção de citocinas na AF [29]. Até o momento não está claro se o tratamento com HU diminui o "status" inflamatório na AF.

MENSAGENS ESSENCIAIS

A Anemia Falciforme é caracterizada por vários biomarcadores que se relacionam com diferentes condições fisiopatológicas.

Muitos biomarcadores tem apresentado associação com as comorbidades na AF, porém poucos deles têm valor prognóstico específico e independente como marcador de gravidade de doença.

Quando utilizados em conjunto, esses biomarcadores podem indicar perfil de pacientes potencialmente mais graves.

REFERÊNCIAS

1. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. N Engl J Med 1997; 337: 762–769

2. Rees DC, Gibson JS. Biomarkers in sickle cell disease. BR. J. Haematol. 2012; 156: 433-445.

3. Damanhouri GA, Jarullah J, Marouf S, Hindawi SI, Mushtaq G, .Kamal MA. Clinical biomarkers in sickle cell disease. Saudi Journal of Biological Sciences. 2015;22(1): 24-31

4. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual frame-work. Clin. Pharmacol. 2001; 69: 89-95.

5. Kato JG, Gladwin TM, and Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. Blood Rev. 2007; 21(1): 37-47.

6. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. N Engl J Med. 2004; 350**:**886-95.

7. Ballas SK, Mohandas N. Pathophysiology of vaso-occlusion. Hematology/Oncology. Clinics of North America. 1996; 10(6)

8. Franco RS, Yasin Z, Palascak MB, Ciraolo P, Joiner CH, Rucknagel DL. The effect of fetal hemoglobin on the survival characteristics of the sickle cells. Blood, 2006. 108 (3), 1073-1076.

9. Charache S. Fetal hemoglobin, sickling and sickle cell disease. Adv. Pediatr.1990; 37:1-31.

10. Pearson HA, Gallagher D, Chilcote R, et al. Developmental pattern of splenic dysfunction in sickle cell disorders. Pediatrics. 1985; 76:392-397.

11. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med. 1995; 332(20):1317-22.

12. Powars DR.β^s gene-cluster haplotypes in sickle cell anemia. Clinical and hematologic features. Hematol. Oncol. Clin.North Am. 1991;5(3):475-493.

13. Steinberg MH. Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia. Scientific World Journal. 2009; (Special Issue: Hemoglobinopathies), 46-6

14. Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. Br J Haematol. 2005; 129:465-81.

15. Madigan C, Malik P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies. Part I: sickle cell disease. Expert Ver. 2006; 8:1-23.

16. Okpala I. The intriguing contribution of white blood cells to sickle cell disease – a red cell disorder. Blood Rev. 2004; 18:65-73.

17. Krishnan S, Setty Y, Betal SG, Vijender V, Rao K, Dampier C, Stuart M. Increased levels of the inflammatory biomarker C-reactive protein at baseline are association whit childhood sickle cell vasocclusive crises. Br J Haematol. 2010 Mar; 148(5): 797–804.

18. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today 1994; 15:74–80.

19. Pathare A, Kindi SA, Alnaqdy AA, Daar S, Knox-Macaulay H, Dennison D. Cytokine profile of sickle cell disease in Oman. Am J Haematol. 2004; 77:323-328

20. Teixeira RS. Níveis de Citocinas e Perfil Lipídico em Crianças e Adolescentes com Anemia Falciforme: Associações com Disfunção Endotelial, Marcadores de Hemólise e Eventos Clínicos. Brazil, Salvador-BA. Tese [Doutorado em Medicina e Saúde Humana] – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2018

21. Gueguen A, Mahevas M, Nzouakou R, et al. Sickle cell disease stroke throughout life: a retrospective study in na adult referral center. hemoglobin and aspartate transaminase predicts increased intracerebral blood velocity as measured Am. J. Hematol.2014; 89(3): 267-272

22. Rees DC, Dick MC, Height SE, et al. A simple index using age, by transcranial Doppler scanning in children whit sickle cell anemia. Pediatrics 2008; 121;1628-1623

23. Gladwin MT, Sachdev V, Jison MI et al. Pulmonary hypertension as a risk fator for death in patients whit sickle cell disease. N Engl J Med. 2004; 350(9):886-95

24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção á Saúde; Secretaria de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. Portaria Conjunta nº 5 de 19 de fevereiro de 2018. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/22/Portaria- Conjunta-PCDT-Doenca-Falciforme.fev.2018.pdf.

25. Andemariam B, Owarish-Gross J, Grady J, Boruchov D, Thrall RS, Hagstrom JN. Identification of risk factors for an unsuccessful transition from pediatric to adult sickle cell disease care. Pediatr. Blood Cancer 2014; 61:697-701

26. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary

hypertension, and death in patients with sickle cell disease. Blood. 2006; 107:2279-2285

27. O'Driscoll S. Height SE, Dick MC, Rees DC. Serum lactate dehydrogenase activity as a biomarker in children with sickle cell disease. British journal of hematology. 2008; 140: 206-9.

28. Montalembert M, Aggoun Y, Niakate A, Szezepanski I, Bonnet D. Endothelial-dependent vasodilation is impaired in children with sickle cell disease. Haematologica. 2007; 92:1709-10.

29. Teixeira RS, Terse-Ramos R, Ferreira TA, et al. Associations between endothelial dysfunction and clinical and laboratory parameters in children and adolescents with sickle cell anemia. PLoS One. 2017; 12(9):e0184076.

30. Shores J, Peterson J, Vander Jagt D, Glew RH. Reduced cholesterol levels in African-American adults with sickle cell disease. J Natl Med Assoc. 2003; 95(9): 813-817.

31. Erasmus RT, Olukoga O, Ojuawo O. Plasma lipids and lipoproteins in Nigerian children with sickle cell anaemia. Ann Trop Paed. 1990; 10:421-423

32. Seixas MO, Rocha LC, Carvalho MB, et al. Levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) among children with steady-state sickle cell disease. Lipids in Health and Disease. 2010; 9: 91.

33. Zorca S, Freema L, Hildesheim M, et al. Lipid levels in sickle-cell disease associated with haemolytic severity, vascular dysfunction and pulmonary hypertension. British J Haematology. 2010; 149(3): 436–445.

34. Naoum A F. Alterations of the lipid profile in anemia. Rev.bras.hematol hemoter. 2005; 27(3):223-226

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA ANEMIA FALCIFORME: UMA AGRESSÃO VASCULAR PELA ATIVAÇÃO DO ENDOTÉLIO

Rozana Santos Teixeira
Ana Marice Ladeia

Este capítulo tem como objetivo discutir o papel da disfunção endotelial na agressão vascular na anemia falciforme. Ao final do capítulo, espera-se que o leitor seja capaz de compreender a fisiopatologia da disfunção endotelial na anemia falciforme, bem como sua importância em aspectos prognósticos e perspectivas terapêuticas.

.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O ENDOTÉLIO

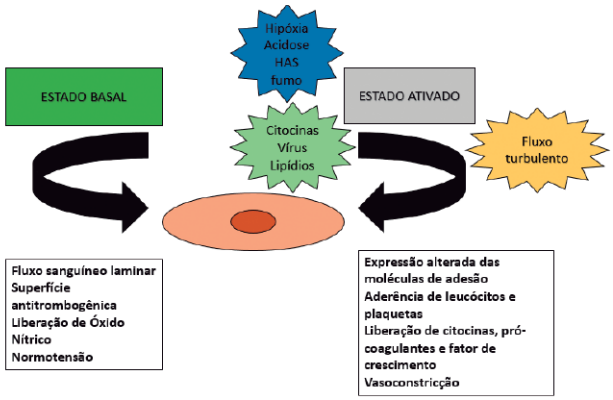
O endotélio está presente em todos os órgãos e tecidos do organismo. Realiza inúmeras funções como a modulação da inflamação e da coagulação, regulação do transporte, síntese e metabolismo de várias substâncias, além da regulação do fluxo sanguíneo local. Pode ser considerado o maior dos sistemas do corpo humano. Reveste a superfície interna dos capilares, veias e artérias, sendo constituído por uma única camada de células achatadas, as células endoteliais, funcionando como uma camada semipermeável. Forma uma superfície lisa que diminui a fricção do fluxo sanguíneo, deixando-o laminar. Essa superfície tem propriedades anticoagulantes e antitrombogênicas, relacionadas com a secreção do fator ativador de plasminogênio, a trombomodulina, o glicosaminoglicano sulfato de heparina, o derivado da prostaglandina, prostaciclina (PGI2) e o óxido nítrico (NO). A PGI2 e o NO induzem, ainda, o relaxamento das células musculares lisas [1,2]. Em condições patológicas, como fluxo sanguíneo turbulento, hipóxia, lesão do endotélio, presença de produtos bacterianos, liberação de citocinas e de complemento, as células endoteliais produzem fatores trombogênicos, incluindo o fator tecidual, o fator de Von Willebrand e o fator ativador de plaquetas [3]. Nessas condições, o endotélio ativado expressa moléculas de adesão, produz citocinas e quimiocinas, fatores de crescimento, substâncias vasoativas, moléculas do

complexo principal de histocompatibilidade, além de outros produtos biologicamente ativos (Figura 1).

A modulação endotelial do tônus vascular se dá por meio da produção de fatores relaxantes (óxido nítrico, cininas, prostaciclinas, fator hiperpolarizante derivado do endotélio) e fatores de contração (endotelina e angiotensina II) que interferem na resistência vascular periférica. A membrana celular endotelial contém canais iônicos especializados, como os canais de potássio ativados por cálcio, que se abrem em resposta a estímulos químicos e a tensão de cisalhamento [5,6]. A abertura do canal de potássio hiperpolariza a célula endotelial, aumentando a força motriz para a entrada de cálcio. O cálcio ativa uma enzima, a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), responsável pela geração subsequente de NO. Além da ação vasodilatadora local e proteção contra isquemia, o NO controla a adesão dos leucócitos e plaquetas ao endotélio [7], tem ação antitrombótica, antiaterosclerótica e inibe a proliferação do músculo liso.

A disfunção, ou estado de ativação endotelial, compreende uma resposta do endotélio a estímulos patológicos mediante a ativação da inflamação, fenômenos trombóticos, vasorregulação desordenada e propensão angiogênica aumentada que a longo prazo produz vasculopatia crônica e danos irreversíveis.

Figura 1 – Representação gráfica da função do endotélio em estado quiescente ou basal e em estado ativado



Fonte: adaptado de Kumar Abbas e Fausto Michell, 2007

.2 ATIVAÇÃO DO ENDOTÉLIO NA ANEMIA FALCIFORME

Durante muitos anos, a base da fisiopatologia da AF foi atribuída à polimerização da desoxihemoglobina S, com formações de cristais que

obstruem vasos da microcirculação, produzindo isquemia, lesão de isquemia-reperfusão e fenômenos vasoclusivos. Posteriormente, foi demonstrado que características específicas do eritrócito falciforme favorecem sua adesão ao endotélio, desencadeando ativação do endotélio com fenômenos inflamatórios [8] e trombogênicos, desregulação do tônus vascular, hemólise, diminuição da biodisponibilidade do NO e estresse oxidativo, que perpetuam a oclusão vascular. Dessa forma, o endotélio desempenha um papel significativo tanto no início, quanto na manutenção do estado disruptivo observado na AF [9,10].

Existem evidências de que o endotélio vascular está anormalmente ativado na AF. Estudos têm demonstrado aumento de partículas endoteliais no soro de pacientes com AF como VCAM-1 (vascular-*cell adhesion molecule* 1) e ICAM- 1 (*intercellular adhesion molecule* 1) [11], aumento de citocinas pró-inflamatórias, como também diminuição da resposta vasodilatadora endotelial mediada por fluxo da artéria braquial [12,13]. Estudo realizado em crianças e adolescentes com AF em estado estável da doença, com faixa etária de 6 a 18 anos, demonstrou diferença significativa da resposta vasodilatadora mediada por fluxo quando comparada a controles saudáveis (10,4 ± 5% versus 18,45 ± 9% p<0,001) [12]. Essa população também apresentou elevação de citocinas pró-inflamatórias, elevação de PCR de alta sensibilidade e elevação do número global de leucócitos quando comparados a seus controles saudáveis [14] demonstrando que, em fase precoce da vida, indivíduos HbSS apresentam disfunção endotelial e estado inflamatório crônico. Isso corrobora a ideia de que a agressão ao endotélio precede as lesões vasculares que culminarão em aumento da morbidade e morte precoce.

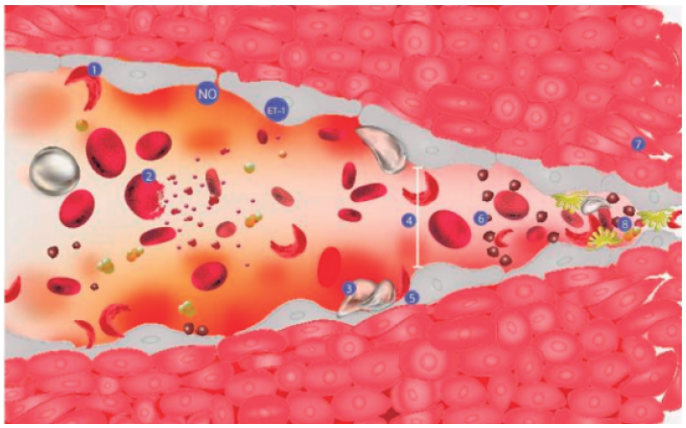
As células endoteliais ativadas expressam moléculas de adesão leucócito-endotélio (L-selectinas) e leucócito-plaquetas (P-selectinas), VCAM-1, ICAM-1, que, além de favorecer a adesão ao endotélio, recrutam plaquetas e neutrófilos para o sítio de inflamação e produzem H2O2 agressor do endotélio vascular. [15] Citocinas, como IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, GC-SF, são liberadas, como também substâncias que aumentam a produção de superóxidos pelos neutrófilos.

A P-selectina aumenta a afinidade de outros receptores ao fator de Von Willebrand e ao fibrinogênio. O endotélio lesado expõe fator tecidual, que desencadeia a cascata da coagulação e libera multímetros de Von Willebrand, num complexo processo de retroalimentação da polimerização da HbS e

ativação da coagulação. Além disso, a polimerização é responsável por impedir que a hemoglobina se ligue ao oxigênio, favorecendo o aumento de espécies reativas de oxigênio, danosas ao eritrócito.

A microvasculatura na AF é altamente proangiogênica, o que tem sido atribuído ao ambiente hipóxico e ao aumento dos níveis de fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento placentário, angiopoietina-1, angiopoietina-2 e eritropoietina. [16]. A vasoclusão observada na AF se deve à formação de agregados multicelulares do qual fazem parte hemácias em foice, leucócitos e plaquetas ativados por citocinas e quimiocinas, além de um estado de vasoconstricção que retroalimentam a falcização através da hipóxia e estresse oxidativo (Figura 2).

Figura 2 – Mecanismos envolvidos na oclusão vascular a partir da polimerização da desoxihemoglobina



1. Aderência anormal ao endotélio 5. Proliferação de células musculares e fibroblastos
2. Hemólise intravascular 6. Agregação de plaquetas
3. Aderência dos leucócitos 7. Vasculopatia
4. Aumento do tônus- vascular 8. Oclusão vascular

NO: Óxido nítrico; ET-1: Endotelina 1

Fonte: adaptado de Switzer e col., 2006

O estresse oxidativo instala-se quando existe desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes. Nessa condição ocorre produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e diminuição da sua velocidade de remoção, resultando em oxidação de biomoléculas e lesão celular. As espécies reativas, agindo sobre as hemácias, podem romper ligações entre proteínas, dificultando a interação do citoesqueleto com a membrana plasmática, ou produzir oxidação da membrana lipídica, resultando em perda da capacidade

de deformação celular – capacidade imprescindível à hemácia, pois possibilita sua passagem por capilares menores que seu próprio tamanho [18].

Devido ao seu potencial pró-inflamatório, o estresse oxidativo parece favorecer a angiogênese em tecidos inflamados com estímulo à produção do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), enquanto as defesas antioxidantes parecem dificultar a atividade proangiogênica [19]. O potencial inflamatório do estresse oxidativo pode ser mensurado indiretamente por meio da concentração da proteína CD14 solúvel (sCD14), decorrente da ativação de monócitos durante a resposta inflamatória [20].

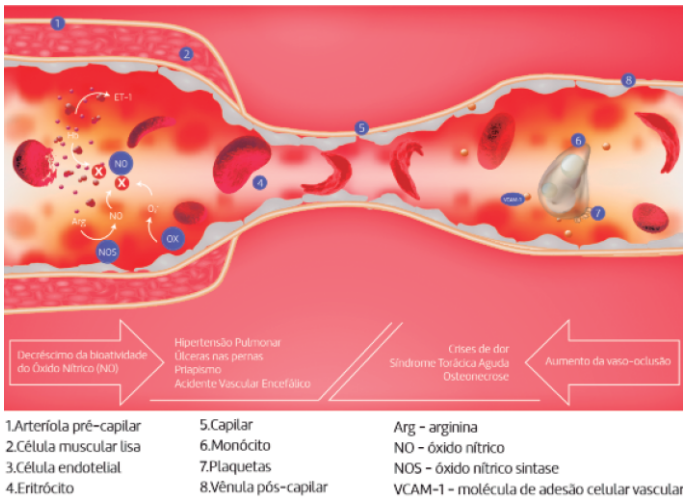
A anemia falciforme pode ser realmente compreendida como uma doença endotelial, e é provável que diferenças genéticas envolvidas na ativação do endotélio ajudem a determinar sua surpreendente diversidade fenotípica.

A hemácia normal vive em torno de 120 dias, enquanto a hemácia falciforme vive 10 a 20 dias, sendo retirada da circulação por meio de hemólise intra e extravascular. Uma consequência da anemia hemolítica é a desregulação da homeostase do óxido nítrico (NO). A arginina é o precursor da produção de NO que, em presença da NO endotelial sintetase (eNOS), é convertida em citrulina e NO. Na AF, a hemólise crônica intravascular libera hemoglobina livre e arginase, que age sobre o substrato arginina desviando a síntese de NO para a produção de ornitina, poliaminas e prolina. Essas substâncias promovem a proliferação de músculo liso e a síntese de colágeno, resultando em estenose vascular. Além disso, a hemoglobina livre consome NO, produzindo metemoglobina e nitratos inativos. A depleção do substrato arginina e o sequestro de NO causam redução local desta substância e disfunção endotelial.

No contexto da depleção de óxido nítrico na agressão ao endotélio, é importante entender o papel da arginase. [21]. Humanos possuem duas isoformas de Arginase I, citosólica e Arginase II, mitocondrial [22], que catalisam a mesma reação, sendo codificadas por distintos genes, diferindo também em sua distribuição tecidual, sendo que a Arginase I está presente nos hepatócitos em altos níveis. A arginase I ainda está relacionada à promoção de crescimento de células musculares, remodelamento aberrante da parede dos vasos e formação de uma "neo-intima", o que favorece as lesões vasculares [21]. Indivíduos portadores de anemia falciforme possuem moléculas de arginase em seus eritrócitos com maior atividade basal por conta de inflamação subclínica, disfunção hepática e, mais importante, pela sua liberação por meio da hemólise [21, 23]. Além dos mecanismos de diminuição do NO, a arginase I atua aumentando a sensibilidade das células endoteliais para o inibidor endógeno de NOS o NG-asymmetric dimetil-L-arginine (ADMA) [24]. Ao desviar a produção de citrulina para ornitina, a arginase pode estar acionando um gatilho para o desenvolvimento de remodelação e proliferação vascular que levam à hipertensão pulmonar, um dos maiores problemas dos doentes de anemia falciforme e que aumenta sua mortalidade [25].

A disfunção endotelial, caracterizada pela redução da biodisponibilidade do NO endotelial, é uma característica mecanicista central da AF. Esse mecanismo tem sido pesquisado nas últimas décadas e relacionado a um subfenótipo hemolítico, que se caracteriza por maior ocorrência de AVE, Síndrome Torácica Aguda (STA), priapismo e úlceras em pernas. Gladwin & Vichinsky [26] observaram correlação de aumento de taxas de hemólise em adultos HbSS com hipertensão pulmonar e maior mortalidade (Figura 3).

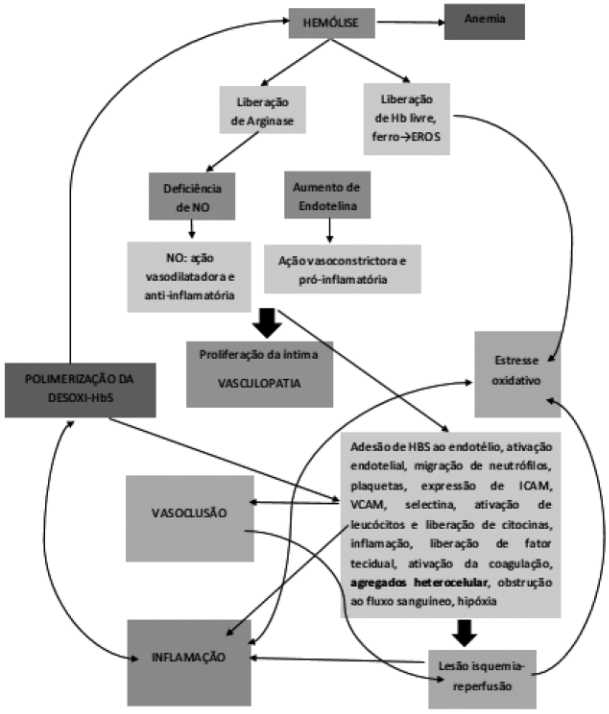
Figura 3 – Representação dos fenômenos disfunção endotelial e vasoclusão e associação com os subfenótipos hemolítico e vasoclusivo



Fonte: adaptado de Gladwin e Vichinsky (2008)

Na Figura 4, encontra-se demonstrado de forma esquemática a fisiopatologia da agressão vascular mediada pela ativação endotelial na Anemia Falciforme.

Figura 4 – Representação esquemática da fisiopatologia da agressão vascular na Anemia Falciforme



Fonte: Rozana Santos Teixeira

.3 IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

A função endotelial pode ser avaliada por meio de diferentes abordagens: (1) aferição de determinadas características mecânicas do vaso e da parede vascular como espessura das camadas íntima e média, complacência, distensibilidade e índices de remodelação; (2) determinação de marcadores endoteliais solúveis, como fator de Von Willebrand, ativador de plasminogênio, inibidor de moléculas de adesão, complexos trombomodulina e N-óxidos; (3) avaliação da regulação do tônus vascular endotélio-dependente [27, 28].

Em 1992, foi descrito um teste não invasivo utilizando ultrassom para acessar a função vascular de uma artéria de condutância na circulação sistêmica [29]. Nesse método, o diâmetro da artéria braquial é medido antes e depois de um aumento do *shear stress*, que é induzido por hiperemia reativa (vasodilatação mediada por fluxo/VMF). Quando um *cuff* de esfigmomanômetro colocado no antebraço é insuflado e liberado 4 a 5 minutos após, a vasodilatação ocorre predominantemente como um resultado

da liberação endotelial de NO [27]. Por se tratar de um teste não invasivo, indolor, tem sido bastante utilizado na avaliação da integridade do endotélio, não só em anemia falciforme, como em patologias que cursam com agressão vascular [29,30,31]. Estudo realizado com crianças e adolescentes com AF demonstrou que esse método tem uma sensibilidade de 70% e especificidade de 80% para definir disfunção endotelial nesse grupo, com valor de corte da VMF de 11,5%. Nesse estudo, indivíduos com VMF abaixo de 6,67% apresentaram maior risco de Síndrome Torácica Aguda com odds ratio 1.45, IC 95%: 1.02 ±3.45, p = 0.023. Além disso, 70,3% das crianças com disfunção endotelial também apresentaram crise vasoclusiva dolorosa com necessidade de internamento hospitalar, sugerindo a associação da alteração da função do endotélio com manifestações clínicas mais graves da AF [12].

Além do potencial como marcador de gravidade e/ou de precocidade de agressão vascular, o conhecimento dos mecanismos que envolvem a ativação endotelial na anemia falciforme pode contribuir para novas possibilidades terapêuticas. Nessa perspectiva, por meio de estudo experimental [32], foi demonstrado que o uso de um inibidor da arginase foi capaz de aumentar a biodisponibilidade de NO, atenuando a disfunção endotelial pulmonar e sistêmica, em camundongos transgênicos para anemia falciforme. Além disso, recente estudo brasileiro demonstrou que suplementação de L-arginina aumentou o nível de óxido nítrico associado à melhora dos episódios de dor [33].

O conhecimento do papel do eixo da ativação do TNF na fisiopatologia do processo de injúria por isquemia e reperfusão pode trazer novas perspectivas terapêuticas. Em estudos experimentais, o uso do *etanercept*, um bloqueador de TNF, melhorou múltiplas alterações em ratos com a doença falciforme, tais como: ativação de monócitos, biomarcadores de inflamação, plaquetopenia, estase vascular decorrente de hipóxia/reoxigenação, produção tissular de mediadores neuro-inflamatórios, agressão histopatológica hepática, além de três marcadores substitutos de hipertensão pulmonar (inflamação perivascular, muscularização arteriolar e pressão média do ventrículo direito [34].

Assim, o conhecimento dos mecanismos que envolvem a agressão endotelial na anemia falciforme permite uma melhor compreensão das alterações vasculares da doença, demonstra sua importância como possível

marcador prognóstico, bem como cria perspectivas de novas possibilidades terapêuticas.

MENSAGENS ESSENCIAIS

O endotélio pode ser considerado o maior órgão do corpo. Quando ativado, expressa moléculas de adesão, produz citocinas e quimiocinas, fatores de crescimento do endotélio vascular, substâncias vasoativas, moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, fatores pró-coagulantes e anticoagulantes.

Na anemia falciforme, o endotélio lesado expõe fator tecidual, que desencadeia a cascata da coagulação e libera multímeros de Von Willebrand, num complexo processo de retroalimentação de polimerização da HbS, ativação da coagulação, fenômenos inflamatórios e alteração do tônus vascular.

A depleção de óxido nítrico, aumento de arginase, estresse oxidativo e liberação de marcadores inflamatórios fazem parte da fisiopatologia da disfunção endotelial na anemia falciforme.

A alteração da função endotelial precede o desenvolvimento das alterações ateroscleróticas morfológicas e na AF pode contribuir para o desenvolvimento da lesão vascular e das complicações crônicas.

A presença de disfunção endotelial, em crianças com AF, bem como sua associação com STA e crises vasoclusivas graves sugerem que a intensidade da agressão ao endotélio é um fator prognóstico para o desenvolvimento da lesão vascular e das complicações clínicas finais.

REFERÊNCIAS

1. Montanari T. Histologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas. Sistema circulatório. 3. ed. Porto Alegre: Edição do Autor, 2016. Livro digital de acesso aberto. Disponível em: http://www.ufrgs.br/livrodehisto/ISBN: 978-85-915646-3-71

2. Stevens A, Lowe J. Patologia. São Paulo: Manole, 1998. p. 123

3. Zanesco A, Antunes E. Células endoteliais. In: Carvalho H. F.; Collares-Buzato C. B. Células: uma abordagem multidisciplinar. Barueri: Manole, 2005. p. 185.

4. Abbas K, Michell F. Robbins Basic Pathology. Ed Saunders/ Elsevier. 8ª ed. 2007.

5. Cooke JP, Rossitch Jr E, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. J Clin Invest 1991; 88:1663–71

6. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K+ current in endothelial cells. Nature 1988; 331:168–70

7. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 4651-4655

8. Zago MA, Pinto ACS. The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to multiorgan dysfunction. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(3):207-14.

9. Hebbel RP. Ischemia-reperfusion injury in sickle cell anemia: relationship with acute chest syndrome, endothelial dysfunction, arterial vasculopathy and inflammatory pain. Hematol Oncol Clin North Am. 2014; 28: 181–198

10. Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. The Endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and chronic vasculopathy. Microcirculation. 2004; 11:120-151.

11. Solovey AA, Harkness J, Hebbel RP. Modulation of endothelial cell activation in sickle cell disease: a pilot study. Blood. 2001; 97(7)1937-41

12. Teixeira RS, Terse-Ramos R, Ferreira TA et al. Associations between endothelial dysfunction and clinical and laboratory parameters in children and adolescents with sickle cell anemia. PLoS One. 2017; 12(9):e0184076.

13. Montalembert M, Aggoun Y, Niakate A, Szezepanski I, Bonnet D. Endothelial-dependent vasodilation is impaired in children with sickle cell disease. Haematologica. 2007; 92:1709-10

14. Teixeira RS. Níveis de Citocinas e Perfil Lipídico em Crianças e Adolescentes com Anemia Falciforme: Associações com Disfunção Endotelial, Marcadores de Hemólise e Eventos Clínicos. Brazil, Salvador-BA. Tese [Doutorado em Medicina e Saúde Humana] – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2018

15. Okpala I. The intriguing contribution of white blood cells to sickle cell disease – a red cell disorder. Blood Rev. 2004; 18:65-73.

16. Lopes FC, Traina F, Almeida CB, et al. Key endothelial cell angiogenic mechanisms are stimulated by the circulating medium in sickle cell disease and attenuated by hydroxyurea. Hematológica. 2015; 100 (6): 730–739.

17. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. The Lancet Neurology. 2008; 5(6):501-12.

18. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas R de CG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. Rev Nutr. 2010;23(4):629–43.

19. Kim YW, Byzova T V. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. Blood. 2014;123(5):625–31

20. Shive CL, Jiang W, Anthony DD, Lederman MM. Soluble CD14 is a nonspecific marker of monocyte activation. AIDS. 2015;29(10):1263–5.

21. Morris CR. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008;(5):177–85/jimmunol.167.11.6533

22. Hesse M, Modolell M, La Flamme AC, et al. Differential Regulation of Nitric Oxide Synthase-2 and Arginase-1 by Type 1/Type 2 Cytokines In Vivo: Granulomatous Pathology Is Shaped by the Pattern of L-Arginine Metabolism. J Immunol. 2001 Dec 1;167(11):6533–44.

23. Morris CR. Alterations of the arginine metabolome in sickle cell disease a growing rationale for arginine therapy. Hematol Oncol Clin North Am. 2014;28(2):301–21.

24. Durante W, Johnson FK, Johnson RA. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007;34(9):906–11.

25. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. N Engl J Med. 2004; 350:886-95.

26. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. N Engl J Med 2008; 359: 2254-2265.

27. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation. 1995; 91:1314-9.

28. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282:H1–H5

29. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch V, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992; 340:1111-5

30. Ladeia AM, Ladeia-Frota C, Pinho L, Stefanelli E, Adan L. Endothelial dysfunction is correlated with microalbuminuria in children with short-duration type 1 diabetes. Diabetes Care. 2005; 28(8):2048-50.

31. Ladeia AM , Sampaio RR , Hita MC, Adan LF. Prognostic value of endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 1. World J Diabetes. 2014;5(5):601-5.

32. Steppan J, Tran HT, Bead VR, et al. Arginase Inhibition Reverses Endothelial Dysfunction, Pulmonary Hypertension, and Vascular Stiffness in Transgenic Sickle Cell Mice. Anesth Analg. 2016;123(3):652–8.

33. Eleutério RMN, Nascimento FO, Araújo TG,et al. Double-Blind Clinical Trial of Arginine Supplementation in the Treatment of Adult Patients with Sickle Cell Anaemia. Adv Hematol. 2019; 2019:1-6.

34. Solovey A, Somani A, Belcher JD, et al. A monocyte-TNF-endothelial activation axis in sickle transgenic mice: Therapeutic benefit from TNF blockade. Am J Hematol. 2017;92(11):1119-1130.

COMPLICAÇÕES OSTEOARTICULARES NA ANEMIA FALCIFORME

Cloud Kennedy Couto de Sá
Diógenes Pires Serra Filho
Márcio Passos Leandro
Marcos Almeida Matos

O escopo deste capítulo não é esgotar completamente o tema do envolvimento ósseo na doença falciforme, mas revisitar os aspectos mais importantes das três debilitantes complicações. Nesse sentido, serão abordados epidemiologia, revisão da fisiopatologia, descrição das manifestações clínicas, abordagem diagnóstica e, finalmente, o que se tem apontado sobre tratamento.

5.1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme possui a crise óssea, a necrose avascular e a infecção osteoarticular como as três mais importantes complicações musculoesqueléticas. A crise óssea normalmente é caracterizada por intensa dor de origem no tecido ósseo (articulações ou ossos), que simula em tudo uma doença inflamatória, ou mesmo infecciosa. A necrose avascular origina-se a partir de infarto ósseo, que evolui para reabsorção/neoformação com consequente colapso do tecido acometido. Já a infecção osteoarticular tem as mesmas características da osteomielite ou da artrite séptica.

5.2 NECROSE AVASCULAR

Compreende-se por osteonecrose a morte do tecido ósseo por falta de aporte vascular, geralmente secundário a infartos, vasoconstricção, obstrução vascular por aglomerados de drepanócitos (hemácias em forma de foice), ou mesmo por aumento da pressão intraóssea. A perda irrigação sanguínea (especialmente arterial) resulta em necrose com subsequente colapso da arquitetura óssea [1]. A primeira fase da osteonecrose é a lesão vascular com infarto, seguida por resposta inflamatória, delimitação da área de necrose, colapso ósseo (especialmente do osso metafisário) e reabsorção com

remodelação. Essa desordem comumente está associada à dor intensa da região acometida, limitação e perda funcional do membro de algum grau [1]. Essa condição é conhecida também como necrose avascular, necrose isquêmica, necrose avascular subcondral, necrose óssea asséptica, osteonecrose e osteocondrite dissecante [1,2].

A osteonecrose em pessoas com anemia falciforme pode ser agravada, ou desencadeada, também por uso de corticoides, por exposição ao frio, por outras complicações que levam à falcização, ou mesmo por crises ósseas com aumento da pressão intraóssea que leva à obstrução extrínseca da vascularização óssea [1,2]. Por suas características clínicas, torna-se, às vezes, difícil a diferenciação entre osteonecrose, crise óssea ou mesmo infecção (osteomielite ou artrite séptica).

Nos casos de doença falciforme, a osteonecrose costuma ocorrer precocemente, tendo uma relação direta com a idade, ou seja, aumentando a incidência em indivíduos mais velhos. Sua prevalência, contudo, tem sido descrita de forma amplamente variada; em crianças são encontradas taxas de prevalência de aproximadamente 8-10% e, em adultos jovens, essa taxa já pode chegar a cerca de 30-40%. [3,4,5] Alguns autores ressaltam que a amplitude e incerteza por trás desses valores se dá pelo fato de que muitos casos, em estágios iniciais, não são diagnosticados, enquanto casos tardios podem ser diagnosticados erroneamente como osteoartrite. [5,6,7] Outra incerteza quanto aos aspectos epidemiológicos reside na relação entre o tipo de doença falciforme e a manifestação da osteonecrose. Alguns estudos sugerem uma prevalência de osteonecrose semelhante entre os diferentes genótipos de hemoglobina, outros sugerem que, nos pacientes SC, a necrose avascular manifesta-se mais tardiamente, mascarando sua verdadeira prevalência [8,9].

A articulação do quadril (cabeça femoral) é o sítio mais comumente acometido por osteonecrose na doença falciforme, seguido pela osteonecrose no ombro (cabeça umeral), joelho e tornozelo. [4] É comum ter várias articulações afetadas: mais de 50% dos pacientes com quadril afetado têm a doença bilateralmente, enquanto 74% daqueles com um ombro afetado também terão a cabeça femoral acometida. [9, 10] Além da osteonecrose, que afeta regiões metafisárias e epifisárias de articulações, sendo portanto mais grave e mais sintomática, deve ser lembrado que a osteonecrose também pode ocorrer em regiões diafisárias. Neste último caso, as consequências e sintomas

são mais amenos, pois nas diáfises o colapso é do osso esponjoso, e o osso cortical não parece ser afetado significativamente. As osteonecrose diafisária, entretanto, podem ser facilmente confundidas com osteomielite e crise óssea.

5.2.1 Fisiopatologia

Presume-se que a necrose avascular seja uma forma específica de osteonecrose causada por isquemia óssea que perturba a circulação e homeostase do osso saudável [3]. Os episódios de vaso-oclusão que ocorrem nas diáfise, metáfises e epífises ósseas promovem infarto medular ósseo em regiões já pouco vascularizadas, como a cabeça femoral, umeral e articulação do joelho [11,12].

Os infartos epifisários decorrem dos episódios de hipóxia e trombose na região do osso subcondral e, subsequentemente poderão promover um possível achatamento, esclerose e colapso da cabeça femoral ou umeral. A hipóxia é causada por vaso-oclusão, mas trombos de drepanócitos também podem ser causa de isquemia. Além disso, o processo inflamatório local também pode produzir efeito hipóxico. Tendo em vista que o osso subcondral das epífises é especialmente dependente da microcirculação medular, qualquer insulto isquêmico nesta região pode levar à necrose. A necrose subcondral continua-se com um processo inflamatório para reparação e remodelação óssea. Esse processo envolve neovascularização, citocinas inflamatórias locais, prostaglandinas e formação de infiltrado ósseo com aumento da pressão intraóssea. Nesse momento o osso necrótico fica definido, e inicia-se a reabsorção, que é a primeira fase da remodelação. Durante a reabsorção do osso morto e subsequente neoformação óssea, ocorre o período de maior fragilidade subcondral, no qual pode ocorrem os colapsos teciduais. O colapso subcondral leva à deformidade e perda da forma epifisária, fazendo com que a articulação evolua para artrite degenerativa grave [13].

A osteonecrose pode ocorrer na criança e no adulto jovem, podendo causar alterações estruturais ósseas importantes. Nas crianças, as epífises são especialmente deformadas por colapso, mas têm maior potencial de remodelação. É comum nas crianças a osteonecrose evoluir para distúrbios do crescimento, resultando em coxa magna, coxa plana, encurtamento do colo femoral e discrepância entre o comprimento de membros [11,14]. No adulto a destruição e colapso do osso subcondral levam à artropatia degenerativa grave

com marcante rigidez articular e incapacidade funcional. Embora seja mais comum a referência da osteonecrose em partes de ossos longos (fêmur e úmero), essa condição também pode afetar vértebras e costelas, com consequente promoção de complicações da função respiratória [14].

Especificamente na região do quadril, a dor geralmente precede o colapso da cabeça femoral. O início da dor ocorre cerca de três anos antes desse colapso, sendo um fator indicativo para a pesquisa com exame de imagem para o estabelecimento do diagnóstico precoce. Seguindo um curso natural da doença, anos após o acometimento do quadril, a cabeça umeral evolui de forma semelhante, sendo que o início dos sintomas ocorre cerca de seis anos antes do total colapso visto pela radiografia. Por esse motivo, é aconselhável o acompanhamento dos pacientes, ainda que jovens e assintomáticos, com radiografias dos quadris periodicamente.

Mais recentemente foi proposto que os fenômenos vaso-oclusivos têm uma relação de dependência com o controle da função endotelial. Uma marca registrada dessa função que comanda a regulação local do tônus vasomotor e ação antitrombótica é a síntese e liberação de óxido nítrico. Sabe-se que a hemoglobina livre resultante de células hemolisadas diretamente associa-se ao o óxido nítrico e depleta-o, e a arginase liberada durante o processo acentuado de hemólise depleta a arginina, um precursor da formação de óxido nítrico. Dessa forma, a depleção do óxido nítrico e de seu precursor pode resultar na contração desbalanceada das células musculares lisas vasculares, agregação plaquetária aumentada e posterior vaso-oclusão [14].

Outro mecanismo relacionado à função endotelial, que pode associar-se à patogênese da necrose avascular na anemia falciforme, é a alteração da atividade da enzima endotelial produtora de óxido nítrico (eNOS). A atividade dessa proteína consiste em catalisar a conversão de L-arginina à L-citrulina e óxido nítrico. Tem sido demonstrado que o polimorfismo do gene da eNOS pode reduzir sua atividade, ou expressão, acarretando assim menor produção de óxido nítrico, com consequente impacto sobre a função endotelial [14]. O poliformismo dessa enzima e sua relação com a necrose avascular na doença falciforme ainda encontram-se sob investigação clínica.

5.2.2 Abordagem diagnóstica

O diagnóstico precoce e a identificação dos fatores de risco são importantes para o estabelecimento de prognóstico e para a instituição de procedimento terapêutico mais adequado da necrose avascular do paciente falciforme. Nos estágios iniciais da necrose avascular, é comum que o indivíduo falcêmico apresente-se assintomático, portanto ressalta-se a necessidade para a atenção a aspectos importantes da história, exame físico e arsenal complementar.

A dor geralmente precede o colapso da cabeça femoral. Dessa forma, enfatiza-se que os profissionais envolvidos na atenção ao indivíduo falcêmico devam atentar rotineiramente às queixas de dor no quadril, na região da virilha, nádega e região trocantérica, com ou sem irradiação para o joelho; pois pode apresentar-se durante o repouso e sem associação com movimento ou mesmo com limitação de movimento. Devem-se ainda observar cuidadosamente a intensidade, o tipo, o ritmo e os fatores de piora e alívio da dor para que esta seja diferenciada de outros quadros que comumente se confundem com a dor promovida pela necrose avascular, como ocorre com as lombociatalgias.

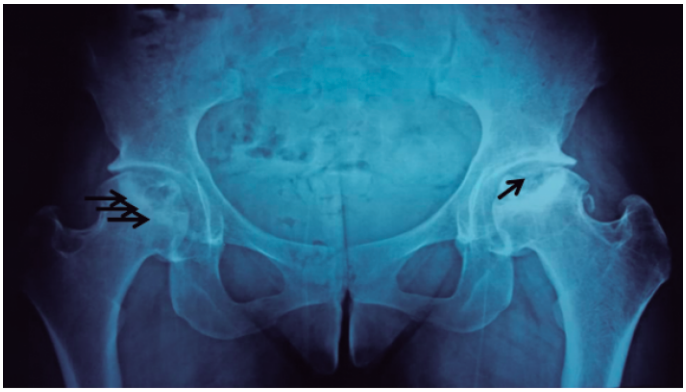
No exame físico, os pontos mais relevantes para observação são as amplitudes articulares, sobretudo do quadril. Além disso, deve-se realizar os testes especiais, também com destaque para a contratura em flexão do quadril (Teste de Thomas) e as limitações das rotações interna e externa.

Por meio da classificação de Ficat [15] (que correlaciona o quadro clínico, alterações radiográficas e cintilográficas), é possível estadiar a doença de acordo com manifestações clínicas e achados do exame de imagem. Conforme essa classificação, os estágios da osteonecrose foram definidos em quatro: a fase pré-radiográfica (atualmente diagnosticada pela ressonância nuclear magnética – RNM), reconhecida como estágio I; a fase de reparação, ou pré-colapso, como estágio II; a fase de colapso como estágio III; e a fase de sequela como ou artrose como estágio IV.

Embora seja o método mais empregado, a abordagem de Ficat é limitada pela não observância da extensão da área de necrose nos estágios iniciais, ou a extensão e grau de colapso subcondral nos estágios mais tardios. Assim, foram propostas outras classificações que incorporam fatores prognósticos, como a classificação de Steinberg e da ARCO (*Association de Recherche en Circulation Osseuse*) [16]. A indicação para o aprofundamento na investigação por exames

de imagem mais sofisticados depende da variação clínica encontrada. Preconiza-se que pacientes com quadro de dor e radiografias inconclusivas devam ser submetidos à RNM. Essas informações podem influir na história natural e também no prognóstico da doença e, dessa forma, interferir nas indicações do tratamento mais adequado. Deve-se ressaltar que muitos pacientes assintomáticos, ou levemente queixosos, já podem apresentar sinais de osteonecrose na RNM, fazendo com que o diagnóstico e terapêutica precoce possam ser instituídos na tentativa de evitar a progressão da necrose avascular para estágios de colapso subcondral. Na figura 1, são observadas as principais características radiográficas da necrose da cabeça femoral.

Figura 1 – Zona de necrose central subcondral circundada por esclerose no quadril direito e perda da esfericidade e fratura subcondral da cabeça femoral em quadril esquerdo. Alterações em destaque



Fonte: acervo pessoal

Em relação à figura 2, observa-se imagem típica de osteonecrose na RNM.

Figura 2 – Cabeça femoral evidenciando extensa área de necrose (mais clara), mas ainda sem colapso importante



Fonte: acervo pessoal

5.2.3 Tratamento

As revisões sobre este tema apontam que não há estudos controlados, portanto há limitação nas conclusões sobre a comparação de diferentes métodos ou abordagem. Independente da forma de tratamento, cabe ressaltar que todas elas dizem respeito a uma abordagem primariamente não curativa e que necessariamente não interrompe ou retarda a progressão da osteonecrose. A indicação para qualquer modalidade leva em consideração o estágio da doença, o tamanho e localização da lesão, a uni ou bilateralidade, idade e saúde do paciente. [1]

Os estágios iniciais são tratados conservadoramente, especialmente com medicações analgésicas, anti-inflamatórias e reabilitação fisioterapêutica com o objetivo de manter a amplitude de movimentos. Torna-se importante a tentativa de controle de fatores de risco, como tabagismo, uso de álcool, esteroides, bem como o manejo adequado de condições que podem estar presentes, como a insuficiência renal. [1,17] Devem ser evitados também outros fatores que passam desencadear vaso-oclusão, tais como exposição ao frio, diminuição da taxa de hemoglobina fetal, atividades fisicamente estressantes e anemia.

Embora controverso, alguns autores indicam a redução da carga do membro afetado (descarga de peso com muletas ou até mesmo cadeiras de rodas) com o objetivo de evitar o colapso mecânico da cabeça femoral, deformidade e a osteoartrose do quadril [11]. Em *Guidelines* para o tratamento de osteonecrose não traumática, as cirurgias de descompressão são indicadas em estágios iniciais e reversíveis em potencial de necrose avascular femoral, ou seja, quando o estágio for ARCO 1, ou mesmo ARCO 2, se a área de necrose estiver medial ou central e inferior a 30% [17]. Nos casos mais graves e avançados, em que a osteonecrose da cabeça femoral evolui com deformidade da articulação do quadril, situação onde geralmente há dor e limitação funcional acentuados, o tratamento definitivo indicado é a cirurgia de artroplastia total do quadril [10,12]. Nesse caso, a cabeça femoral necrosada e o acetábulo degenerado são ressecados e substituídos por uma prótese. A artroplastia de substituição, contudo, deve ser retardada ao máximo, pois as próteses têm vida útil limitada e são melhor indicadas em pacientes com idade mais avançada. Tal medida visa a evitar novas cirurgias para as revisões das próteses (que são cirurgias de maior porte e com mais complicações).

Novos estudos com enxertia óssea mostraram algum benefício, mas são pouco utilizados na prática clínica. A osteotomia tem sido realizada em esqueleto imaturo como medida de salvamento, não sendo o tratamento ideal a ser realizado. Outra forma de tratamento que tem se instituído diz respeito à terapia com células tronco, sendo o transplante alogênico de células hematopoiéticas na articulação do quadril a intervenção curativa mais estudada até o presente [18].

5.3 CRISES ÓSSEAS

A dor aguda causada pela vaso-oclusão é a principal causa de internamento dos pacientes com anemia falciforme [10]. Caracteriza-se por episódios recorrentes de dor progressiva e de elevada intensidade, associada com edema e outros sinais inflamatórios que podem mimetizar infecção. Episódios dolorosos (crises ósseas) podem ocorrer após exposição ao frio, infecções, esforços físicos, desidratação e febre; tais condições podem ser desencadeantes de vaso-oclusão, resposta inflamatória local, ou sistêmica, e de acidose metabólica [19]. A crise ocorrer tanto nas extremidades como na coluna vertebral e, comumente, necessita de múltiplas abordagens terapêuticas para alcançar melhora duradoura [19]. Em certa medida, atinge a todos os pacientes falcêmicos, sendo muitas vezes de início precoce e com ocorrência de episódios durante toda a vida [10].

Essas crises podem ocorrer em paciente de qualquer idade e têm apresentação clínica similar em relação à osteomielite aguda, porém têm frequência 20 vezes maior [1,3]. As crises podem ocorrer em qualquer parte do corpo, no entanto os locais mais afetados são úmero, tíbia, fêmur e coluna vertebral. Mais de 30% das pacientes falcêmicas apresentam dor no período menstrual, e a gravidez pode também induzir estado de dor aguda ou crônica [19].

5.3.1 Fisiopatologia

As crises ósseas são dependentes da oclusão microvascular que, marcadamente, caracteriza a dor falciforme, ou de hemólise, associada de hemácias afoiçadas (depranócitos). Em tais condições, o tecido ósseo, especialmente o tecido medular, sofre lesão isquêmica que evolui para processo inflamatório local intraósseo, com a participação de citocinas típicas desse processo, tais como IL1, IL6 e TNF-α [19]. A partir da vaso-oclusão,

hemólise e inflamação, ocorre o edema e aumento da pressão intraóssea que contribui significativamente para a intensidade da dor. Além disso, componentes neuropáticos podem ser esperados na crise óssea, tais como queimação, pontada, dormência e formigamento.

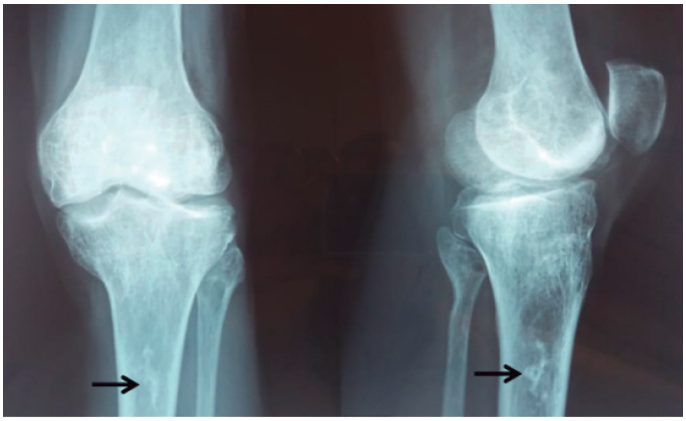
É um processo que pode ocorrer em qualquer órgão, entretanto o fato de existir pressão aumentada no compartimento medular, vulnerabilidade microvascular e a presença de terminais neurogênicos no endósteo e periósteo faz com que a crise isquêmica seja muito mais percebida como dor no tecido ósseo [10]. Envolve episódios de hipóxia e infarto medular ósseo, que é um mecanismo similar a todas as complicações da doença falciforme no tecido musculoesquelético. Por esse motivo, os sinais clínicos facilmente se confundem com aqueles da infecção osteoarticular e da osteonecrose, mecanismo similar e, às vezes, associados.

5.3.2 Abordagem diagnóstica

As manifestações clínicas, diferentemente da osteomielite, possuem apresentação mais aguda, sendo geralmente afebris, mas podem cursar com edema e flogose na extremidade envolvida. Em regiões com boa cobertura de tecidos moles, tais como coluna e quadril, sinais inflamatórios locais são mais difíceis de serem percebidos. Os exames laboratoriais geralmente apresentam pequenas alterações de provas inflamatórias. Diferentemente dos casos de osteomielite, ou artrite séptica, dificilmente o VHS eleva-se acima de 40mm, e o PCR normalmente encontra-se apenas levemente alterado, enquanto o leucograma quase nunca ultrapassa a contagem global de 20.000 [20].

Os exames de imagem são importantes na diferenciação de infecção, osteonecrose e crises ósseas. Na radiografia simples, não se vê cloaca, ou zonas de osteólise; não há levantamento periosteal agudo; pode zonas de "algodonozas" de mudança da densidade medular, edema de partes moles; reações periosteais ou lesões antigas não devem ser confundidas com lesões agudas [20] (Figura 3). A RNM evidencia edema de partes moles e edema intraósseo, podendo haver também identificação de zonas de infarto ósseo medular. Dessa forma, pode-se diferenciar um caso de crise veno-oclusiva óssea de osteomielite quando paciente não apresentar febre, houver pouca elevação das provas inflamatórias e não apresentar alterações em exame de imagem [10].

Figura 3 – Imagens escleróticas amorfas (algodonozas) em regiões de diáfise, metáfise e epífise, secundárias a sucessivas crises ósseas que evoluíram para isquemia intraóssea e calcificação. Principal alteração em destaque



Fonte: acervo pessoal

5.3.3 Tratamento

O tratamento das crises ósseas exige abordagem em múltiplos aspectos. Casos a crise seja de pequeno potencial doloroso, a utilização de analgésicos tipo dipirona e anti-inflamatórios associados a hidratação oral do paciente pode ser suficiente para tratamento domiciliar. Caso a intensidade da dor seja de maior monta ou o tratamento domiciliar não tenha surtido efeito, o melhor é internar o paciente para avaliação clínica e tratamento, tendo em vista o potencial de outras complicações que possam estar sobrepostas.

Pacientes internados devem ter aposte de oxigênio sob cateter com monitorização da oximetria. É importante fazer hidratação vigorosa com até 3-5 litros de solução glico-fisiológica por dia. Para dores moderadas, devem ser usados analgésicos (dipirona, ibuprofeno ou cetorolaco) associados a anti-inflamatórios (diclofenaco, piroxicam, naproxeno ou cetoprofeno). Para dores mais intensas deve ser considerada a utilização de codeína, tramadol ou mesmo morfina [10,21].

5. INFECÇÕES

Pacientes com infecção óssea podem apresentar quadro semelhante àquele com infarto ósseo. A maior suscetibilidade dos pacientes com doença falciforme a infecções, incluindo osteomielite, está relacionada ao hipoesplenismo, comprometimento do sistema complemento e à presença de infarto intraósseos ou de osso necrótico.

O principal agente da infecção óssea, em casos de osteomielite, ou artrite séptica em pacientes com doença falciforme, é o *Staphylococcus aureus*, contudo há aumentada prevalência de *Salmonella* neste grupo de pacientes, variando a prevalência desses agentes de acordo a região afetada. A infecção por *Salmonella* ocorre devido a microinfartos da mucosa intestinal que permitem a passagem dessa bactéria para corrente sanguínea; daí, por via hematogênica, essa bactéria pode ganhar o tecido ósseo [10].

Embora a osteomielite não seja um problema comum em crianças falcêmicas, é mais comum em crianças com anemia falciforme do que a população geral. A artrite séptica ocorre em 5% dos pacientes com anemia falciforme, sendo o agente mais comum o *S. aureus*.

5. .1 Fisiopatologia

A maior suscetibilidade dos pacientes com doença falciforme infecções, incluindo osteomielite, está relacionada ao hipoesplenismo, comprometimento do sistema complemento e à presença de infarto, ou osso necrótico. A infecção por *Salmonella* ocorre devido a microinfartos da mucosa intestinal que permitem a passagem dessa bactéria para corrente sanguínea [10,21]. Possivelmente a bacteremia pode levar bactérias (*S. aureus* ou *Salmonella*) ao ambiente da microcirculação medular. O fluxo sanguíneo lentificado nosso, a deficiência óssea do sistema retículo-histiociátrio, associado à presença de osso necrótico, concorre para facilitação da proliferação bacteriana local.

Como toda infecção osteoarticular, a osteomielite, ou artrite séptica, na doença falciforme, pode ser dividia em fases. A primeira é caracterizada pela invasão bacteriama e multiplicação normalmente na zona metafisária. A segunda fase caracteriza-se pelo abscesso intraósseo que produz osteólise local e permite extravasamento do exsudato para o periósteo, produzindo seu levantamento e difusão do processo para tecidos moles. A terceira fase caracteriza-se por necrose óssea maciça com grande osteólise, cloaca e extensão variada de osso necrótico. Finalmente, após controlada a infecção, segue-se a fase de remodelação óssea ou de sequelas [20].

5. .2 Abordagem diagnóstica

O quadro clínico é composto por dor aguda e de grande intensidade, edema local e febre alta, sendo que pacientes com infecção óssea podem apresentar quadro semelhante àquele com infarto ósseo. A história clínica pode ajudar a diferenciar o quadro, porém algumas vezes é necessário recorrer a exames de hemocultura, ou cultura do exsudato ósseo, para fechar o diagnóstico. Ainda assim cabe ressaltar que é comum iniciar o tratamento (antibioticoterapia precoce antes da drenagem e coleta de culturas) da osteomielite de imediato, o que pode inclusive tornar s culturas negativas [11,12].

A radiografia convencional revela sinais característicos de infecção óssea, contudo esses sinais são mais proeminentes após uma ou duas semanas de instalação do quadro. Inicialmente é possível identificar edema de partes moles ao redor do osso (metáfise), cápsula articular, ou mesmo na musculatura

circunvizinha. O levantamento periosteal característico da osteomielite pode ser percebido após um mínimo de cinco a oito dias. A partir da segunda semana, já podem ser vistos sinais de necrose metafisária, osteólise, neoformação óssea da reação periosteal, cloaca (orifício lítico) com osso necrótico no interior (esclerótico). As alterações grosseiras e degenerativas podem ser observadas nas fases tardias da infecção [20].

A RNM com gadolínio é a modalidade de imagem preferida para o diagnóstico precoce de osteomielite ou artrite séptica aguda, demonstrando sensibilidade 92% e especificidade de 96% [12]. Como padrão de exame de imagem para diagnóstico ainda é considerado a cintilografia com gálio, a tomografia computadorizada com o uso de contraste, ou mesmo a ultrassonografia por seu potencial de demonstrar comprometimento de partes moles. Contudo a RNM vem sendo, cada vez mais, utilizada por sua atual disponibilidade na maioria dos serviços de alta complexidade e, sobretudo, pelo potencial de diferenciar o infarto medular ósseo de osteomielite. Outro fator que tem estimulado o uso da RNM é o fato de poder localizar precisamente a lesão e auxiliar no monitoramento da efetividade do tratamento.

O aspirado ósseo é o melhor método confirmatório de osteomielite. Esse procedimento deve ser realizado o mais breve possível quando houver forte suspeita clínica. O aspirado ósseo coletado por punção pode ser avaliado pelo método de coloração de Gram ou por culturas da secreção intraóssea [11,12,20].

5. .3 Tratamento

Casos de osteomielite e de infecção articular devem ser abordados com antibioticoterapia e analgesia o mais precocemente possível. A antibioticoterapia empírica é baseada na alta prevalência de *S. aureus* e *Salmonella*, sendo cefalosporinas, cefotaxima e ceftriaxone as drogas mais utilizadas. A duração da antibioticoterapia venosa deve se estender por um período médio 10 dias, ou até melhora clínica e laboratorial, seguindo-se de medicação oral por aproximadamente 30 a 60 dias [20].

As drenagens cirúrgicas (descompressão) sempre estão indicadas quando o tratamento medicamentoso não surte efeito em 24-48 horas. A cirurgia visa a diminuir a pressão intraóssea do exsudato com drenagem do abscesso [11,20].

O membro afetado pode ser imobilizado, ou simplesmente ficar em repouso durante o período de maior dor, sendo importante a garantia de não permitir o surgimento de deformidades fixas incapacitantes. Depois da fase aguda, é recomendado o tratamento fisioterapêutico para reabilitação e manutenção da amplitude de movimentos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As três grandes complicações osteoarticulares da anemia falciforme podem ser encaradas como intimamente intrincadas. O processo patológico guarda em comum o processo de vaso-oclusão seguido de isquemia de maior ou menor monta, levando a crises ósseas ou à necrose extensa de osso metafisário ou epifisário (especialmente). A infecção, contudo, exige a bacteremia associada à predisposição do tecido ósseo, mas sempre é uma possibilidade clínica real diante da crise óssea ou da necrose. Por esse motivo, as três complicações são também diagnósticos diferenciais e sempre devem ser consideradas em conjunto. É importante associar os sinais e sintomas com achados laboratoriais e de imagem para o melhor diagnóstico e tratamento. Somente assim, o curso devastador dessas morbidades pode ser devidamente controlado.

REFERÊNCIAS

1.Assouline-Dayan Y, Chang C, GreenspanA,Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and Natural History of Osteonecrosis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2002; 32 (2) 2002: 94-124.

2.Pavelka K. Osteonecrosis. Baillière's Clinical Rheumatology. 2000; 14(2): 399-414. doi:10.1053/berh.2000.0072.

3.Worrall D, Smith-Whitley K, Wells L. Hemoglobin to Hematocrit Ratio: The Strongest Predictor of Femoral Head Osteonecrosis in Children With Sickle Cell Disease. J PediatrOrthop. 2016 Mar;36(2):139-44.

4.Daltro G, Franco BA, Faleiro TB, Rosário DAV, Daltro PB, Fortuna V.Osteonecrosis in sickle cell disease patients from Bahia, Brazil: across-sectional study. IntOrthop. 2018 Jul;42(7):1527-1534.

5. Matos MA, Silva LLDS, Alves GB, de Alcântara WS Júnior, Veiga D. Necrosis of the femoral head and health-related quality of life of children and adolescents. Acta Ortop Bras. 2018;26(4):227-230.

6.Zheng L, Wang W, Ni J, Li Z, Xiao T. The association of eNOS gene polymorphismwith avascular necrosis of femoral head. PLoS One. 2014 Feb 3;9(2)

7.Song GG, Lee YH. Association of eNOS polymorphisms with susceptibility to osteonecrosis of the femur head: A meta-analysis. Z Rheumatol. 2017Apr;76(3):267-273.

8.Akinyoola AL, Adediran IA, Asaleye CM, Bolarinwa AR. Risk factors forosteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell disease. IntOrthop. 2009 Aug;33(4):923-6.

9.Matos MA, dos Santos Silva LL, BritoFernandes R, Dias Malheiros C, Pinto daSilva BV. Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease patients. Ortop Traumatol Rehabil. 2012 Mar-Apr;14(2):155-60.

10.Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. Br J Haematol. 2005 May;129(4):482-90.

11.Silva Junior GB, DaherI EF, Rocha FAC. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2012; 34(2).

12.Vanderhave KL, Perkins CA, Scannell B, Brighton BK. Orthopaedic Manifestationsof Sickle Cell Disease. J Am AcadOrthop Surg. 2018 Feb 1;26(3):94-101.

13.Malheiros CD, Lisle L, Castelar M, Sá KN, Matos MA. Hip Dysfunction and Quality of Life in Patients With Sickle Cell Disease. Clin Pediatr (Phila). 2015;54(14):1354-8.

14.Zheng L, Wang W, Ni J, Li Z, Xiao T. The association of eNOS gene polymorphismwith avascular necrosis of femoral head. PLoS One. 2014 Feb 3;9(2):e87583.

15.Ficat RP, Arlet J. Ischemia and Necrosis of Bone. Baltimore: Williams & Wilkins, 1980.

16.MazieÁ res B. Osteonecrosis of the femoral head. Rheumatology in Europe 1999;28: 68-72.

17.Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease.Lancet. 2017 Jul 15;390(10091):311-323.

18.Roth A, Beckmann J, Bohndorf K, Fischer A, Heiß C, Kenn W, Jäger M, Maus U,Nöth U, Peters KM, Rader C, Reppenhagen S, Smolenski U, Tingart M, Kopp I,Sirotin I, Breusch SJ. S3-Guideline non-traumatic adult femoral head necrosis.Arch Orthop Trauma Surg. 2016 Feb;136(2):165-74.

19. Lobo C, Marra VN, Silva RMG. Crises dolorosas na doença falciforme. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;.29(3):247-258.

20.Matos MA, Guarniero R, Godoi R. Artrite séptica do quadril. Rev Bras Ortop. 2006;41(6):187-94

6

COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES EM ANEMIA FALCIFORME

Vanessa Vieira Alves
Ana Marice Ladeia

Ao final deste capítulo, espera-se que o leitor seja capaz de identificar as principais complicações cardiovasculares da anemia falciforme; entender a fisiopatologia dos danos crônicos ao coração dos pacientes com anemia falciforme e conhecer o acompanhamento e manejo dos pacientes com lesões cardiovasculares secundárias à doença.

6.1 INTRODUÇÃO

O avanço nas terapias voltadas aos pacientes com Anemia Falciforme (AF) tem sido fundamental na redução da sua morbimortalidade. O uso da profilaxia com penicilinas e a melhora da qualidade e disponibilidade de transfusão de concentrado de hemácias permitiram um incremento na expectativa de vida desses pacientes [1,2].

No entanto pacientes que chegam à vida adulta e à terceira idade têm experimentado lesões crônicas de órgãos-alvo e vasculopatia crônica pulmonar e sistêmica, sabendo-se que essa agressão é iniciada na infância. O desenvolvimento dessa lesão vascular é causado, principalmente, pela hemólise crônica, associada à vasoclusão, lesão renal e hepática, hipertensão sistêmica, sobrecarga de ferro, disfunção ventricular, dentre outros [3].

Várias são as complicações cardiovasculares da anemia falciforme, e sua fisiopatologia decorre de vários mecanismos que também podem representar um elemento prognóstico na evolução da doença. Portanto o conhecimento e a identificação precoce dessas alterações podem modificar favoravelmente o curso da doença.

6.2 HIPERTENSÃO PULMONAR

A hipertensão pulmonar (HP) é uma das principais complicações vasculares em pacientes com anemia falciforme. Estudos de prevalência são conflitantes, variando de cerca de 20% a 60% de casos de HP entre indivíduos falcêmicos adultos. Estudos em crianças são escassos e discordantes, porém há relatos de prevalência em torno de 11% [4].

Atualmente, atribui-se o desenvolvimento de hipertensão pulmonar à lesão endotelial resultante da hemólise crônica, distonia do musculo liso e vasculopatia por depleção de óxido nítrico (NO) sanguíneo [5].

A hemólise intravascular libera hemoglobina e arginase no plasma, que levam à redução da bioatividade de NO por dois mecanismos: sequestro de NO pela hemoglobina livre e redução da síntese pela degradação da arginina – substrato do NO – pela arginase. Na deficiência de óxido nítrico, ocorre redução do relaxamento do músculo liso vascular, bem como aumento da expressão de moléculas de adesão endotelial e da ativação e agregação plaquetárias. Além disso, outros fatores de risco independentes estão implicados no desenvolvimento de HP, como esplenectomia cirúrgica ou asplenia funcional, tromboembolismo e hipoxemia [6].

6.2.1 Diagnóstico da hipertensão pulmonar

O ecocardiograma é uma ferramenta não invasiva útil para investigação inicial da hipertensão pulmonar, porém o diagnóstico quantitativo preciso baseia-se no cateterismo cardíaco. No ecocardiograma, por meio da medição da velocidade de refluxo pela válvula tricúspide, pode-se fazer uma estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP).

Estudos recentes em pacientes portadores de anemia falciforme estáveis, nos quais a velocidade de refluxo tricúspide (VRT) foi medida por meio de ecocardiograma com doppler, valores a partir de 2,5m/s foram considerados como de risco para aumento da PSAP, sendo que valores iguais ou maiores a 3m/s foram indicativos de cateterismo cardíaco obrigatório em adultos [7]. Contudo, para crianças, alguns autores têm sugerido um ponto de corte de 2,7m/s para VRT, considerando que em crianças, muitas vezes, há também aumento mais acentuado do débito cardíaco como mecanismo compensatório da anemia [8]. A Sociedade Americana de Tórax recomenda que a avaliação de

rotina, ainda que apenas com ecocardiograma, seja realizada em crianças que apresentam fatores de riscos adicionais sugestivos de vasculopatia precoce, tais como: dispneia frequente, hipoxemia, sintomas de insuficiência ventricular direita, ou alterações laboratoriais de alto grau de hemólise ou proteinúria [9].

Níveis elevados da fração N terminal do peptídeo natriurético tipo B (NTpro BNP) também se correlacionam com pressões arteriais pulmonares elevadas e redução da capacidade funcional desses pacientes Valores maiores ou iguais a 160pg/mL foram considerados indicativos de HP.

6.2.2 Tratamento da HP

Não há diretrizes específicas para tratamento da hipertensão pulmonar na doença falciforme. Dessa forma, o manejo desses pacientes baseia-se no acompanhamento rigoroso das elevações da PSAP, além de medidas aplicadas para população geral e instituição de terapias voltadas para a doença.

A hidroxiureia, em dose máxima tolerada para o paciente, bem como o programa de transfusão simples, ou exsanguineotransfusões, estão bem indicados nesses pacientes, visando a manter a hemoglobina S em valores menores que 30%.

A avaliação de lesão de outros órgãos e sistemas que são considerados fatores de risco para HP também deve ser realizada periodicamente: tromboembolismo, doença renal crônica, lesão hepática, apneia obstrutiva do sono e infecção pelo HIV.

Dentre as terapias específicas para HP, cita-se o bloqueador do receptor de endotelina. Estudos com ambrisentan têm identificado menores níveis de NT pro BNP e de velocidades de refluxo tricúspide ao ecocardiograma, em adultos. Além disso, sua ação na sobrecarga de ferro e lesão hepática corroboram a escolha terapêutica como primeira linha de tratamento em adultos falcêmicos com HP [10], não havendo estudos em crianças com anemia falciforme, embora essas drogas sejam utilizadas em crianças com HP de outras etiologias.

O inibidor de fosfodiesterase 5 (sildenafil) foi considerado um dos mais promissores tratamentos para HP relacionada à AF. Contudo um grande estudo multicêntrico foi descontinuado devido ao aumento dos internamentos por crises dolorosas nesses pacientes, principalmente em região lombar. Visto que o sildenafil tem como efeito colateral presença de mialgia e dores

lombares, sua indicação não está bem estabelecida, em indivíduos falcêmicos, particularmente em crianças [1,11,12].

6.3 DISFUNÇÃO VENTRICULAR

6.3.1 Disfunção diastólica de ventrículo esquerdo (VE)

A anemia crônica da doença falciforme resulta em aumento do débito cardíaco, em geral com discreto aumento da frequência cardíaca. O volume sistólico aumentado leva à dilatação ventricular esquerda, a qual está intimamente ligada ao grau da anemia. Essa dilatação ocorre em adaptação ao estresse na parede ventricular, com consequente hipertrofia excêntrica, e determina o aumento de área cardíaca observado em radiografias de tórax bem como sopro sistólico [13,14].

Com o tempo, a dilatação ventricular leva ao aumento no estresse miocárdico e aumento na massa ventricular, além de progressiva disfunção diastólica. Embora tais alterações piorem com o avançar da idade, estudos mostram que a disfunção ventricular diastólica esquerda já é comum também em crianças e adolescentes [13].

Apesar de frequente em pacientes com anemia falciforme, a fisiopatologia da disfunção diastólica de VE permanece incerta. Suspeita-se que a hipertrofia compensatória secundária à anemia, a dilatação ventricular pelo alto débito e a vasculopatia periférica, interferindo na pós-carga, estejam relacionadas ao processo. A lesão miocárdica por doença microvascular e a sobrecarga cardíaca de ferro também são postuladas. Além disso, cateterismo cardíaco de pacientes com hipertensão pulmonar evidenciou disfunção diastólica associada em até 50% dos pacientes. Recentemente, estudo com ressonância magnética cardíaca, que incluiu crianças, adolescentes e indivíduos jovens, demonstrou que a fibrose miocárdica difusa pode ser um novo mecanismo para explicar a disfunção diastólica em indivíduos com anemia falciforme [15].

Vale ressaltar que a disfunção diastólica, tanto em adultos como em crianças com anemia falciforme, pode impactar na capacidade aeróbica desses indivíduos, já tendo sido demonstrado uma relação entre o VO_2 previsto < 60% e escore z > 2 para a relação E/e' na face lateral do ventrículo esquerdo [16]. Assim, visando a identificar, de forma precoce, a disfunção diastólica, é desejável que, na avaliação ecocardiográfica desses indivíduos, inclua-se de rotina o doppler tissular.

6.3.2 Disfunção sistólica de ventrículo esquerdo

A disfunção sistólica de VE não é frequente na anemia falciforme, especialmente na infância e adolescência. Estudos com ecocardiograma demonstraram função sistólica preservada na maioria dos pacientes. Embora a disfunção sistólica, quando presente, tenha origem multifatorial, estudo que incluiu indivíduos de 1 a 18 anos demonstrou que a relação entre estresse sistólico da parede ventricular e a velocidade circunferencial de encurtamento do VE, além de estar baixa nos pacientes com anemia falciforme, permite fazer a diferença entre as alterações intrínsecas da contratilidade ventricular e aquelas dependentes de condições de pré-carga ou pós-carga. A utilização desse índice pode servir como base para possíveis intervenções terapêuticas antes do aparecimento dos sintomas [17].

6.3.3 Disfunção ventricular direita

Estudos de imagem em pacientes estáveis portadores de hipertensão pulmonar demonstraram dilatação de câmaras direitas, não associada à disfunção ventricular na maioria dos casos. Estudo em crianças com idade de 12,14 ± 5,26 anos demonstrou dilatação do ventrículo direito em 61,5% delas. Níveis séricos de hemoglobina, desidrogenase lática e bilirrubinas associaram-se como fatores preditores de dilatação do ventrículo direito [18].

A disfunção ventricular direita foi observada, em alguns estudos, durante quadros de síndrome torácica aguda. Em uma série de 84 pacientes adultos, 13% dos pacientes com STA apresentaram *cor pulmonale*. Em estudo que comparou crianças com idade de 10,0 ± 3,6 anos, normais e com anemia falciforme, dentre aquelas com anemia falciforme, 21% apresentaram velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) > 2,5 m/s, e nenhum VRT > 3 m/s, contudo o "strain" longitudinal global do ventrículo direito foi significativamente menor que o do grupo de crianças normais [19].

6. ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Em estudo pioneiro de série de casos, que incluiu 22 crianças e adolescentes com AF, com idade de 4 a 19 anos e que apresentavam dor torácica ou insuficiência cardíaca, anormalidades no ECG compatíveis com isquemia, dilatação de ventrículo esquerdo com hipocontratildade difusa, 14 (63,6%) foram submetidos à análise de perfusão miocárdica. Entre estes, nove (64,3%) apresentaram isquemia miocárdica reversível e cinco (35,7%), defeito fixo de perfusão compatível com fibrose, sugestivo de infarto antigo. Em oito indivíduos que fizeram uso de hidroxiureia, três foram avaliados após seis meses de tratamento com dose 20mg/kg/dia, sendo observada melhora da perfusão miocárdica nos três pacientes [20].

6.5 ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS

6.5.1 Alterações no Eletrocardiograma

Estudo transversal, que incluiu 62 crianças e adolescentes com anemia falciforme com idade de 2 a 15 anos e 40 crianças saudáveis pareadas por sexo e idade, demonstrou que as alterações eletrocardiográficas foram mais frequentes no grupo com AF, a saber: hipertrofia ventricular esquerda (71% *vs* 27,5%) com a chance de 6,4 vezes de apresentar essa alteração, bloqueio atrioventricular do primeiro grau (19,4% *vs* 0%) e alterações de onda T compatíveis com isquemia lateral (12,0% *vs* 0%).

Além disso, 48,4% tinham múltiplas alterações no ECG e 79% pelo menos uma alteração, com a chance de 4,6 de apresentar uma alteração no ECG. Importante chamar a atenção que a frequência cardíaca e o intervalo PR apresentaram correlação negativa com alanina transferase (ALT), e níveis de triglicérides, correlação positiva com o intervalo PR, e o hematócrito correlação negativa com o intervalo QT corrigido [21].

6.5.2 Disautonomia e Variabilidade da Frequência Cardíaca

Em adultos, estudos têm sugerido a participação da alteração do sistema nervoso autônomo na fisiopatologia da anemia falciforme, sendo mais frequente naqueles com doença mais severa [22,23], especialmente durante crises vasoclusivas (CVO) [24]. Estudo recente, que incluiu adultos jovens com AF, média de idade inferior a 30 anos e comparou o ECG com duração de

cinco minutos dos que estavam em crise vasoclusiva e aqueles em estado estável de doença, visando a avaliar a variabilidade cardíaca, observou que a variação máxima e mínima do RR, bem como a média do intervalo RR, era menor nos indivíduos em crise vasoclusiva [25]. Essa relação pode sugerir uma deficiência na modulação parassimpática decorrente de ativação da imunidade e coagulação durante as crises vasoclusivas [26], o que poderia explicar a ocorrência de morte súbita durante episódios de CVO.

Outro estudo comparou indivíduos com idade de 13 a 25 anos com falcemia e sem falcemia, por meio do *Tilt-test*, distribuídos em quatro tipos de fenótipos: aumento da frequência cardíaca e vasoconstriçção periférica, apenas aumento da frequência cardíaca, apenas aumento da vasoconstrição periférica e resposta subliminar para frequência cardíaca e vasoconstricção periférica; o fenótipo de apenas vasoconstrição periférica esteve presente em 37% dos indivíduos com falcemia, seguido de 22% e 11% respectivamente para aqueles com apenas aumento da frequência cardíaca e resposta subliminar. No grupo controle, 82% apresentavam padrão de resposta com aumento de frequência cardíaca e vasoconstricção periférica. A presença e o maior percentual de indivíduos falcêmicos pertencendo ao fenótipo de vasconstricção periférica, após ajuste para o grau de anemia, indica disfunção autonômica caracterizada por baixa atividade do parassimpático. Análise nesse grupo específico, por meio modelo matemático com variabilidade cardíaca, sugere que essa alteração implica em uma intensa vasoconstrição periférica sem resposta cardíaca compensatória, aumentando o risco para crises vasoclusivas. A identificação dos fenótipos de disautonomia pelo *Tilt-Test* pode ter potencial para identificar indivíduos com maior risco de comorbidades e, assim, auxiliar na indicação de intervenções terapêuticas precoces [27].

MENSAGENS ESSENCIAIS

Crianças com anemia falciforme apresentam alterações cardíacas estruturais e funcionais e devem ser avaliadas em relação à presença dessas alterações.

O ecocardiograma com doppler, incluindo avaliação com doppler tissular, é um exame não invasivo que deve ser preferencialmente usado na avaliação cardíaca nessas crianças, inclusive naquelas com hipertensão pulmonar.

Alterações isquêmicas, variabilidade da frequência cardíaca e disautonomia do sistema nervoso simpático e parassimpático podem ser encontradas em crianças e adolescentes com anemia falciforme, podendo estar associadas com alterações clínicas.

REFERÊNCIAS

1. Gladwin MT, Vandana S. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. J Am Coll Cardiol 2012; 59 (13) : 1123-33;

2. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and riskfactors for early death .N Engl J Med. 1994; 330:1639–44.

3. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. N Engl J Med. 2004; 350:886–95.

4. Lilje C, Harry J, Gajewski KK, Gardner RV. A modified noninvasive screening protocol for pulmonary hypertension in children with sickle cell disease—who should be sent for invasive evaluation? Pediatr Blood Cancer. 2017; 64:e26606.

5. Doherty DH, Doyle MP, Curry SR, et al. Rate of reaction with nitric oxide determines the hypertensive effect of cell-free hemoglobin. Nat Biotechnol. 1998; 16:672–6.

6. Dou Y, Maillett DH, Eich RF, Olson JS. Myoglobin as a model system for designing heme proteinbased blood substitutes. Biophys Chem. 2002; 98:127–48.

7. Ataga KI, Moore CG, Jones S, et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. Br J Haematol. 2006; 134:109–15.

8. Willen SM , Gladwin MT. What is the role of screening for pulmonary hypertension in adults and children with sickle cell disease? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 8;2017(1):431-34.

9. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, et al. American Thoracic Society Ad Hoc Comitee on Pulmonary Hypertension of Sickle cell disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. Am J Respir Crit Care Med. 2014, 189 (6) 727-40

10. Minniti CP, Machado RF, Coles WA, et al. Endothelin receptor antagonists for pulmonary hypertension in adult patients with sickle cell disease. Br J Haematol. 2009; 147:737–43.

11. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. Circulation. 2007; 115:59–66.

12. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. Br J Haematol. 2005; 130:445–53.

13. Gualandro SFM, Fonseca GHH, Gualandro et al Complicaçoes cardiopulmonares nas doenças falciformes. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):291-98

14. Johnson CS. Arterial blood pressure and hyperviscosity in SickleCell Disease. Hematol Oncol Clin N Am. 2005;19:827-37.

15. Niss O, Fleck R, Makue F, et al.Association between diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in sickle cell anemia. Blood. 2017 Jul 13;130(2):205-213.

16. Alsaied T, Niss O, Powell AW. Diastolic dysfunction is associated with exercise impairment in patients with sickle cell anemia. Pediatr Blood Cancer. 2018 Aug;65(8):e27113.

17. Lamers L, Ensing G, Pignatelli R, et al. Evaluation of left ventricular systolic function in pediatric sickle cell anemia patients using the end-systolic wall stress-velocity of circumferential fiber shortening relationship. J Am Coll Cardiol. 2006 Jun 6;47(11):2283-8

18. Adjagba PM, Habib G, Robitaille N, Impact of sickle cell anaemia on cardiac chamber size in the paediatric population. Cardiol Young. 2017 Jul;27(5):918-24.

19.Blanc J, Stos B, de Montalembert M, Bonnet D, Boudjemline Y. Right ventricular systolic strain is altered in children with sickle cell disease.J Am Soc Echocardiogr. 2012 ;25(5):511-7.

20. de Montalembert M, Maunoury C, Acar P, Brousse V, Sidi D, Lenoir G. Myocardial ischaemia in children with sickle cell disease. Arch Dis Child. 2004 ;89(4):359-62.

21. Adegoke SA, Okeniyi JA, Akintunde AA. Electrocardiographic abnormalities and dyslipidaemic syndrome in children with sickle cell anaemia. Cardiovasc J Afr. 2016;27(1):16-20

22. Oguanobi NI, Onwubere BJ, Anisiuba BC, Ike SO, Ejim EC, Ibegbulam OG. Clinical findings associated with cardiovascular autonomic dysfunction in adult sickle cell anaemia patients. Acta Cardiol. 2012 Apr;67(2):169-75

23. Nebor D, Bowers A, Hardy-Dessources MD,et al; CAREST Study Group. Frequency of pain crises in sickle cell anemia and its relationship with the sympatho-vagal balance, blood viscosity and inflammation. Haematologica. 2011;96(11):1589-94

24. Charlot K, Hierso R, Lemonne N, et al. Changes in autonomic nervous activity during vaso-occlusive crisis in patients with sickle cell anaemia. Br J Haematol. 2017 ;177(3):484-486.

25. Adebiyi AA, Oyebowale OM, Olaniyi AJ, Falase AO. Heart rate variability study in adult Nigerian subjects with sickle cell disease during vaso-occlusive crisis. Niger Postgrad Med J. 2019 ;26(1):8-12

26. Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. Brain Behav Immun. 2005 ;19(6):493-9

27.Chalacheva P, Kato RM, Shah P, et al. Sickle Cell Disease Subjects Have a Distinct Abnormal Autonomic Phenotype Characterized by Peripheral Vasoconstriction With Blunted Cardiac Response to Head-Up Tilt. Front Physiol. 2019;10:381

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS MAIS FREQUENTES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Mateus Santana do Rosário
Marinho Marques da Silva Neto

Ao final do capítulo espera-se que o leitor seja capaz de: reconhecer as principais complicações neurológicas relacionadas à anemia falciforme; identificar os indivíduos em risco de AVC e recomendar a terapia mais adequada a cada caso e outras manifestações neurológicas como crises convulsivas, moyamoya e PRES.

7.1 INTRODUÇÃO

Diante de uma doença multissistêmica como anemia falciforme (AF), de imediato, associamos as complicações neurológicas dessa entidade com manifestações vasculares, como acidentes vasculares cerebrais (AVC), hemorragias intracranianas ou tromboses venosas. Diversas outras manifestações neurológicas decorrentes da doença falciforme são descritas: infartos cerebrais silenciosos, infartos de fronteira vascular, infartos subcorticais, alterações inespecíficas de substância branca, aneurismas, dilatação do sistema vertebro-basilar por fluxo colateral, hematoma epidural, dilatação de veias corticais, vasculopatia cerebral, moyamoya, hemorragias subaracnoideas (HSA), embolia gordurosa, leucoencefalopatia posterior reversível (PRES) [1].

7.2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC) E ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO (AIT)

As complicações neurológicas mais frequentemente relacionadas à doença falciforme são síndromes neurovasculares agudas (AVC isquêmico (AVCi), hemorrágico (AVCh) e AIT). O *United States Cooperative Study of Sickle Cell Disease* indica que, sem intervenção adequada, 11% dos indivíduos com

hemoglobinopatia SS (HbSS) terão manifestações clínicas de AVC até a idade de 20 anos, e, aos 45 anos, 25% dos pacientes terão AVC [2].

O pico de prevalência ocorre em duas faixas etárias principais: 2 a 5 anos e 40 a 49 anos, ambas com prevalência aproximada de 8%. O principal evento neurovascular é o AVCi – 54% dos casos, seguido do AVCh (34%) e AIT (8%) [2].

Dados da coorte brasileira do programa multicêntrico REDS-III [3] mostraram que, dos 2795 pacientes recrutados entre 2013 e 2015, na população pediátrica, o AVCi ocorreu em 6,3% dos pacientes e na população adulta, houve mais casos dessa complicação, abrangendo 9,2% da população total. Os fenômenos hemorrágicos ocorreram em menor proporção: 0,8% na população pediátrica e 0,4% na população adulta [4].

7.2.1 Fisiopatologia

O espessamento miointimal parece ser o principal fator de vaso-oclusão no mecanismo de AVCi nos pacientes com AF. As grandes artérias intracranianas usualmente são as mais afetadas [5,6]. Uma das principais hipóteses para a predisposição a alterações vasculares nessa condição são a perpetuação da inflamação e a adesão alterada das células vermelhas, plaquetas e leucócitos na parede endotelial, com danos à íntima desses vasos, proporcionando hiperplasia e subsequentes estenose e oclusão. Outros fatores, como isquemia induzida por fenômenos vaso-oclusivos frequentes, parecem agregar risco para a ocorrência dos fenômenos supracitados [6].

As alterações hemorrágicas têm fisiopatologia menos conhecida, porém provavelmente fragilidade dos vasos principais, colaterais mais frágeis ou presença de aneurismas podem contribuir para a incidência dessa comorbidade grave [7].

7.2.2 Apresentação clínica

Não há diferença entre a apresentação clínica do AVC na população geral e entre os indivíduos com AF. Alterações neurológicas súbitas são o pilar para suspeitar de síndromes neurovasculares. As manifestações relacionadas à artéria cerebral anterior podem ser alterações comportamentais, fraqueza dimidiada e desproporcionada, principalmente em membros inferiores. Afasia, heminegligência, alterações sensitivas dimidias, hemiparesia proporcionada

(com predomínio braquial) são usualmente relacionadas com a artéria cerebral média. Quadros mais graves com amaurose fugaz e infarto hemisférico são provenientes de oclusão de carótida interna. Hemianopsia, tontura, ataxia e perda de consciência podem ser sintomas relacionados à circulação posterior, apesar de que, em indivíduos com AF, essas manifestações são menos frequentes que as anteriores. O AIT tem manifestações semelhantes ao AVCi, entretanto com resolução completa dos sintomas, usualmente em menos de uma hora e sem evidências de alterações estruturais em neuroimagem [1].

As hemorragias podem apresentar-se com cefaleia intensa e sintomas neurológicos progressivos, podendo evoluir para alterações de consciência e coma. As incapacidades geradas dependem das áreas acometidas pelo sangramento. Os pacientes da faixa etária pediátrica usualmente conseguem tornar-se fisicamente independentes mesmo após serem acometidos por AVC. Sequelas cognitivas, porém, podem persistir, e, por isso, acompanhamento e reabilitação cognitiva se fazem essenciais [8].

7.2.3 Avaliação de risco de AVC

Uma coorte de 315 pacientes entre 2 e 17 anos, acompanhados com realização de Doppler transcraniano (DTC), identificou que indivíduos com velocidades em grandes artérias intracranianas excedendo 200 cm/s estão em risco elevado para AVCi [9]. O rastreio de crianças entre 2 a 16 anos (17 anos no Brasil) com DTC anual é recomendado [10]. A depender da velocidade de fluxo do DTC, o tempo de *screening* pode variar [11]: < 170 cm/s: normal – manter rastreio anual; entre 170 cm/s e 185 cm/s – risco condicional baixo, repetir em três a seis meses; 185 cm/s e 200 cm/s – risco condicional moderado, repetir em um a três meses; acima de 200 cm/s: alto risco (40% de risco de AVC), repetir em uma a duas semanas. O rastreio para vasculopatia cerebral não deve ser realizado de rotina em indivíduos com outras formas genotípicas da doença falciforme (DF) (HbSC, HbS-beta^{+} talassemia) [10].

A angioressonância magnética (ARM) e a ressonância magnética (RM) cerebral podem ser úteis para identificação de indivíduos em risco elevado para AVC. Essa estratégia é capaz de identificar com maior eficiência a vasculopatia relacionada a AF, além de poder reconhecer infartos cerebrais silenciosos (ICS). Deve-se considerar a realização de ARM em indivíduos identificados como alto risco de AVC (velocidades >200 cm/s no DTC) e em

terapia transfusional crônica para quantificação de vasculopatia e diagnóstico de ICS [12].

7.2. Prevenção primária

Em 1998, o estudo STOP-1 mostrou que a estratégia de transfusões crônicas em indivíduos com velocidades > 200 cm/s, com o objetivo de manter HbS <30%, sem exceder uma hemoglobina (Hb) total de 12 mg/dl e hematócrito (Ht) de 36%, determinou uma redução na ocorrência de AVC [13]. Assim se iniciou a recomendação para transfusões crônicas em indivíduos em risco aumentado de AVC [14].

Crianças com AF e DTC com velocidades > 200 cm/s devem ser encaminhadas para serviço de hemoterapia para realização de transfusões crônicas [10]. Uma vez alcançados os parâmetros desejados (DTC com velocidades <170 cm/s; HbS <30%), esses devem ser mantidos em terapia transfusional a cada três a quatro semanas. Usualmente essa prática deve ser mantida indefinidamente [11]. A monitorização da terapia pode ser realizada com DTCs seriados pelo menos a cada seis a 12 meses e ARM/RM a cada dois a três anos [15].

A hidroxiureia (HU) é uma droga com mecanismo de ação não totalmente reconhecido, porém utilizada em diversas condições clínicas como doenças mieloproliferativas e outras manifestações de AF, como prevenção de síndrome dolorosa vaso-oclusiva [14].

A HU não é a primeira escolha para prevenção de AVC em indivíduos com AF, entretanto pessoas que já utilizaram pelo menos dois anos de transfusão com bons resultados, normalização de velocidades no DTC, sem evidência de alterações vasculares importantes na ARM cerebral, condições adequadas de uso de HU (aderência medicamentosa) e demonstração de boa resposta a essa droga podem ser candidatos para a troca gradual a partir da terapia transfusional [16].

Muitos pacientes não conseguem tolerar transfusões crônicas, seja por complicações inerentes a essa prática (sobrecarga de ferro, hemólise tardia, dentre outras), ou por dificuldade no acesso a serviços de saúde disponíveis. Para esses pacientes, deve-se considerar o início de HU, preferencialmente antecedidas por transfusão por maior tempo possível [17]. Transplante de

medula óssea (TMO) parece uma estratégia factível em indivíduos de alto risco e que possuam doador compatível [18].

7.2.5 Prevenção secundária

Em pessoas com AF, devem-se avaliar outros fatores de risco de doenças cerebrovasculares, como hipertensão (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia, obesidade, tabagismo, trombofilias e estados de hipercoagulabilidade (neoplasias). A terapia padrão para prevenção de recorrência de AVC na AF é a terapia transfusional crônica. Essa modalidade é superior a conduta expectante e provavelmente à HU [19].

O objetivo das transfusões é semelhante ao cenário de prevenção primária. O acompanhamento com DTC e ARM/RM devem ser continuados nas crianças e adolescentes durante a terapia transfusional [10]. HU e TMO podem ser realizados em indivíduos que não tolerem, ou não consigam acesso à terapia transfusional. O uso de terapia antiplaquetária não é indicado rotineiramente em indivíduos com AF e que sofreram AVC [10].

7.2.6 Manejo do AVC agudo

Estabilização inicial rápida e eficiente, com transfusões simples para corrigir anemia; diagnóstico por neuroimagem adequada para estabelecimento de evento isquêmico ou hemorrágico, e, em indivíduos com confirmação diagnóstica de AVC isquêmico, a pronta realização de exsanguineotransfusão para diminuição de HbS para valores menores que 30% são as medidas iniciais adequadas para o manejo agudo do AVC [19].

As apresentações clínicas agudas podem ser variadas: AVCi, AVCh, HSA, AIT, trombose venosa cerebral (TVC), meningite aguda e crise epiléptica. As apresentações de AVCi e AVCh foram apresentadas anteriormente. HSA é uma doença grave e se apresenta com cefaleia súbita e intensa, declarada como a mais forte da vida do paciente e pode ser acompanhada de sintomas focais, rigidez de nuca e sinais de irritação meníngea. A apresentação da TVC é algo mais insidiosa com cefaleia intensa e sinais de hipertensão craniana. Nas formas clássicas de meningite, cefaleia, vômitos e sinais de irritação meníngea (principalmente rigidez de nuca), usualmente acompanhadas de febre, são a apresentação usual. Na paralisia de Todd (crises epilépticas), não raramente, há a informação de abalos musculares, ou sintomas comportamentais

antecedendo a paresia. Outras doenças mimetizadoras de AVC devem ser excluídas pelos exames de urgência adequados (TC, RM, estudo do líquor (LCR), culturas, dentre outros) [20].

Apresentação de AVCi é mais comum em crianças e adolescentes, e AVCh mais comum em adultos [21]. Os pacientes devem: ser avaliados por profissionais com expertise em manejo de doença falciforme; realizar prontamente exames de neuroimagem (RM ou TC); ser submetidos a exames laboratoriais (hemograma, eletroforese de Hb, gasometria arterial, estudo do LCR, culturas, glicemia, eletrólitos); ser encaminhados para acompanhamento em unidade fechada (semi-intensiva, unidade de AVC (UAVC) ou UTI); se necessárias, proteção de via aérea e oxigenação para manter SpO2 >95%; evitar choros e desconforto nas crianças a fim de diminuir a chance de hipocarbia (vasoconstricção); evitar hipotensão, hipovolemia, hipertermia; ter acesso venoso periférico calibroso para transfusões e expansão com soluções isotônicas; transfusão imediata com objetivo de Hb em torno de 10g/dl e serem avaliados quanto à infecção e crises epilépticas [20].

A RM é o método preferível, pois consegue identificar etapas precoces de isquemia, além de diferenciá-las dos eventos hemorrágicos. A transfusão simples não deve ser retardada quando a RM não for prontamente disponível, e a TC deve ser aventada quando não conseguir ser realizada em 48 horas ou não for possível devido às condições clínicas da criança. Em adultos o método de neuroimagem mais facilmente disponível deve ser usado, uma vez que tratamentos específicos como trombólise venosa e trombectomia mecânica, em pacientes com indicação, são tempo-dependentes [19,22].

O pilar do tratamento do AVCi agudo é a terapia transfusional. A transfusão simples deve ser realizada imediatamente, e essa estratégia visa a elevar os níveis de Hb e "ganhar tempo" de preparo para a realização de exsanguineotransfusão de urgência. A meta dessa última terapia é atingir níveis de HbS menores que 30% (15% a 20%) e uma Hb total em torno de 10 g/dl [10].

O manejo do AIT é controverso. Os pacientes devem ser submetidos à investigação do evento neurovascular e submetidos à terapia transfusional caso tenham elevado risco de recorrência. Naqueles em que a chance de recorrência é menor, pode-se considerar a troca para hidroxiureia após mantidos em terapia de transfusão crônica por seis a 12 meses [10].

Idade abaixo de 18 anos é um dos critérios de exclusão para terapia trombolítica em AVCi agudo. Portanto, usualmente, na população pediátrica e principalmente naquelas pessoas portadoras de AF, essa é uma terapia realizada somente em casos selecionados (fibrilação atrial (FA), cardiopatias congênitas, defeitos septais, valvopatias, trombofilias e dissecção de vasos cervicais) [23].

Adultos devem ser investigados para fatores de risco para AVCi (cardioembolia, ateromatose ou estenose de grandes vasos, dissecção, trombofilias) e não devem deixar de ser manejados com terapia de reperfusão somente baseado na condição de ser portador de AF. Ser portador de AF não parece causar impacto nos desfechos de reperfusão, ou de segurança em pessoas que foram submetidas a terapia com trombólise venosa [22]. Portanto, em indivíduos maiores que 18 anos, que preencham critérios para terapia de reperfusão e sem outros critérios de exclusão, a terapia com trombolítico venoso e/ou trombectomia mecânica deve ser considerada.

O uso de anticoagulantes e antiplaquetários deve ser realizado apenas em indivíduos com outras causas de AVCi estabelecidas e não devem ser rotineiramente adicionados [20]. O manejo dos sangramentos intracranianos deve ser realizado conforme os *guidelines* específicos. Em suma, deve-se realizar a estabilização inicial como descrito anteriormente e, em adição a isso, suspender, ou utilizar reversores de anticoagulantes e antiagregantes; utilizar profilaxia mecânica na prevenção de tromboembolismo venoso; realizar transfusão de plaquetas caso haja plaquetopenia (< 100.000/mm^3); solicitar avaliação da equipe de neurocirurgia e avaliar realização de exame de angiografia (ATC, ARM ou angiografia por subtração) [24].

7.3 INFARTOS CEREBRAIS SILENCIOSOS (ICS)

Define-se por presença de sinais de isquemia em exames de RM/ARM a despeito de sinais clínicos claros de doença. Esses indivíduos podem apresentar alterações cognitivas a longo prazo e carregar maior chance de eventos sintomáticos [12]. Essa manifestação ocorre em torno de 27% de crianças abaixo de 6 anos e 39% até os 18 anos [19].

ARM/RM devem-se ser realizados, e o acompanhamento com DTC pode ser normal nesses indivíduos. Não há consenso de como fazer a prevenção primária nesses indivíduos que não se encaixam nas principais indicações de

transfusão crônica, entretanto há uma tendência à alocação de pacientes com ICS e alterações clínicas e radiológicas de risco neste subgrupo de tratamento [12].

7. SÍNDROME DE MOYAMOYA

"Sopro de fumaça". Essa descrição vem da característica angiográfica dessa doença, que é caracterizada por surgimento de colaterais das artérias lenticuloestriadas, decorrente de estenose progressiva e bilateral dos grandes vasos da circulação anterior: porção distal da artéria carótida interna (ACI), proximal da artéria cerebral média (ACM) e proximal da artéria cerebral anterior (ACA) [25,26].

Existe uma forma primária da doença, usualmente descrita como doença de Moyamoya. Apesar de desconhecida, sua causa provavelmente é atribuível a predisposições genéticas dos indivíduos [26]. Quando as estenoses progressivas são relacionadas a outros fatores de risco conhecidos (doença falciforme, neurofibromatose tipo 1, radioterapia craniana, síndrome de Down), descreve-se a entidade como síndrome de Moyamoya [27].

A síndrome de Moyamoya ocorre em 30-40% dos indivíduos com AF, principalmente em crianças e adultos jovens, com alterações cognitivas e desequilíbrio na hemodinâmica cerebral levando usualmente a infartos de fronteira vascular e hemorragias [19]. Quando presente, a síndrome adiciona um risco em torno de 80-90% de chance de AVC em crianças com AF [28].

A apresentação clínica usual é de AVCi, AIT hemorragia e síndromes epilépticas.

Percebe-se um padrão característico de manifestações: na população pediátrica, há hemiplegias paroxísticas por isquemias cerebrais transitórias repetitivas, alterações cognitivas (principalmente linguagem), dificuldade no desenvolvimento cognitivo e uma ocorrência diminuída de alterações no nível de consciência e crises convulsivas. Na população adulta, há uma proporção maior de indivíduos com alteração no nível de consciência e crises epilépticas [25]. Apesar de essas informações terem sido publicadas em 1969, esse padrão de manifestação clínica permanece característico mesmo nos novos e maiores estudos [26,27].

O DTC pode ser utilizado como ferramenta para rastreio de indivíduos com síndrome de moyamoya, por ser menos invasivo e, em alguns locais, mais

facilmente disponível. Sua acurácia é menor que os outros métodos de estudo vascular por não conseguir definir a anatomia detalhada dos vasos intracranianos [26]. RM/ARM trazem informações mais precisas sobre o padrão e evolução das estenoses, características dos vasos, ampliam o diagnóstico diferencial, permitem a visualização do padrão "esfumaçado" das colaterais lenticuloestriadas e podem identificar fases mais precoces de isquemia e hemorragias. O estudo por TC (TC/ATC) também nos fornece informações precisas, porém perde em sensibilidade. A angiografia por subtração digital ainda é o padrão ouro para o identificação de moyamoya e deve ser indicada para aqueles casos em que haja dificuldade na definição diagnóstica [26].

O uso de antiplaquetário (aspirina: 2-5 mg/Kg ou 50 a 100 mg em adultos) é recomendado para crianças e adultos rotineiramente em diversos serviços, principalmente no pré-operatório (revascularização) e naqueles pacientes com doença leve, ou riscos cirúrgicos muito elevados. O uso de anticoagulantes não é indicado rotineiramente [29]. Em indivíduos com AF, a profilaxia primária, ou secundária, com terapia transfusional crônica é recomendada também nos pacientes com Moyamoya; entretanto, a despeito do tratamento, o índice de recorrência de AVC ainda se mantém alto (até 22%). Devido a esse fato, não se deve postergar a indicação de terapia cirúrgica naqueles pacientes com indicação formal [26].

A revascularização é a terapia de escolha no manejo de moyamoya. Diversas técnicas cirúrgicas são disponíveis: técnicas diretas (em que há anastomose direta entre artérias da circulação carotídea externa e interna); indiretas (em que os tecidos contendo ramos da circulação carotídea externa são colocados em contato direto com o tecido cerebral a fim de promover novas anastomoses e melhorar a perfusão cerebral) e combinadas [26].

Na maioria dos casos, dá-se preferência para as técnicas indiretas na população pediátrica, uma vez que essa é uma técnica mais simples e mais adequada nessa faixa etária. As técnicas diretas levam a uma perfusão tecidual imediata, todavia são mais complexas para a realização. Recomenda-se que a cirurgia de revascularização seja realizada em todos os pacientes com evidência de isquemia progressiva, perfusão inadequada vista por exames avançados (TC/RM de perfusão) e sem contraindicação ao procedimento [26].

7.5 CRISES EPILÉPTICAS

As manifestações epilépticas são mais frequentes em pacientes com DF do que na população geral. Em uma coorte jamaicana, em 543 pacientes com DF nos quais foram identificados 38 pacientes com crises convulsivas, o risco acumulado de cinco anos para convulsões febris foi de 2,2% e de diagnóstico de epilepsia de 100/100.000 pessoas ao ano [30]. Nesse estudo observou-se uma chance de sobrevida menor naqueles indivíduos com crises epilépticas e DF [30].

O manejo das crises deve ser individualizado, e drogas antiepilépticas devem ser introduzidas conforme os protocolos vigentes direcionados para os tipos específicos de crises.

7.6 LEUCOENCEFALOPATIA POSTERIOR REVERSÍVEL (PRES)

Cefaleia, confusão mental, crises epilépticas e alterações visuais são usualmente manifestações neurológicas que nos remetem a diagnósticos muito conhecidos como AVC, meningite, encefalite ou crises convulsivas. Entretanto esse quadro clínico pode ser a apresentação clássica da síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (PRES). Inicialmente descrita dessa maneira devido ao acometimento principal da substância branca, predileção pela região posterior do cérebro e ter seus sintomas e sinais clínicos revertidos completamente em um determinado período de tempo. O nome PRES ainda é empregado a despeito de o córtex poder ser acometido; as alterações poderem ser em outras regiões do cérebro, e alguns relatos de irreversibilidade do quadro terem sido descritos, porém o nome é facilmente reconhecido e pronunciado, além de levar à associação de um dos maiores fatores de risco para essa condição que é a hipertensão arterial [31].

Reconhece-se fatores desencadeadores, como hipertensão grave, anemia, transfusões, doenças autoimunes e uso de imunossupressores, o que causa uma disfunção endotelial cerebral, levando à hipoperfusão, isquemia transitória e edema vasogênico. A região posterior parece ser mais afetada pela falta de inervação [32]. A incidência de PRES em indivíduos com síndromes falciformes pode ser 10 vezes maior do que em outras populações pediátricas estudadas; essa informação é baseada em pequenos estudos observacionais [32].

A RM de crânio é o exame de escolha, uma vez que cerca de 50% dos pacientes têm TC de crânio normal no PRES. Há uma predileção pela região

posterior do cérebro com acometimento de 90-98% da região parieto-occipital, predominando na substância branca, apesar de haver acometimento de córtex e região subcortical em até 94% dos casos [31].

O manejo do PRES é baseado nos fatores desencadeantes. Se houver contexto de hipertensão grave, deve-se considerar a introdução de anti-hipertensivos venosos como o nitroprussiato. Em indivíduos com anemia falciforme e em uso de terapia imunossupressora (transplante de medula, por exemplo), deve-se considerar a suspensão da droga e posterior troca de classe terapêutica. Deve-se ficar atento para evitar hiperviscosidade, hipervolemia e hipertensão relacionadas a transfusões sanguíneas. Como as manifestações clínicas são usualmente reversíveis, no caso de crises epilépticas devem-se utilizar drogas antiepilépticas por tempo limitado (até a resolução do edema vasogênico) [31,32].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As principais e mais temidas complicações neurológicas associadas à doença falciforme são os acidentes vasculares cerebrais (AVCi, AVCh, AIT). Os pacientes com AF (HbSS) devem ser rastreados pelo menos uma vez ao ano com DTC, e deve ser considerada a possibilidade de realização de exames mais elaborados, como ATC ou ARM/RM para identificação e melhor caracterização da vasculopatia estenótica relacionada à AF, além da possibilidade de identificação de ICS. Terapia transfusional é o pilar na prevenção primária e secundária e tratamento agudo do AVC (principalmente AVCi). Outras doenças, todavia, também podem ter a doença falciforme como fator de risco como a moyamoya, as crises epilépticas e a PRES.

Devemos, portanto, ficarmos atentos a apresentações clínicas e neurológicas em crianças e adolescentes com doença falciforme, sem deixarmos de focar em prevenção ou de abrir a possibilidade para outros diagnósticos diferenciais.

PRINCIPAIS MENSAGENS

Pacientes com anemia falciforme com idade entre 3 a 16 anos devem ser rastreados, pelo menos uma vez ao ano, com DTC para identificação daqueles com risco elevado de AVC.

Todos os pacientes com velocidade acima de 200 cm/s no DTC devem ser encaminhados para terapia transfusional crônica.

O pilar do manejo do AVC agudo em crianças com AF é a exsanguineotransfusão com objetivo de reduzir a HbS para valores <30% (Hb total 10 g/dl).

REFERÊNCIAS

1. Adams R. Neurologic complications. In: Embury S, Robert P, Hebbel R, et al, eds. Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice. New York: Raven Press; 1994.

2. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood. 1998;91(1):288-294. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9414296.

3. Kleinman S, Busch MP, Murphy EL, Shan H, Ness P, Glynn SA. The National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III): a research program striving to improve blood donor and transfusion recipient outcomes. Transfusion. 2014;54(3pt2):942-955.

4. Carneiro-Proietti ABF, Kelly S, Teixeira CM, et al. Clinical and genetic ancestry profile of a large multi-centre sickle cell disease cohort in Brazil. Br J Hematol. 2018;182:895-908.

5. Switzer J, Hess D, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. Lancet Neurol. 2006;5(6):501-512.

6. Connes P, Verlhac S, Bernaudin F. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. Br J Haematol. 2013;161(4):484- 498. doi:10.1111/bjh.12300.

7. Kossorotoff M, Brousse V, Grevent D, et al. Cerebral haemorrhagic risk in children with sickle-cell disease. Dev Med Child Neurol. 2015;57(2):187-193. doi:10.1111/dmcn.12571.

8. Webb J, Kwiatkowski JL. Stroke in patients with sickle cell disease, Expert Review of Hematology 2013; 6:3: 301-316, doi: 10.1586/ehm.13.25.

9. Adams RJ, McKie VC, Carl EM, et al. Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial doppler. Ann Neurol. 1997;42(5):699- 704. doi:10.1002/ana.410420505.

10. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: Summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA 2014;312(10):1033-1048.

11. Adams RJ, Brambilla D, Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing Prophylactic Transfusions Used to Prevent Stroke in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2005;353(26):2769- 2778. doi:10.1056/NEJMoa050460.

12. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, et al. Controlled Trial of Transfusions for Silent Cerebral Infarcts in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med. 2014;371(8):699- 710. doi:10.1056/NEJMoa1401731.

13. Adams Robert J, Mckie Virgil C, Hsu L, et al. Prevention of a First Stroke By Transfusions in Children With Sickle Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler. Nejm. 1998;339(1):5-11.

14. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia - TCD with Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): A multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016;5(3):661-670. doi:10.1007/s11910-016-0622-0.

15. Brousse V, Gandhi S, de Montalembert M, et al. Combined blood transfusion and hydroxycarbamide in children with sickle cell anaemia. Br J Haematol. 2013;160(2):259-261. doi:10.1111/bjh.12104.

16. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia - TCD with Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): A multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2016;387(10019):661- 670. doi:10.1016/S0140-6736(15)01041-7.

17. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Cochrane Database Sist Rew. 2017;(4). doi:10.1002 /14651858.CD002202. pub2.www.cochranelibrary.com.

18. Bernaudin F, Verlhac S, De Latour RP, et al. Association of Matched Sibling Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Transcranial Doppler Velocities in Children with Sickle Cell Anemia. JAMA - J Am Med Assoc. 2019;321(3):266- 276. doi:10.1001/jama.2018.20059.

19. Farooq S, Testai FD. Neurologic Complications of Sickle Cell Disease. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019;19(4). doi:10.1007/s11910-019-0932-0.

20. George A. Acute ischemic and hemorrhagic stroke in sickle cell disease. https://www.uptodate.com/contents/acute-stroke-in-sickle-cell-disease. Published 2018. Accessed May 28, 2019.

21. Fujita A, Asai C, Chang YM, et al. Sickle cell disease and stroke. Neurovascular Imaging From Basics to Adv Concepts. 2016;114(25):439-467. doi:10.1007/978-1-4614-9029-6_11.

22. Adams RJ, Cox M, Ozark SD, et al. Coexistent Sickle Cell Disease Has No Impact on the Safety or Outcome of Lytic Therapy in Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2017;48(3):686-691.

23. Simma B, Höliner I, Luetschg J. Therapy in pediatric stroke. Eur J Pediatr. 2013;172(7):867-875. doi:10.1007/s00431-012-1863-9.

24. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. 2018; 49: e49-e99. doi:10.1161/STR.0000000000000158.

25. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "Moyamoya" Disease. Arch Neurol. 1969;20(03):288-299.

26. Dlamini N, Muthusami P, Amlie-Lefond C. Childhood Moyamoya: Looking Back to the Future. Pediatr Neurol. 2019;91:11-19. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.10.006.

27. Lee S, Rivkin MJ, Kirton A, DeVeber G, Elbers J. Moyamoya Disease in Children: Results from the International Pediatric Stroke Study. J Child Neurol. 2017;32(11):924-929.

28. Amlie-Lefond C, Flanagan J, Kanter J, Dobyns WB. The Genetic Landscape of Cerebral Steno-Occlusive Arteriopathy and Stroke in Sickle Cell Anemia. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(11):2897-2904. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.004.

29. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of Stroke in Infants and Children. Stroke. 2008;39(9):2644-2691. doi:10.1161/STROKEAHA.108.189696.

30. Ali SB, Reid M, Fraser R, MooSang M, Ali A. Seizures in the jamaica cohort study of sickle cell disease. Br J Haematol. 2010;151(3):265-272. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08344.x.

31. Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: What's certain, what's new? Pract Neurol. 2011;11(3):136-144. doi:10.1136/ practneurol-2011-000010.

32. Solh Z, Taccone MS, Marin S, Athale U, Breakey VR. Neurological PRESentations in Sickle Cell Patients Are Not Always Stroke: A Review of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Sickle Cell Disease. Pediatr Blood Cancer. 2007;(March 2006):486-490. doi:10.1002/pbc.

PRESCRIÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO PARA CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS E EXPERIÊNCIA PRÁTICA

Jefferson Petto
Marvyn de Santana do Sacramento
Cristiane Maria Carvalho Costa Dias

Ao final desse capítulo, esperamos que você, leitor, seja capaz de compreender as especificidades da prescrição, da monitorização, as nuances, os riscos e as contraindicações do exercício físico em crianças com AF. Baseamo-nos nas evidências científicas disponíveis, na plausibilidade biológica e na experiência prática. Dessa forma, apontamos o que já existe na literatura e relatamos nosso protocolo de prescrição do exercício físico para essa população.

8.1 PRESCRIÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO PARA CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME – EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Embora seja essencial o entendimento dos aspectos moleculares, genéticos, fisiopatológicos e clínicos da Anemia Falciforme (AF) para a correta prescrição do exercício físico, nos absteremos dessa abordagem inicial, já que esses aspectos foram amplamente discutidos nos capítulos anteriores. Portanto, neste capítulo, nos ateremos a discorrer como pode ser feita a prescrição, a monitorização e as peculiaridades do exercício físico em crianças com anemia falciforme.

Na AF um dos aspectos deteriorados é a tolerância ao exercício físico. Essa intolerância ocorre com maior frequência em esforços que exigem potência, como é comum nas atividades escolares durante a infância. Tal achado impacta negativamente sobre a participação social dessas crianças, com consequente redução da qualidade de vida (QV). A literatura tem demonstrado, desde a década de 80, menor rendimento em atividade física ao comparar crianças com AF (HbSS) e aquelas com hemoglobina normal (HbAA) [1]. Mesmo entre

crianças com a doença, ou traço falciforme, os resultados são inferiores ao predito para seus pares da mesma idade. Ao observar grupos com doença falciforme, os piores resultados são apresentados por indivíduos com HbSS e Sb^0–talassemia [2].

O exercício físico é uma terapêutica que promove inúmeros benefícios, dentre os quais, a manutenção e o incremento da capacidade funcional (CF), a redução do aparecimento de enfermidades crônicas e a melhora da QV [3]. Porém, na população com AF, alguns cuidados devem ser tomados, pois, segundo a Diretriz em Cardiologia do Esporte e do Exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte [4], a AF é uma das causas de morte súbita em crianças durante o exercício. Ressaltasse a importância do domínio do terapeuta sobre os parâmetros de prescrição, monitorização e cuidados especiais para a prevenção dos riscos durante a aplicação do exercício físico nessas crianças, com o intuito de promover os melhores efeitos e evitar intercorrências.

8.2 PECULIARIDADES E NUANCES DA PRESCRIÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO

Ao compreender os riscos vivenciados por pessoas com AF, medidas devem ser tomadas para prevenção de situações que ofereçam riscos não calculados à saúde dessa população. Uma das formas de avaliar o nível de conforto do paciente e a intensidade para a atividade proposta é por meio de escalas subjetivas de esforço, como a Escala de Borg (EB). Dessa forma, com baixo custo, assegura-se intensidade de esforço suficiente para promoção de alterações desejadas de forma segura e agradável para o paciente, possibilitando maior adesão ao programa de treinamento físico. Também, a monitoração da saturação periférica de O2, por meio do oxímetro de pulso, é um instrumento conveniente em função da natureza flutuante da saturação das hemácias quando submetidas à desoxigenação. Ademais, outro recurso de boa aplicação prática nesses pacientes é a monitorização eletrocardiográfica. Seu uso permite a análise em tempo real da condução do estímulo elétrico por meio das fibras do miocárdio, além da fácil identificação de processos isquêmicos.

Uma nuance importante é o aspecto lúdico da aplicação do exercício. Ainda que a maior parte das pesquisas envolvendo crianças utilizem

protocolos de intervenção padronizados, na prática fisioterapêutica, é necessária a inclusão de características lúdicas para conseguir melhor aderência ao programa de exercício. Estudo de Liem e colaboradores [5], em que o exercício de baixa a moderada intensidade foi executado com esteira ergométrica em domicílio, mesmo sem a presença de crises álgicas, resultou em evasão de 23% ao longo do acompanhamento, sendo justificada, segundo os autores, pela perda do interesse da criança. Na criança com AF em internação hospitalar, a aderência tende a ser ainda menor. Dessa forma, acredita-se que as propostas de exercício com bases recreacionais favoreçam a adesão da terapêutica.

8.3 TIPO, INTENSIDADE E VOLUME DOS EXERCÍCIOS FÍSICOS

Os exercícios mais frequentes no planejamento da prescrição do exercício físico: neuromusculares e os cíclicos. Os exercícios neuromusculares, também conhecidos como exercícios resistidos, são movimentos que envolvem o uso de carga externa aplicada sobre a musculatura esquelética, demandando força. Mesmo esse tipo de exercício pode ser prescrito em intensidade aeróbica, bastando que o exercício seja realizado entre o primeiro e segundo limiares ventilatórios. A literatura a despeito desse tipo de exercício é muito incipiente. Foi encontrado apenas um relato de caso com terapia conjunta entre exercício neuromuscular e cíclico aplicado em uma mulher com 56 anos: 30 minutos de exercício cíclico seguido de 30 minutos de exercício resistido, cinco vezes por semana, envolvendo grandes grupos musculares [6].

Os exercícios cíclicos compreendem atividades de movimentos repetitivos ao longo do tempo, como a corrida, a bicicleta e a natação. Normalmente estão associados ao uso da via metabólica aeróbica embora possam ser praticados de forma predominantemente anaeróbica, dependendo da intensidade do esforço. Existem poucos trabalhos sobre o efeito crônico desses exercícios em indivíduos com AF. No entanto, os dois artigos que encontramos em nossa revisão apresentam bons resultados. Os exercícios foram praticados com intensidade entre 60-70% da Frequência Cardíaca máxima (VC máx.), três vezes por semana, com duração da sessão de 20 a 30min, em adultos [7] e em crianças com AF [5]. Outros estudos investigaram os efeitos agudos do exercício cíclico de baixa a moderada intensidade em indivíduos adultos com

AF. Todos observaram resultados positivos, que serão apresentados no tópico efeitos do exercício físico na AF [8-13], que podem ser estendidos às crianças.

8. EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NA ANEMIA FALCIFORME

Apesar da inexistência de uma diretriz voltada à prescrição do EF em crianças com AF, pesquisas vêm sendo realizadas nesse grupo a fim de apresentar evidências científicas que sustentem, ou contraindiquem, o uso do exercício. A literatura tem demonstrado que o uso de exercícios de baixa a moderada intensidades são bem aceitos nessa população, sem relatos de intercorrências durante ou após os protocolos [5-13]. Os desfechos principais incluem melhora dos marcadores inflamatórios e do sistema imunológico, melhora do limiar de desagregação de glóbulos vermelhos e melhor tolerância ao esforço.

8. .1 Inflamação, Sistema Imunológico e Densidade Sanguínea

A presença de inflamação sistêmica representa maior risco de eventos aterotrombóticos pela ação do Fator de Necrose Tumoral Alpha (TNF-α), interleucina-6 (IL-6) e outros marcadores, que, dentre outras atividades, estimulam o aumento da taxa de agregação plaquetária e migração a transendotelial das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) [14]. Para crianças com AF em estágio controlado da doença, o teste de esforço físico máximo não alterou negativamente a IL-6, a Proteína C Reativa, a contagem de glóbulos brancos, o D-dímero e a molécula de adesão celular vascular solúvel, quando comparadas a crianças sadias [13].

Em relação aos adultos, no estudo de El-Kader *et al.* [7] os valores de CD3, CD4, CD8, contagem de leucócitos, monócitos, IL-6 e TNF-α foram menores após um programa de três meses de exercício físico em esteira ergométrica com intensidade moderada. No entanto, como efeito agudo, outros estudos avaliaram biomarcadores inflamatórios e de densidade sanguínea e verificaram que uma sessão de exercício físico cíclico não modificou o hematócrito e a viscosidade sanguínea [9], as concentrações de endotelina-1, IL-6, proteína c reativa (PCR), TNF-α [10]. Além disso, o estudo de Waltz *et al.* [11] reporta retardo do limiar de agregação dos eritrócitos e redução da contagem plaquetária, cujo efeito é benéfico à microcirculação [11]. Esses

efeitos em conjunto estão atrelados a menor risco de infecções e eventos vaso-oclusivos, comuns nessa população.

8. .2 Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo pode ser definido como um desequilíbrio das reações pró e antioxidantes, que favorece a oxidação. Essa desordem tem impactos diretos sobre o nível de lesão celular devido à tendência dos radicais livres (moléculas que possuem em sua órbita um elétron desparelhado) reagirem com elementos estáveis, como as membranas celulares. Pela capacidade de prejudicar o material genético, assim como a membrana celular, sua resposta aumentada pode repercutir sobre a síntese proteica, ativação de proto-oncogenes e lesão endotelial [15]. Por conseguinte, essa lesão pode desencadear a resposta inflamatória e a migração das moléculas de LDL, promovendo a formação da placa aterosclerótica, cujo desfecho pode ser o infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular encefálico (AVE), ambos, eventos mais incidentes em indivíduos com AF [7].

O estresse oxidativo é maior nas crianças com AF quando comparado a pessoas saudáveis. Elas apresentam menor presença dos produtos proteicos de oxidação e de metabólitos do oxido nítrico, bem como níveis elevados de glutationa peroxidase e nitrotirosina [8,11]. Nos estudos de Faes *et al*. [8] e de Barbeau *et al*. [11], foi observado que estresse oxidativo avaliado pelos metabólitos do óxido nítrico não se alterou de forma aguda após uma sessão de exercício físico em intensidade moderada. Logo, entende-se que o exercício físico não potencializa o estresse oxidativo nessa população, embora não existam estudos longitudinais.

8. .3 Capacidade Funcional

Apenas dois estudos avaliaram o efeito do exercício físico sobre a CF e a tolerância ao esforço em indivíduos com AF [6,16]. No estudo de Botelho *et al*. [6], um programa de exercício físico combinado (cíclico e neuromuscular) em intensidade baseada na percepção subjetiva do esforço de BORG, realizado durante quatro meses, resultou em melhora da aptidão física, em uma mulher com 56 anos. O estudo de Melo *et al*. [16] avaliou dois sujeitos adultos do sexo masculino, aplicando o método Samiball®, foram observadas melhora na velocidade de esteira, redução da FC de repouso e melhora da percepção de esforço subjetivos durante atividades físicas.

8.5 PRESCRIÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO PARA CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME- COMO FAZEMOS

Indivíduos com anemia falciforme apresentam eventos vaso-oclusivos devido à falcimerização das hemácias no momento da desoxigenação da hemoglobina, o que confere um aspecto rígido da hemácia, impossibilitando a diapedese por meio dos capilares. Isso gera diminuição da difusão tecidual com consequente lesão e necrose dos tecidos afetados. Ademais, as hemácias falcêmicas não possuem a capacidade de se ligar à hemoglobina e, consequentemente, ao oxigênio, o que diminui a oferta de oxigênio para os tecidos, levando ao aumento da produção de energia pela via anaeróbica [17].

Especialmente na musculatura esquelética, isso gera um quadro de acidose intracelular e diminuição da capacidade de gerar trabalho. Nosso grupo de pesquisa já demonstrou que crianças com anemia falciforme apresentam níveis quatro vezes maiores de lactato sanguíneo que crianças sadias [17]. Isso confirma a ideia de aumento da produção anaeróbica de energia e consequente acidose metabólica, o que retroalimenta positivamente a inflamação subclínica, o estresse oxidativo e favorece o ambiente para a evolução das enfermidades concomitantes a AF, como a doença arterial coronariana (DAC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e AVE [7].

Sabemos também que a elevação da inflamação e do estresse oxidativo eleva a atividade simpática de repouso, o que provoca aumento da FC com consequente diminuição da reserva cronotrópica, bem como aumento da resistência vascular arterial, aumento da pós carga ventricular esquerda e, consequentemente, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) [8,12,18]. Esse conjunto de fatores culmina em uma intensa diminuição da CF e realização de atividades de vida diária (AVD), impactando diretamente na QV desses pacientes. Portanto, o exercício pode ser uma terapia viável e de boa relação custo-efetividade para essa população. Isso porque existem evidências fortes de que o exercício físico diminui a atividade simpática [19], melhora a captação e utilização do oxigênio pelos tecidos corporais [20], reduz o estresse oxidativo [20], diminui a inflamação clínica e subclínica [21], além de propiciar aumento da CF e impacto na QV [22], como relatado em outras populações.

No entanto é necessário que a prescrição de exercícios respeite princípios básicos de individualização, especificidade e progressão, com o intuito de atingir os resultados esperados, com o mínimo de efeitos adversos.

Observamos que existem poucas evidências científicas que avaliaram os efeitos e segurança do exercício físico na AF. Além disso, ainda são pouco descritos a dosagem do exercício, como é feita a periodização, os parâmetros que são monitorados e quais os protocolos de segurança do exercício físico. Portanto descreveremos como pensamos a prescrição, a monitorização e a periodização do exercício, bem como apresentaremos as contraindicações e peculiaridades que aumentam a segurança na aplicação desse recurso terapêutico.

8.6 TIPO, VOLUME E INTENSIDADE DO EXERCÍCIO FÍSICO

Os tipos de exercício físico mais indicados são os que não promovem aumento excessivo do retorno venoso durante sua execução, como os exercícios neuromusculares, o treinamento muscular inspiratório (TMI) e o *handgrip* (preensão palmar). Esses tipos de exercício aumentam discretamente o retorno venoso, o que não provocam elevação acentuada do fluxo sanguíneo na musculatura ativa.

8.6.1 Exercícios Neuromusculares

Aumentam a sinalização do anabolismo proteico na musculatura esquelética, o que melhora a relação massa magra/gorda [23], aumentam a força de resistência muscular esquelética [23], diminuem a inflamação e o estresse oxidativo [24], melhoram o balanço simpato-vagal de repouso [25] e atuam por mecanismos indiretos, como no aumento da autoestima e da percepção corporal [26]. Ademais, são capazes de provocar diminuição da pressão arterial, especialmente por diminuição da pós-carga, induzido pelo aumento da produção de óxido nítrico no endotélio vascular arterial da musculatura submetida às contrações dinâmicas [27]. A diminuição da pós-carga, evidenciada de forma crônica, facilita o trabalho cardíaco e melhora a capacidade funcional.

Também é necessário salientar que os movimentos escolhidos para essa modalidade devem ser os que menos promovam aumento do retorno venoso. Por exemplo, é importante evitar movimentos que ativem a bomba muscular periférica (tríceps sural), como os que envolvam extensão de tornozelo contra o solo. Também utilizar escalas para mensurar a intensidade do exercício como a de Omni (própria para exercícios neuromusculares) e a Escala de Borg. Enquanto a escala de OMNI avalia, de forma subjetiva, o esforço da

musculatura em atividade, a de Borg nos dá um parâmetro do esforço cardiorrespiratório [28].

A escala de OMNI é aplicada entre 1 e 3 para fases adaptativas e entre 3 e 5 para fases avançadas de condicionamento, os exercícios não ultrapassam a intensidade moderada. Concomitantemente, a carga é ajustada para que o Borg não ultrapasse 12. Sabemos que duas séries têm o mesmo efeito de três ou cinco séries para indivíduos destreinados, ou que praticam exercício neuromuscular menos de seis meses [29]. Normalmente esses pacientes ficam por um tempo menor que seis meses em reabilitação, frequentemente utilizamos duas séries com repetições que variam entre seis e 10. Dessa forma, trabalhamos a força de resistência da musculatura esquelética induzindo os benefícios supracitados com baixo volume, o que evita um aumento da demanda de O2 e, consequentemente, do débito cardíaco, reduzindo o risco de eventos vaso-oclusivos.

8.6.2 Treinamento Muscular Inspiratório (TMI)

Talvez seja o exercício mais indicado para essa população. Além de ser de baixo custo, gera benefícios maiores em relação aos outros tipos de exercícios, como diminuição do metaborreflexo diafragmático e aumento da força muscular ventilatória, melhora da CF e diminuição da atividade simpática de repouso [30,31]. Em conjunto, esses benefícios conferem ao paciente com AF impacto na QV e na realização de AVD. Ademais, o TMI melhora a utilização do lactato sanguíneo pelas células musculares diafragmáticas, tornando-as mais resistentes e reduzindo a acidose metabólica sistêmica [31]. Essa conduta possivelmente induz ao aumento na expressão e atividade dos transportadores de mocarboxilatos (MCTs) na membrana mitocondrial e celular. Isso aumenta o transporte de lactato célula a célula, além da sua reutilização como fonte de energia, muitas vezes como fonte primária [32].

A forma tradicional de prescrever o TMI para cardiopatas e pneumopatas, em nosso entendimento, não é indicado para pessoas com anemia falciforme. Na prescrição tradicional desse exercício, é mensurada a pressão inspiratória máxima (PImáx), e posteriormente realizado o treinamento com resistência entre 30 e 40% da PImáx, por 15 a 30 minutos de cinco a sete dias por semana [30,31]. Contudo entendemos que essa forma pode induzir aos eventos vaso-oclusivos e à sobrecarga excessiva na musculatura ventilatória. De forma

sistêmica, pode aumentar a acidose metabólica, a inflamação e o estresse oxidativo, de forma não benéfica. Desenvolvemos um protocolo adaptado para essa população. Primeiro mensuramos a PImáx e depois realizamos um teste muscular incremental inspiratório para determinar o limiar de anaerobiose (LA) da musculatura inspiratória por meio da curva glicêmica [33]. Fazemos posteriormente o treinamento na carga correspondente ao LA em três séries de 10 a 12 repetições, com dois minutos de intervalo passivo entre cada série. Esse protocolo é realizado de três a quatro vezes por semana, preferencialmente em dias alternados ao treinamento neuromuscular e *handgrip*. Em estudos que realizamos com uma população de 33 indivíduos com anemia falciforme, visualizamos que o LA é normalmente atingido entre 10 e 15% da PImáx, ou seja, em cargas 50% menores que as prescritas pelo protocolo tradicional [34].

Existem vários benefícios em se treinar no LA. Dentre eles, podemos destacar a indução do aumento no número e o tamanho das mitocôndrias, o aumento da expressão e atividade dos MCTs, o aumento de enzimas que melhoram a produção da atividade oxidativa celular o que retarda a entrada da atividade anaeróbica durante o exercício [32]. Ademais, quando o exercício é realizado no LA, ou além, ocorre, tanto de forma aguda como crônica, um balanço positivo na produção de moléculas anti-inflamatórias e antioxidantes pela musculatura esquelética como a Interleucina-10 e a Interleucina-6 [35]. A Interleucina-10 já é conhecida como uma importante molécula anti-inflamatória e, embora a interleucina-6 seja conhecida como uma molécula pró-inflamatória, quando produzida no músculo, impede a elevação do TNF-α e da interleucina-1β, diferentemente do que ocorre nos quadros inflamatórios [35].

Importante salientar que essa população já apresenta uma alta atividade inflamatória, oxidativa e acidose metabólica [17], portanto exercícios em intensidades mais elevadas podem gerar mais efeitos deletérios do que benéficos, além de retroalimentar os processos que desencadeiam as disfunções e enfermidades associadas. Então, a prescrição individualizada e com componentes específicos da condição clínica e funcional é fundamental para se atingir de forma segura os objetivos planejados.

8.6.3 *Handgrip*

Esse exercício é normalmente inserido no programa após o primeiro ou terceiro mês de treinamento. Isso porque ele não é um exercício prazeroso para crianças. Após o primeiro ou terceiro mês, quando conquistamos a confiança e criamos empatia com a criança, podemos introduzir esse exercício. Inicialmente melhora principalmente o balanço simpato-vagal, provocando reduções significativas nos indivíduos com HAS, além de induzir melhor circulação cardíaca por aumento da circulação colateral e promover sobrecarga cardíaca que leva ao seu condicionamento [36]. Sua prescrição é feita com a mensuração da força de preensão palmar pelo dinamômetro, aplica-se de 10 a 30% da força máxima, mantida por um a três minutos de contração isométrica com cinco a sete séries [29].

8.7 FREQUÊNCIA SEMANAL DE APLICAÇÃO DO EXERCÍCIO

De forma geral, os exercícios são realizados entre duas a três vezes por semana. Maior frequência semanal poderá gerar malefícios. Isso porque, como explicamos, a balança inflamatória e oxidativa pode declinar negativamente. Preferencialmente, o exercício deve ser realizado em dias alternados, e a criança deve manter uma vida diária ativa. Todos os tipos de exercício acima citados possuem como características: aumentam discretamente o retorno venoso, são intervalados, ou seja, apresentam tempo de execução e tempo de repouso passivo, sendo bem tolerados por essa população. No entanto é importante que todas essas modalidades sejam aplicadas de forma mais lúdica sem perder a sistematização. Isso porque estamos aplicando os exercícios em crianças. Sabe-se que aplicação de terapias lúdicas torna a sessão de exercício agradável, além de aumentar a aderência ao programa de reabilitação.

8.8 PERIODIZAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO

A periodização é realizada um mês após a primeira avaliação e, subsequentemente, a cada dois meses até que os objetivos iniciais propostos sejam atingidos e o paciente apresente independência para continuar a prática de exercício sem supervisão. A periodização consiste em fazer adequações de carga, de exercícios, como introduzir após o primeiro ou no terceiro mês o *Handgrip* e até modificar a ordem dos exercícios propostos de acordo com adaptação do paciente ao exercício. Por exemplo, existem pacientes que se sentem e desempenham melhor os exercícios na sessão quando o TMI é feito inicialmente, enquanto, outros preferem realizar os neuromusculares primeiro

e posteriormente o TMI. Essas nuances são levantadas e percebidas pelo terapeuta e ajustadas de acordo com as possibilidades e a necessidades.

Nessa questão, é essencial relatar nossa experiência com os exercícios cíclicos. Isso porque causa estranheza não estar entre os exercícios relacionados para tratamento dessa população, a esteira ergométrica. Diferentemente do que os artigos revelam, não obtivemos resultados positivos com a aplicação da esteira ergométrica. No ano de 2007, iniciamos um estudo para indivíduos com AF, no qual submetíamos os indivíduos a 20 minutos de esteira em intensidade de leve a moderada (60 a 70% da FC submáxima predita: 195 - idade); assim visualizamos aumento de mais de 50% nas crises vaso-oclusivas em 60% da amostra no primeiro mês da pesquisa (dados não publicados). Por esse motivo, tivemos que interromper o estudo.

Posteriormente, na prática, começamos a incluir esteira ergométrica após três meses de condicionamento, quando os pacientes responderam muito bem aos exercícios inicialmente propostos (Neuromusculares, TMI e *Handgrip*). Necessariamente, a periodização com a introdução da esteira ergométrica acontece nos casos em que as adaptações provocadas pelos exercícios iniciais aumentam a reserva aeróbica. Isso possibilita a introdução do exercício cíclico com mais segurança.

Em nossa experiência clínica, prescrevemos a esteira de forma intervalada, ou seja, exposição ao exercício de um minuto por dois minutos de descanso passivo a uma intensidade correspondente a leve, pela escala de BORG (7 a 10). O exercício tem exposição total de sete a 15 minutos (fase ativa) sendo realizado de duas a três vezes na semana. Normalmente, incluímos a esteira no fim da sessão de exercício. Vale ressaltar a importância da explicação correta da escala de Borg para as crianças, faz-se necessária a ancoragem da escala antes de utilizá-la [28].

Para monitorar esses pacientes durante as sessões, utilizamos a medida de pressão arterial no início e no fim do exercício, ou quando necessário durante o exercício. Podemos utilizar também, caso seja necessário, o monitor eletrocardiográfico para visualizar arritmias e isquemia induzidas pelo esforço, o oxímetro de pulso para monitorização da SpO_2, especialmente nos pacientes que apresentam comprometimento cardiorrespiratório.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O principal risco do exercício físico para essa população é o desencadeamento de crises vaso-oclusivas durante ou após o exercício, o que acentua o risco IAM, AVE e infarto pulmonar. O aumento da demanda energética incitado pelo exercício físico estimula deslocamento de parte da coluna de sangue do complexo venoso para o arterial. Isso provoca aumento na corrente capilar, por abertura dos esfíncteres pré-capilares, aumentando a superfície de troca entre sangue e tecidos, da difusão de gases entre os tecidos ativos (pulmonar, cardíaco e muscular). Porém, como dito anteriormente, é justamente na desoxigenação das hemácias que ocorre principalmente a falcimerização e os consequentes eventos vaso-oclusivos.

Portanto, as crianças com AF devem ser desencorajadas a realizar exercícios que aumentem em demasia o débito cardíaco como os exercício cíclicos (corrida, natação, bicicleta) de alta intensidade e de alto volume realizados especialmente de forma contínua.

MENSAGENS ESSENCIAIS

A prescrição de exercício para a população com Anemia Falciforme tem risco, se não for baseada na escolha do tipo de exercício, periodicidade e monitorização. Evite os danos da prescrição de exercício por desconhecer as particularidades da doença e a fisiologia do exercício.

REFERÊNCIAS

1. Alpert BS, Gilman PA, Strong WB, Ellison MF, Miller MD, McFarlane J, et al. Hemodynamic and ECG Responses to Exercise in Children With Sickle Cell Anemia. Am J Dis Child. 1981;135(4):362-366.

2. Hostyn SV, de Carvalho WB, Johnston C, Braga JA. Evaluation of functional capacity for exercise in children and adolescents with sickle-cell disease through the six-minute walk test. J Pediatr (Rio J). 2013;89:588-94

3. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. JAMA. 2018;320(19):2020–8.

4. Ghorayeb N, Costa RVC, Castro I, Daher DJ, Oliveira Filho JA, Oliveira MAB, et al. Diretriz em Cardiologia do Esporte e do Exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. Arq Bras Cardiol. 2013;100(1Supl.2):1-41.

5. Liem RI, Akinosun M, Muntz DS, Thompson AA. Feasibility and safety of home exercise training in children with sickle cell anemia. Pediatr Blood Cancer. 2017;64:e26671.

6. Botelho R, Guerra RLF, D'Almeida V, Medeiros A. Programa de exercício físico combinado reduz a percepção da dor em paciente com anemia falciforme: relato de caso. Rer. Dor. 2017;18(3):270-4.

7. El-Kader SMA, Shehab M, Al-Shreef FM. Impact of aerobic exercises on selected inflammatory markers and immune system response among patients with sickle cell anemia in asymptomatic steady state. Afr Health Sci 2018:18(1):111-9.

8. Faes C, Siransy EB, Connes P, Hivert L, Danho C, Bogui P, et al. Moderate endurance exercise in patients with sickle cell anaemia: effects on oxidative stress and endothelial activation. Br J Haematol. 2014;164:124–130.

9. Balayssac-Siransy E, Connes P, Tuo N, Danho C, Diaw H, Sanogo I, et al. Mild haemorheological changes induced by a moderate endurance exercise in patients with sickle cell anaemia. Br J Haematol. 2011;154(3):398-407.

10. Barbeau P, Woods K F, Ramsey LT, Litaker MS, Pollock DM, Pollock JS, et al. Exercise in Sickle Cell Anemia: Effect on Inflammatory and Vasoactive Mediators. Endothelium, 2001;8(2):147-155.

11. Waltz X, Hedreville M, Sinnapah S, Lamarre Y, Soter V, Lemonne N, et al. Delayed beneficial effect of acute exercise on red blood cell aggregate strength in patients with sickle cell anemia. Clin Hemorheol Microcirc. 2012;52(1):15-26.

12. Hedreville M, Charlot K, Waltz X, Sinnapah S, Lemonne N, Etienne-Julan M, et al. Acute moderate exercise does not further alter the autonomic nervous system activity in patients with sickle cell anemia. PloS one, 2014;9(4):e 95.

13. Liem RI, Onyejekwe K, Olszewski M, Nchekwube C, Zaldivar FP, Radom-Aizik S, et al. The acute phase inflammatory response to maximal exercise testing in children and young adults with sickle cell anaemia. Br J Haematol. 2015;171(5):854-61.

14. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. J Pathol. 2008;214:149–60.

15. Silva CT, Jasiulionis MG. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. Cienc. Cult. 2014;66(1):38-42.

16. Melo SV, Linhares LD, Almeida RD, Araújo SS. Efeito do método Samiball® na frequência cardíaca e na performance de pacientes com anemia falciforme: relato de casos. Revista brasileira de prescrição e fisiologia do exercício. 2011;5(29):446-452.

17. Petto J, Jesus JB, Vasques LMR, Pinheiro RLS, Oliveira AM, Spinola KAB, et al. Resting blood lactate in individuals with sickle cell disease. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33(1):26-30.

18. Martins WA, Lopes HF, Consolim-Colombo FM, Gualandro SF, Arteaga-Fernández E, Mady C. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia. Auton Neurosci. 2012;166(1-2):54-9.

19. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, Matos LDNJ, Alves MJNN, et al. Effects of Long-Term Exercise Training on Autonomic Control in Myocardial Infarction Patients. Hypertension. 2011;58:1049-1056.

20. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63: 2960-2984.

21. Woods JA, Wilund KR, Martin SA, Kistler BM. Exercise, Inflamtion and Aging. Aging Dis. 2012;3(1):130-140.

22. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol 2016;67:1–12.

23. Kraemer WJ, Fleck SJ, Evans WJ. Strength and power training: physiological mechanisms of adaptation. Exerc. Sport Sci. Rev. 1995;24:363–397.

24. Effting PS et al., Resistance Exercise modulate oxidative stress parameters and TNF-α content in the heart of mice with diet-induced obesity. Arq. Bras. Cardiol. 2019;112(5):545-552

25. Gomes MFP, Borges ME, Rossi VA, Moura EOC, Medeiros A. Efeito do treinamento físico resistido na sensibilidade barorreflexa de ratos hipertensos. Arq. Bras. Cardiol. 2017;108(6):539-545.

26. Guest E, Costa B, Williamson H, Meyrick J, Halliwell E, Harcourt D. The effectiveness of interventions aiming to promote positive body image in adults: A systematic review. Body Image. 2019;8(30):10-25.

27. Figueroa A, Okamoto T, Jaime SJ, Fahs CA. Impact of high- and low-intensity resistance training on arterial stiffness and blood pressure in adults across the lifespan: a review. Pflugers Arch. 2019;471(3):467-478.

28. Silva AC, Dias MRC, Bara Filho M, Lima JRP, Damasceno VO, Miranda H, et al. Escalas de Borg e OMNI na prescrição do exercício em cicloergômetro. Rev Bras Cineantropometria e Desempenho Hum 2011;13(2):117-123.

29. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. Resistance Exercise in Individuals With and Without Cardiovascular Disease. Benefits, Rationale, Safety, and Prescription An Advisory From the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation. 2000;101:828-833.

30. Dall'Ago P, Chiappa GRS, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure and Inspiratory Muscle Weakness. J Am Coll Cardiol. 2006;47(4):757-763.

31. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2008;51(17):1663-71

32. Ferguson BS, Rogatzki MJ, Goodwin ML, Kane DA, Rightmire Z, Gladden LB. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. Eur J Appl Physiol. 2018;118:691–728.

33. Oliveira FTO, Petto J, Esquivel MS, Dias CMCC, Oliveira ACS, Aras R. Comparação da força e resistência dos músculos inspiratórios entre ativos e sedentários. Rev Pesq Fisio. 2018;8(2):223-229.

34. Pinto DMR, Santos ACN, Silva VC, Santos TES, Brito LSL, Oliveira FTO et al. Força de resistência dos músculos inspiratórios em pacientes com anemia falciforme. In: 30º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia, 2018, Salvador. Resumo das Publicações do 30º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2018;104;19.

35. Pedersen BK. Muscles and their myokines. J Exp Biol. 2011;214(Pt 2):337-46.

36. Sagiv M, Hanson P, Besozzi M, Nagle F. Left ventricular responses to upright isometric handgrip and deadlift in men with coronary artery disease. Am J Cardiol. 1985;55:1298–130

DOR NA ANEMIA FALCIFORME

Andreia Batista
Rosicleide Machado
Katia Nunes Sá

Ao final do capitulo, espera-se que o leitor seja capaz de compreender a complexidade da dor na anemia falciforme e busque aperfeiçoar, no campo de prática, uma avaliação mais minuciosa dessa manifestação e uma abordagem terapêutica mais efetiva. Espera-se também que pesquisadores encontrem respaldo para o desenvolvimento de projetos que possam ajudar a desvendar caminhos para promover alívio ao sofrimento desta população.

9.1 INTRODUÇÃO

A dor na doença falciforme (DF) é a queixa mais frequente dos acometidos por essa condição de saúde autossômica crônica [1,2]. Porém, dada a multidimensionalidade e complexidade desse fenômeno, para seu efetivo alívio, é necessária uma profunda compreensão da dor especificamente manifestada nessa condição [3]. O formato adquirido pelas hemácias com a mutação genética é fator predisponente para as crises vaso oclusivas. Essas crises apresentam, como principal característica, uma dor descrita como "inimaginável, contínua, inescapável e ilimitada, quase impossível de descrever"; a dor de moderada a alta intensidade tem frequência quase que diária [4-6].

As crises vaso-oclusivas conseguem explicar apenas parcialmente a dor nessa população. A dor, no entanto, pode ocorrer pela necrose avascular, pela anemia, pelo processo inflamatório crônico e pela sensibilização central. Trata-se, portanto, de um fenômeno multidimensional, considerado, por alguns clínicos especialistas no acompanhamento dessa população, como "intratável" [5,7].

Desde a primeira infância, bebês e crianças com DF, em especial na homozigose (SS-anemia falciforme), manifestam picos álgicos e expressam elevado sofrimento. O que aflige pais, outros membros do convívio social e as

equipes de saúde [1, 7, 8]. A severidade e a cronicidade dos sintomas álgicos exigem ações efetivas para seu controle, uma vez que a negligência em assistir essas pessoas pode ser considerada como uma forma de tortura, de acordo com os direitos humanos universais [9].

Para dar conta dessa condição crônica de saúde expressa em dor de tão elevado impacto, faz-se necessária uma equipe interprofissional que some suas expertises para oferecer um alívio tanto dos sintomas físicos, como emocionais, sociais e espirituais [10-12]. Dessa equipe, destacam-se como membros fundamentais, profissionais de medicina, enfermagem, fisioterapia, psicologia, serviço social e nutrição.

9.2 AVALIAÇÃO DA DOR NA DOENÇA FALCIFORME

A dor na DF precisa de uma avaliação detalhada. Quanto ao aspecto patofisiológico, ela deve ser classificada em: (1) nociceptiva; (2) neuropática; ou (3) nociplástica (a mais comum nessa condição). Dor nociceptiva é a dor comum, relacionada a uma sensação desagradável, processos inflamatórios agudos que afetam tecidos biológicos musculoesqueléticos e viscerais, por lesão real ou potencial, ou descrita em tais termos. Dor neuropática é uma dor relacionada à lesão ou disfunção de estruturas do sistema nervoso. Já a nociplástica é definida como uma dor que surge da nocicepção alterada, apesar de não haver evidência clara de ameaça real de dano tecidual ou de uma doença/lesão dos sistemas corporais, causando ativação de nociceptores periféricos e do sistema somatossensorial (Taxonomia IASP, 2017). Essa classificação implica diretamente a seleção de condutas terapêuticas específicas [1,7,8,13].

Quanto ao tempo, a dor deve ser classificada como aguda ou crônica, sendo a dor crônica a de persistência diária ou quase diária há, pelo menor, três meses [1,8]. Dor aguda geralmente está associada a um dano que, após o período esperado para remissão, tende a desaparecer, sem grandes consequências. No entanto, nos casos de DF, como já verificado, independentemente do tipo de condição (HbSS, HbSC ou outra qualquer), a dor normalmente tem caráter crônico. Dor crônica não é considerada como um sintoma, e sim como uma morbidade de difícil controle, especialmente quando neuropática [8,14-16].

Quanto à anatomia, a dor é classificada como somática, visceral, ou por deaferentação. Dor somática envolve todo o sistema somatossensorial, dor visceral, envolve vísceras, vasos e glândulas, enquanto dor por deaferentação está associada a distúrbios no funcionamento sensitivo do corpo. Essa classificação também tem implicações na seleção de condutas terapêuticas apropriadas [1,8,14].

Quanto à severidade, a dor pode ser leve, moderada ou severa, de acordo com as escalas subjetivas de intensidade da dor.1 Se a escala for numérica, zero é considerado um indicador de nenhuma dor e 10 a pior dor imaginável. Se analógica, uma linha de 10 centímetros que possui em uma das extremidades as palavras "nenhuma dor" e na outra "a pior imaginável; a percepção é marcada com um "x" sobre a linha e se mede, com uma escala milimetrada, essa intensidade. Apesar de existirem outros instrumentos para medir a intensidade da dor, a escala numérica ainda tem sido a mais recomendada, apresentando elevada confiabilidade [6,8,17].

Quanto à região, parâmetros anatômicos definem a classificação. O mapa corporal costuma ser adotado para identificar as regiões do corpo acometidas (cabeça, pescoço, tórax dentre outras regiões). O inventário breve de dor tem sido frequentemente adotado para obter informações complementares. Outras escalas e questionários têm sido utilizados em estudos para avaliação e triagem da dor na doença falciforme, como: a escala LANSS, o Pain Detect e os testes sensoriais quantitativos (QST). [18-20]

A escala de avaliação de sintomas e sinais em dor neuropática (LANSS) consiste em um exame clínico simples e inclui duas respostas. A primeira ao toque leve com algodão em área sem dor e na sequência a repetição em área com dor para detecção de alodinia. A segunda resposta vem do leve estímulo por agulha, suavemente colocada nas áreas doloridas da pele e depois nas não doloridas [18]. O Pain Detect foi desenvolvido para detectar dor neuropática em pacientes com lombalgia, porém já validado em pacientes adultos com DF e considerado instrumento simples de triagem [19]. Os testes sensoriais quantitativos (QST) avaliam o sistema condutor de estímulos nervosos, na busca de alterações em fibras condutoras de estímulos táteis ou de fibras condutoras de dor a estímulos variados, podendo ser térmicos, químicos ou mecânicos [20].

Embora existam outras classificações para a dor, esses cinco parâmetros – aspecto patológico, tempo, sistema acometido, intensidade e região corporal - têm sido os parâmetros mais adotados para o seguimento dos pacientes com DF para análise da evolução da doença e para a verificação do resultado a condutas terapêuticas.

De todo modo, é sugerido, tanto pela Associação Internacional para o Estudo da Dor como pela Organização Mundial de Saúde, que se avalie, entre os desfechos, em condições de dor crônica como ocorre na AF, a qualidade de vida dos acometidos. Tanto para o seguimento observacional da evolução clínica, como para avaliar o efeito de condutas interventivas, é fundamental que se avalie o impacto que a doença, ou a conduta, produziu para os pacientes em relação às suas expectativas [21,22].

Sinais e sintomas associados também são comuns tanto em quem sofre por dor crônica como por quem tem DF. Níveis de ansiedade e de depressão, e outros transtornos mentais menores como distúrbios do sono e dificuldades com a participação social, adicionam elementos que perpetuam os sintomas. [23] Por isso, a avaliação da dor na DF deve ser abrangente e completa [8,23]. O quadro 1 apresenta uma síntese dos tipos de dor, sua origem e os melhores instrumentos para a avaliação.

Quadro 1 – Dor na Doença Falciforme

FISIOPATOLOGIA	**ORIGEM**	**INSTRUMENTOS**
Nociceptiva	Processo Inflamatório	Escala visual Analógica de dor (EVA) Inventário breve de dor
Neuropática	Lesão de estrutura do sistema nervoso	Pain detect Escala lanss
Nociplastica	Nocicepção alterada, ativa nociceptores periféricos e sistema somatossensorial	
		Teste sensorial Quantitativo (GST)

Fonte: [1,7,8,13]

Crianças e adultos usam descritores para a dor com características neuropáticas. É comum observar-se o uso dos descritores: agulhada, pontada, facada, choque, quente, dormência, alfinetada, latejante entre outros [16]. Esses são descritores típicos de dor com envolvimento de estruturas do sistema nervoso periférico e central. Também é comum a presença de alodinia e de hipoestesia que são sinais clássicos de envolvimento de estruturas nervosas. É consenso que dor neuropática tem maior intensidade e é menos responsiva a condutas analgésicas clássicas [15-24]. O quadro 2 apresenta os principais descritores indicativos de dor neuropática em adultos, crianças e adolescentes.

Quadro 2 – Indícios de Dor Neuropática na Doença Falciforme

DESCRITORES MAIS CITADOS	
CRIANÇAS/ADOLESCENTES	**ADULTOS**
Quente	Quente
Choque Elétrico	Choque
Dormência/Formiguinhas	Dormência/Formigamento
Alfinetada/Pontada	Agulhada/Facada
Pontada	Pontada
Pulsante	Latejante

Fonte: autores com base no DN-4 *Questionnaire* e estudos empíricos

Em estudo prévio, foi constatada a presença de indicadores de dor neuropática em 26,1% das crianças e adolescentes avaliados, pela escala APPT-P Brasil e na comparação entre os seus descritores com os descritores do questionário DN-4, durante análise dos dados. Os descritores mais citados pelas crianças e adolescentes nesse estudo foram: quente, choque, dormência, tipo alfinetada, pontada e pulsante [16].

9.3 ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA DOR NA ANEMIA FALCIFORME

Após a aplicação dos melhores instrumentos disponíveis para avaliar a dor, de forma a se ter clareza do tipo, local, intensidade, cronicidade e sistema acometido; devem-se distinguir os melhores efeitos evidenciados na literatura

para o alívio do sintoma, prevenção de crises álgicas e para intervenções efetivas de controle álgico.

As crises dolorosas podem durar de quatro a seis dias, ou ultrapassar semanas.[1] É de fundamental importância diagnosticar fatores precipitantes associados à dor que podem exigir medidas mais urgentes. Entre esses fatores, destacam-se febre, desidratação, infecções, exposição a mudanças bruscas de temperaturas e a exercícios intensos, acidose e hipóxia. Depois de atendida sob os aspectos sistêmicos, o enfoque terapêutico específico da dor classifica-se em terapias farmacológicas e não farmacológicas [7].

Vale ressaltar que a idade do paciente influencia significativamente os resultados às condutas. Bebês com dificuldades de comunicação descritiva geram restrições para o uso de drogas mais potentes. No entanto, sabendo que o cérebro está em formação, deve-se estar alerto para o fato de que a dor intensa pode gerar alterações mal adaptativas permanentes. Cérebros mal adaptados à dor tornam-se inibidos e, portanto, não conseguem responder a condutas clássicas. Por isso, garantir analgesia nos bebês é fundamental [24,25].

Crianças maiores conseguem descrever bem sua dor, porém não se pode imaginar que a conduta adequada para essa faixa etária seja o uso indiscriminado de opioides [26]. Os efeitos colaterais adversos, além da neuromodulação central por uso precoce dessa classe de medicamentos, podem ser responsáveis pelas alterações mal adaptativas, gerando cronicidade e severidade dos sintomas [27].

Adultos com AF geralmente possuem um cérebro marcado por crises álgicas constantes e, por esse motivo, tornam-se menos responsivos a analgésicos de primeira linha. O uso de opioides na dor crônica traz discussões polêmicas entre os especialistas e as decisões implicam riscos. Sua utilização deve ser realizada com responsabilidade, envolvendo equipes interdisciplinares e múltiplas especialidades médicas [24-27].

A hidroxiureia (HU), medicação de protocolo ministerial no Brasil, tem como objetivo o aumento da síntese da Hb F (hemoglobina fetal) e atua na diminuição no número dos neutrófilos e moléculas de adesão dos eritrócitos [28,29]. O uso dessa medicação vem trazendo benefícios positivos, como redução das crises álgicas e necessidade de transfusão sanguínea, bem como

reduzido número de internamentos, especialmente por síndrome torácica aguda [1, 28, 29].

O transplante de medula óssea foi estabelecido no SUS em 2015, e é considerado até o momento como única alternativa para a cura da doença [30]. No entanto é uma conduta limitada a grandes centros e poucos pacientes que conseguem doadores compatíveis.

Em 2017, a FDA (Food and Drugs Administration) aprovou, nos Estados Unidos, um novo medicamento para redução das complicações graves decorrentes da doença: o Endari. Trata-se de um pó oral de L Glutamina, que tem indicação para pacientes pediátricos a partir de 5 anos e adultos [31]. Entretanto essa droga ainda não é aplicada no país em ampla escala. O quadro 4 descreve as condutas clínicas mais indicadas nos ambulatórios especializados.

Quadro 4 – Intervenções médicas gerais

ESTRATÉGIA UTILIZADA	**OBJETIVO**
Diclofenaco Dipirona Codeína	Promover analgesia
Hidroxiúreia	Reduzir internações por crises álgicas
Endari	Diminuir complicações graves
Transplante de Medula Óssea	Cura

Fonte: Brasil, 2014; Pieroni, F. *et al* 2007; FDA. U.S 2017

O manejo do paciente pode ser domiciliar ou hospitalar. De modo geral, as famílias de pessoas com AF estão preparadas para controlar a dor em domicílio. No entanto saber o momento preciso para a procura dos serviços de emergência é fundamental para evitar que o quadro álgico fique sem controle [28]. A estimulação transcraniana por corrente continua é uma técnica que envolve ação/estímulo direto no sistema nervoso central, mediante a neuromodulação. Seu efeito tem sido demonstrado, em estudos de efetividade, na dor crônica da disfunção temporomandibular e surge como perspectiva

futura de tratamento para dor crônica, com objetivo de complementar terapias já existentes [32].

Dentre as práticas integrativas e complementares, a mais estudada e utilizada em diversos agravos é a acupuntura. Oriunda da medicina chinesa, é realizada por meio da inserção de agulhas em partes do corpo, com o objetivo de aliviar sintomas como a dor e promover a cura em algumas doenças [8,33]. As terapias gênicas vêm num crescente desenvolvimento nas últimas décadas. Assim como toda e qualquer nova tecnologia, necessita de muitos estudos para aplicação na prática clínica. Essas técnicas surgem como alternativas para pessoas com doenças congênitas, câncer, dentre outras onde as condutas farmacológicas e/ou cirúrgicas não apresentam repercussão positiva [34-35].

PERSPECTIVAS FUTURAS

O que surge de mais novo no campo da tecnologia é a técnica de edição de genes, conhecida como CRISPR/CAS. Ela permite a correção de uma mutação genética no lócus endógeno. Os comitês de ética ao redor do mundo vêm debatendo a aplicação da técnica com bastante cautela, apesar da divulgação de alguns resultados de experimentos já em humanos [35].

Entre os tratamentos não farmacológicos, indicam-se educação em saúde, apoio emocional e orientações lúdicas. Intervenções socioeducativas e artísticas têm sido amplamente adotadas por enfermeiros e, especialmente, quando envolvem crianças são relevantes para promover distração e alívio da dor [36].

Apoio psicoterápico também é fundamental para garantir maior bem estar diante dos desafios impostos pela doença. Grupos terapêuticos e atendimento individual focal, ou terapias analíticas, são um apoio fundamental para familiares e pessoas com AF [23,37]. Necessidades de um espaço para ser ouvido, compreendido e acolhido resulta na busca do atendimento psicológico.

Quanto à fisioterapia, além dos clássicos exercícios terapêuticos e de estimulação elétrica periférica, a neuromodulação não invasiva com corrente direta, ou com corrente magnética, tem apresentado resultados promissores para o controle da dor [٣٨]. Pesquisas tem sido desenvolvidas para garantir o uso seguro e efetivo de canabinoides em pessoas com DF. Deve-se, no entanto, ter cautela com sua coadministração com antagonistas de receptor opióide

seletivo, enquanto não se tem precisão de dose-resposta e conhecimento da interação com outros fármacos [39].

Além disso, a relação entre doenças crônicas e práticas espirituais também tem sido amplamente pesquisada [40]. Capacidades como esperança, perdão e otimismo promovem uma força interior para enfrentar os desafios da vida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dor na anemia falciforme ainda é um grande desafio para a saúde pública. Normalmente é de moderada a alta intensidade e de difícil controle. Equipes interdisciplinares somam diferentes abordagens que promovem alívio do sintoma por meio de intervenções farmacológicas, atividades físicas moderadas, psicoterapia, educação em saúde, fisioterapia, nutrição, práticas integrativas e espirituais. Muitos estudos necessitam ser conduzidos para avançar o conhecimento sobre eficácia, eficiência, segurança e custos financeiros e sociais para a seleção de condutas resolutivas.

MENSAGENS ESSENCIAIS

Pessoas com anemia falciforme descrevem sua dor como "inimaginável, agonizante, contínua, inescapável e ilimitada, quase impossível de descrever".

Equipes interdisciplinares promovem alívio da dor em pessoas com AF por meio de intervenções farmacológicas, atividade física moderada, psicoterapia, educação em saúde, fisioterapia, nutrição, práticas integrativas e espirituais.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 11-15.

2. Silva RBP, Ramalho AS, Cassoria RMS. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. Rev. Saúde Pública. 1993; 27: 54-58.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de Educação em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 11-13.

4. Ballas SK. Sickle cell pain. 2 ed. Washingtob: IASP Press. 2014; 730.

5. Coleman B, Ellis-Caird H, McGowab J, Benjamin MJ. How sickle cell disease patients experience, understand and explain their pain: An Interpretatice Phnomenological Analysis study. The British Journal of Health Psychology. 2016; 21:190-203.

6. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Rev. Brasileira de Hematologia Hemoterapia. 2007; 29 (3): 207.

7. Ballas SK. Management of sickle cell disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2005; 19:785-802.

8. Lobo C, Marra VN, Silva RMG. Crises dolorosas na doença falciforme. Rev. Bras. Hematologia Hemoterapia. [Internet]. 2007. [citado 2019 Apr.14]; 29 (3):247-258.

9. Lisboa LV, Lisboa JAA, Sá KN. O alívio da dor como forma de legitimação dos direitos humanos. Rev Dor. 2016; 17 (1): 1-4.

10. Schlenz AM, Schatz J, Roberts CW. Examining biopsychosocial factors in relation to multiple pain features in pediatric sickle cell disease. Journal of Pediatric Psychology. 2016; 41 (8): 930-940.

11. Clayton-Jones D, Haglund K. The role of spirituality and religiosity in persons living with sickle cell disease: A review of the Literature. Journal of Holistic Nursing. 2015; doi: 10.1177/0898010115619055.

12. Clayton-Jones D, Haglund K, Belknap RA, Schaefer J, Thompson AA. Spirituality and religiosity in adolescentes living with sickle cell disease. West J Nurs Res. 2016 Jun;38(6):686 -703. doi: 10.1177/0193945915625065.

13. Aydede M, Shriver A. Recently introduced definition of "nociplastic pain" by the International Association for the Study of Pain needs better formulation PAIN. 2018 Jun;159 (6): 1176–1177. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001184

14. Hennemann-Krause L. Dor no fim da vida: avaliar para tratar. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2012;11(2): 26 -31.

15. Sá KN, Baptista AF. Anemia Falciforme. In: Posso IP, Grossmann E, da Fonseca PRB, Perissinotti DMN, Oliveira Junior JOO, de Souza JB, Serrano SC, Vall J (Org.). Tratado de Dor. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017; 2: 911-5.

16. Machado RAF. Perfil da dor em crianças e adolescentes com doença falciforme [dissertação]. Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2018.

17. Ciena AP, et al. Influência da intensidade da dor sobre as respostas nas escalas unidimensionais de mensuração da dor em uma população de idosos e de adultos jovens. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde. 2008; 29 (2): 201-212.

18. Antunes FD, Goltran V, Propheta S. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease: a cross-sectional study assessing teens and young adults. A. Hematologic. 2017; 96 (7):1121-1125.

19. Brandow AM, Farley RA., Panepinto JA. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. Pediatric Blood & Cancer. 2014; 61 (3): 512-7

20. Jacob E, Chan VW, Hodge C, Zeltzer L, Zurakowski D, Sethna NF. Sensory and thermal quantitative testing in children with sickle cell disease. J. Pediatric Hematol Oncol. 2015; 37 (3):185-9.

21. Pereira S a. S, Cardoso CS, Brener S, Proietti ABFC. Doença falciforme e qualidade de vida: um estudo da percepção subjetiva dos pacientes da Fundação Hemominas. Minas Gerais,

Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008; 30: 411–6.

22. Freitas SLF De, Ivo ML, Figueiredo MS, Gerk MA de S, Nunes BC, Monteiro FF. Qualidade de vida em adultos com doença falciforme: revisão integrativa da literatura. 2018; 71 (1): 207–17.

23. Levenson JL, McClish DK, Dahman BA, Bovbjerg VE, Citero V, Smith WR. Depression and anxiety in adults with sickle cell disease: The PiSCES project. Psychosomatic Medicine. 2008; 70: 192–196.

24. Ballas SK, Gupta K, Adams-graves P, DC W. Sickle cell pain: a critical reappraisal Sickle cell pain: a critical reappraisal. Blood Ver. 2012; 120 (18): 3647–3656.

25. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain. 2009; 10 (9): 895-926.

26. Tostes MA, Pellegrini JACAL. Abordagem da crise dolorosa em crianças portadoras de doença falciforme. Rev. Ciências Med. 2009; 18 (1): 47–55.

27. Ribeiro S, Shmidt PA, Schmitd GRS. O uso de opioides no tratamento da dor crônica não oncológica: o papel da metadona. Rev. Bras. Anestesiologia. 2002; 52 (5): 644–651.

28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: Hidroxiureia: uso e acesso/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência – 1. ed. 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 7-13.

29. Silva MC, Shimauti ELT. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. Rev. Bras. Hematologia Hemoterapia. 2006; 28 (2): 144-148.

30. Pieroni F, Barros GMN, Voltarelli JC, Simões BP. Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em doenças falciformes. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29 (3): 327-330.

31. FDA.U.S. Food and Drugs Administration. Approves new treatment for sickle cell disease. Disponível em: http://www.fda.gov. Acesso. 03 de abril de 2019.

32. Silva, TSF, Galdino, MKC. O uso da neuromodulação não invasiva no tratamento da dor crônica em indivíduos com disfunção temporomandibular. Revista Dor. :(٤) ١٨ ;٢٠١٧ ٣٥٤-٣٥٠.

33. Brasil VV, Zatta LT, Cordeiro JABL, Silva AMTC, Zatta DT, Barbosa MA. Qualidade de vida de portadores de dores crônicas em tratamento com acupuntura. Revista Eletrônica de Enfermagem [Internet]. 2008;10 (2): 383-394. Disponível em: http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n2/v10n2a10.htm. Acesso: 04 de abril de 2019.

34. Gonçalves GAR, Paiva RMA. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2017. Sep [citado 2019 Abr 14]; 15 (3): 369 - 375.

35. DeWitt MA, Magis W, Bray NL, et al. Edição de genoma livre de seleção da mutação falciforme em células estaminais / progenitoras hematopoiéticas humanas adultas. Sci Transl Med. 2016; 8:360. doi: 10.1126 / scitranslmed. aaf9336.

36. Campelo LMN, Oliveira NF, Magalhães JM, Julião AMS, Amorim FCM, Coelho MCVS. The pain of children with sickle cell disease: the nursing approach. Rev Bras Enferm [Internet].

2018; 71(Suppl 3):1381-7. [Thematic Issue: Health of woman and child] DOI: http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0648

37. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Agreda-Pérez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8 Art. No.CD004344.

38. Lopes TS, Silva WS, Ribeiro SB, Figueiredo CA, Campbel FQ, Daltro GC, Valenzuela A, Montoya P, Lucena RCS, Baptista AF. Does Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Peripheral Electrical Stimulation Have an Additive Effect in the Control of Hip Joint Osteonecrosis Pain Associated with Sickle Cell Disease? A Protocol for a One-Session Double Blind, BlockRandomized Clinical Trial Front. Hum. Neurosci., 20 December 2017.

39. Gupta M, Msambichaka L, Ballas SK, Gupta K. Morphine for Treatment of Pain in Sickle Cell Disease. The Sicentific World Journal. 2015; ID 540154,10.

40. Harrison MO, Edwards CL, Koenig HG, Bosworth HB, De Castro L, Wood M. Religiosity/spirituality and pain in patients with sickle celldisease. J NervMent Dis. 2005; 193:250-257.

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO E ANEMIA FALCIFORME

Cristina Salles
Regina Terse Ramos

Ao final deste capítulo, espera-se que o leitor seja capaz de reconhecer os distúrbios respiratórios do sono, especialmente a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono, assim como as morbimortalidades associadas a esses distúrbios. Entender que os pacientes com anemia falciforme, que apresentam distúrbios respiratórios do sono, devem ser conduzidos precocemente a terapias apropriadas para, assim, minimizar a sobreposição dessas patologias.

10.1 INTRODUÇÃO

Evidências apontam para a importância do sono no funcionamento ótimo na saúde da criança e sua família, identificando desfechos negativos associados à insuficiência ou interrupção do sono. Problemas de sono, incluindo sono insuficiente, maus hábitos de dormir, insônia e distúrbios respiratórios do sono, como a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), são prevalentes

na faixa etária pediátrica, entretanto não são regularmente identificados ou tratados [1].

A SAOS é definida como episódios recorrentes de obstrução completa, ou parcial, das vias aéreas superiores (VAS) que ocorrem durante o sono. O fluxo aéreo encontra-se diminuído na hipopneia ou completamente interrompido na apneia, a despeito do esforço inspiratório, resultando em episódios intermitentes de hipoxemia, hipercapnia nos eventos prolongados, microdespertares e fragmentação do sono [2].

A SAOS corresponde ao resultado de uma complexa interação entre predisposição ao colapso das VAS e a compensação neuromuscular. Considera-se como fatores que interferem na patência das VAS: ativação neuromuscular, controle ventilatório e despertares durante o sono. Com o início do sono, ocorre redução fisiológica da atividade muscular e aumento da variabilidade dos movimentos ventilatórios. O colapso das VAS gera hipercapnia e pressão negativa ao nível do lúmen desta estrutura, estimulando a ação dos músculos dilatadores da faringe com o intuito de promover a permeabilidade desta região [3-4].

Crianças com SAOS apresentam como fatores etiológicos para a obstrução das VAS: aumento do tecido linfoide em cavum, das tonsilas palatinas, e palato duro ogival [5]. Desses, considera-se a hipertrofia adenotonsilar (HAT) como principal fator causal da SAOS em crianças e adolescentes [6]. Em um estudo com 1211 crianças, com idade entre 6 e 13 anos, observou-se que 12% apresentaram HAT grau III ou IV, ou seja, HAT foi capaz de gerar restrição de VAS, consequentemente, dificuldade respiratória noturna e/ou apneia obstrutiva do sono [7]. Dentre os fatores etiológicos em crianças, ainda deve-se pensar nas doenças neuromusculares, como a paralisia cerebral [8].

O espaço aéreo da faringe tende a ser menor em crianças com SAOS quando comparadas àquelas sem SAOS [3]. Em estudo com crianças sedadas, com média da idade de 4,8 anos, foi realizada ressonância magnética, encontrou-se correlação linear positiva entre volume do tecido linfoide do cavum e das tonsilas palatinas com o índice de apneia e hipopneia (IAH) [3]. Ao passo que, nas crianças com média da idade de 9,5 anos, a área transversal das tonsilas palatinas, do palato duro e da região posterior ao palato duro e o volume da orofaringe correlacionaram-se fortemente com o IAH [9]. Acredita-se que o depósito de gordura nas paredes da faringe não contribui para

gravidade da SAOS em crianças [3,9]. Fregosi *et al*. [9] constataram que 74,3% da obstrução das VAS nas crianças pôde ser explicada pelas tonsilas palatinas, tonsilas faríngeas e pelo palato duro.

No entanto, ao estudarem as crianças após adenotonsilectomia, Guilleminault *et al*. [10], referem que 45% dessas apresentaram persistência da SAOS. Observação semelhante foi encontrada por Friedman *et al*. [11], com persistência da SAOS em 66% das crianças. Pode-se concluir que a HAT é apenas uma das causas desta patologia na criança. Diante de crianças com SAOS, devem-se investigar outros fatores que contribuem para a obstrução da VAS, como rinopatias, hipertrofia de cornetos, desvio septal e micrognatia maxilar [12] (Figura 1)

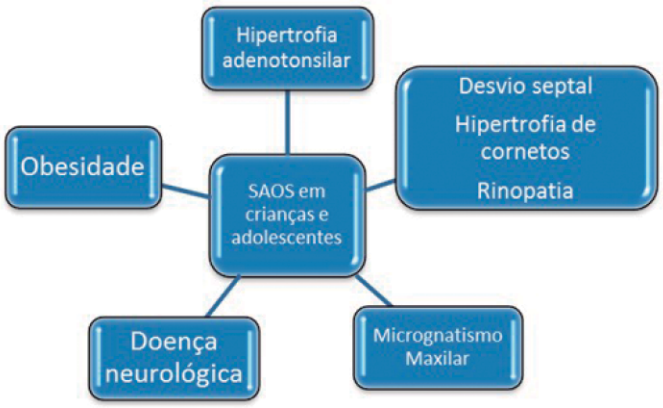


Figura 1 – Fatores causais para SAOS em crianças e adolescentes
Fonte: próprio autor

Com relação às complicações da SAOS em crianças, deve-se considerar: déficits neurocognitivos, anormalidades cardiovasculares e alterações comportamentais, além de déficits na cognição ou função neuropsicológica, deficiências no raciocínio verbal e não verbal, inteligência geral, função executiva, linguagem, fluência verbal, desempenho escolar e pensamento analítico.[13]

10.2 DIAGNÓSTICO DO DISTÚRBIO RESPIRATÓRIO DO SONO

Ao investigar a SAOS, deve-se pesquisar: história de sono não reparador, ronco, padrão respiratório e episódios de parada respiratória (apneia referida) durante o sono, enurese noturna, cianose, sonolência excessiva diurna, problemas de comportamento ou aprendizagem, inclusive hiperatividade e

déficit de atenção [14]. A SAOS pode ser caracterizada mediante três fenótipos (Tabela 1) [15]:

Tabela 1 – Fenótipos da síndrome da apneia obstrutiva do sono em crianças

Tipo	Principais Características
Tipo 1	Crianças que apresentam como principais características a hipertrofia adenotonsilar, otite média de repetição, hiperatividade e falta de atenção
Tipo 2	Crianças que apresentam obesidade visceral, sonolência diurna excessiva, hipertrofia de ventrículo esquerdo, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina, alteração dos lipídios séricos, elevação da proteína C reativa
Tipo 3	Pacientes sindrômicos, como a mucopolissacaridose

Fonte: Moreira GA, 2008 [15]

Quando a SAOS não for tratada adequadamente poderá resultar em sérias consequências como: atraso na curva de crescimento [14], devido ao aumento do trabalho respiratório durante o sono, gerando aumento do consumo calórico. [16] Os eventos obstrutivos podem implicar na diminuição da liberação do hormônio de crescimento [2]. Além da redução dos níveis dos fatores de crescimento, Bar *et al*. [17], observaram que o valor médio do fator de crescimento de crianças com SAOS elevou-se após o tratamento cirúrgico, assim como o índice de distúrbios respiratórios apresentou-se dentro da normalidade.

Mais comumente, os episódios de apneia ou hipopneia obstrutiva do sono ocorrem durante o sono REM (*Rapid eye moviment)*, seguidos de microdespertar, consequentemente acarretando fragmentação do sono [18], comprometimento da estimulação dos centros cognitivos durante o desenvolvimento cerebral [19], os quais frequentemente estão associados ao comprometimento do rendimento acadêmico [20-21]. Gozal [22] ao estudar crianças com SAOS, observou que a incidência de problemas de desenvolvimento acadêmico é pelo menos seis vezes maior nessas crianças do que na população pediátrica, em geral.

Durante os episódios de apneia e hipopneia observa-se aumento da pressão intra-abdominal, secundária aos esforços respiratórios, predispondo à enurese noturna [23]; além disso, observa-se uma diminuição da secreção do hormônio antidiurético, ou um aumento do peptídeo atrial natriurético levando ao aumento do volume urinário [24]. Essa elevação do fator natriurético parece

ser secundária a episódios de hipoxemia e aumento da pressão intraesofágica nos pacientes com SAOS [23].

A SAOS apresenta risco aumentado para complicações cardiovasculares como arritmias, bradicardias e hipertensão arterial sistêmica; além disso, hipertensão pulmonar, como consequência da hipóxia e hipercapnia recorrentes, evoluindo até mesmo para insuficiência cardíaca congestiva e *cor pulmonale* [2].

Pacientes com SAOS apresentam níveis plasmáticos mais elevados de fibrinogênio, atividade plaquetária exacerbada e redução da capacidade fibrinolítica, compondo quadro de hipercoagulabilidade, quando comparados com aqueles sem SAOS. O estado de hipercoagulabilidade parece estar associado à SAOS, devido aos níveis elevados de estresse oxidativo e inflamação. Dessa forma, os distúrbios respiratórios do sono parecem estar associados a maiores chances para o Acidente Vascular Cerebral [25]. Além disso, pacientes com SAOS são expostos cronicamente à hipóxia recorrente e fragmentação do sono, implicando níveis mais elevados de proteína C reativa e interleucina 6, quando comparados com indivíduos saudáveis [26].

Uma vez feita a suspeita clínica da SAOS, a próxima etapa será a realização do estudo polissonográfico em um laboratório do sono, o qual é considerado como padrão ouro para o diagnóstico de distúrbios respiratório do sono [27]. A partir desse, são determinados os parâmetros para avaliação da gravidade dos distúrbios do sono. Os principais parâmetros considerados para análise em relação aos distúrbios respiratórios do sono são: índice de apneia e hipopneia, média do tempo dos eventos obstrutivos, saturação mínima de oxigênio [28-29] (Figura 2).

Figura 2 – Estudo polissonográfico



Fonte: próprio autor

Não é comum que crianças saudáveis apresentem eventos obstrutivos durante o sono, apneias ou hipopneias [30], entretanto ainda não existe consenso quanto ao melhor parâmetro polissonográfico a ser utilizado para definir o diagnóstico da SAOS para crianças e adolescentes [2], ou seja: índice de apneia (IA) ou índice de apneia e hipopneia. Além disso, ainda existem dúvidas quanto ao valor que deve ser considerado patológico para o índice adotado [31].

Sabendo-se que é incomum ocorrer obstrução completa das VAS em crianças, logo a SAOS nelas pode manifestar-se por meio das hipopneias. [2,16,32] Entretanto, tem-se relatado que as crianças que têm diagnóstico de SAOS, tomando-se como referência o IAH e a hipopneia não associada a dessaturações, apresentaram escores cognitivos baixos [33]; ao passo que as que tiveram diagnóstico por meio do IAH, e as hipopneias estavam associadas às dessaturações, também apresentaram quadro clínico de hipertensão arterial [33].

10.3 SAOS E ANEMIA FALCIFORME

A dessaturação arterial noturna da oxihemoglobina ocorre em até 80% das crianças com doença falciforme, podendo ser resultado da SAOS, da doença pulmonar ou secundária à diminuição da afinidade da HbS pelo oxigênio [34]. Logo, a presença de SAOS poderá ser um fator de piora da hipoxemia noturna, concorrendo para ocorrência de síndrome torácica aguda [35].

Nos pacientes com AF, a dessaturação da oxihemoglobina é comum durante o sono, podendo ser causada pela hipoventilação e exacerbada pela obstrução das VAS [36] devido à HAT [37]. Salles *et al*. observaram que a prevalência da HAT obstrutiva em crianças com AF foi de 55,3%. Samuels *et al*. [38], relataram que 36% dos pacientes com AF apresentavam obstrução das VAS.

Na AF, as avaliações comportamentais reportam que essas crianças experimentam significativos problemas relacionados ao sono. Valrie *et al.* [39] avaliaram crianças entre 8 a 12 anos de idade com AF e observaram a presença de frequentes despertares noturnos, dificuldade em adormecer e sonolência diurna em mais de 30% dos dias analisados, conforme relatos em diários. Esses autores também demonstraram que os níveis de dor estão negativamente associados com a qualidade do sono; reportaram ainda que o nível mais alto de

dor durante o dia predizia má qualidade do sono durante a noite, o que, por sua vez, previu maior intensidade de dor no dia seguinte. Em estudos polissonográficos, 36% das crianças com AF têm distúrbio respiratório do sono (SDB), e 30-40% experimentam oxi noturna, que está associada à diminuição do TTS e sua alta fragmentação, aumento dos movimentos durante o sono, elevada latência para o sono REM e diminuição da duração do sono REM [40]. Salles *et al.*, por meio da utilização de questionário de sono e realização de estudo polissonográfico noturno, observaram prevalência da SAOS de 10,6%, em uma população geral de crianças e adolescentes com AF [41].

A SAOS está diretamente relacionada com a HAT, nas crianças com AF [10], a qual poderá estar associada à hipoxemia, hipercapnia e acidose, e polimerização da HbS, potencialização da falcização e crises vaso-oclusivas [41]. Robertson *et al.* [42] sugerem que episódios recorrentes de hipoxemia provenientes da SAOS na AF poderiam aumentar o risco de crises vaso-oclusivas e acidente vascular cerebral.

Na AF, a ocorrência da HAT compensatória, como resultado da autoesplenectomia, e a função central de hematopoese podem contribuir para maior frequência da SAOS. A polimerização da hemoglobina falcêmica e a potencialização do aparecimento de crise vaso-oclusiva (CVO) podem estar diretamente relacionados a obstrução das VAS, hipoventilação, finalmente dessaturação da oxihemoglobina durante o sono às custas da hipoxemia, hipercapnia e acidose [43,34]. A SAOS contribui para disfunção metabólica e cardiovascular, causadas por hipóxia intermitente crônica e estresse oxidativo, induzindo a liberação de citocinas inflamatórias e disfunção endotelial. Dessa forma, a AF e os distúrbios respiratórios do sono, em especial a SAOS, podem potencializar as manifestações clínicas desses pacientes [34,39-40,43-44].

Sidman & Fry [45] acompanharam uma paciente com AF, 12 anos, com HAT e SAOS, frequentes hospitalizações devido a crises álgicas. A paciente foi submetida à adenotonsilectomia, evoluindo com o desaparecimento das crises álgicas e da SAOS. Assim, os autores hipotetizaram que dessaturações repetidas de oxigênio durante os episódios de apneia e hipopneia durante o sono poderiam ser causa das crises vaso-oclusivas. A elevação da pressão arterial de gás carbônico, durante o sono, pode ter relação com o grau de

obstrução das VAS, uma vez que crianças com HAT evoluíram com redução na pressão arterial de gás carbônico após adenotonsilectomia [46].

Scharf *et al*. [47] observaram relação entre dessaturação durante o sono e crises álgicas. Posteriormente, Ajulo [48] afirmou que a principal razão para tonsilectomia na AF são os frequentes episódios de crises álgicas. Akinyanju e Ijaduola [49] concluíram que a tonsilectomia foi capaz de reduzir a frequência das crises álgicas de 4,7 para 1,5 por paciente por ano, em indivíduos que nunca haviam realizado a profilaxia com penicilina. No entanto, ainda não há consenso quanto à relação SAOS e crises álgicas. Brooks *et al*. [50] constataram que, apesar da SAOS estar associada a índices mais elevados de dessaturação da oxihemoglobina, estes não apresentaram maior frequência de crises álgicas, quando comparados com os que não apresentavam SAOS. Salles *et al*., ao estudarem crianças com AF, observaram que quanto maior o número de tonsilites de repetição maior o número de episódios de crises álgicas nos últimos 12 meses.

Tem-se observado o aumento da frequência de desordens relacionadas ao sono, como hipoxemia noturna [34] e fragmentação do sono durante episódios de dor em pacientes com AF [51]; entretanto poucos trabalhos têm relatado sobre hábitos e comportamentos do sono nessa população, como a presença de parassonias ou sonolência diurna excessiva [52]. Souza e Viegas avaliaram pacientes entre 10 e 18 anos de idade, com diagnóstico AF, sem diagnóstico prévio de doença respiratória ou de distúrbio do sono, que responderam a um questionário de sono adaptado para a faixa etária e submetidos ao estudo polissonográfico. Os autores identificaram maior prevalência de fragmentação do sono, bem como despertares noturnos, movimentos durante o sono e mudanças de estágio do sono nesta população [40].

Os episódios intermitentes de obstrução respiratória ao sono em alguns pacientes com DRS poderão levar à hipoxemia, a qual poderá desencadear a falcização dos eritrócitos e resultar no desenvolvimento de episódios vaso-oclusivos e de hemólise. Há evidências crescentes sugerindo uma sobreposição dos processos fisiopatológicos envolvendo AF e DRS. [53] Salles *et al*. [54], ao avaliarem 85 crianças entre 2 a 18 anos de idade, com diagnóstico AF, utilizaram polissonografia e identificaram SAOS em 10,6% e ronco em 44,7% dos pacientes [55]. A hipóxia é um gatilho central para as vias fisiopatológicas comuns à AF e aos DRS. Em pacientes com DRS, devido à ocorrência de

apneia ou hipopnéia, as flutuações na ventilação levam à hipoxemia cíclica e reoxigenação. Na AF, a hipóxia promove falcização do eritrócito, com consequente isquemia do tecido. Esses eventos estabelecem um ciclo vicioso de privação de oxigênio que leva a mais falcização e hemólise. Tanto na AF quanto no DRS, a hipoxemia e a reoxigenação causam aumento do estresse oxidativo, desencadeiam a sinalização da cascata pró-inflamatória e induzem à instabilidade autonômica. Acredita-se que essas conseqüências patológicas desempenham um papel importante nas morbidades associadas à AF e aos DRS [55]. Ramos-Machado V e col. avaliaram as características do sono em crianças com AF e investigaram a possível associação entre distúrbios relacionados ao sono e parâmetros da função endotelial utilizando a Escala de Distúrbio do Sono para Crianças (SDSC) e variáveis relacionadas à avaliação da função endotelial (dilatação mediada por fluxo utilizando ultrassonografia da artéria braquial e citocinas) comparando-as com crianças saudáveis com idades entre 6 e 18 anos. Observaram que o grupo de crianças com AF apresentou maiores escores de distúrbios respiratórios do sono e menores valores de dilatação mediada por fluxo. As crianças com AF em uso hidroxiureia apresentaram maiores escores nas subescalas de SDSC, assim como uma correlação positiva foi encontrada entre subescalas de SDSC e citocinas [56]. Assim, existem evidências demonstrando que a AF e DRS, juntos, poderão cursar com graves complicações, uma vez que a presença de DRS contribui para um maior comprometimento da saúde destes pacientes, induzido por hipóxia devido à oclusão da microvasculatura secundária à doença vaso-oclusiva.

MENSAGENS ESSENCIAIS

HAT é a principal causa de SAOS na criança, entretanto deve-se investigar outros fatores como rinopatias, hipertrofia de cornetos, desvio septal e micrognatia maxilar.

Crianças com AF podem apresentar HAT compensatória, a qual pode estar relacionada a uma resposta à autoesplenectomia, e à função central de hematopoese desse tecido, concorrendo assim para ocorrência da SAOS.

Crianças com AF e DRS obstrutivo poderão estar sujeitas à ocorrência de DE secundária aos episódios cíclicos de normoxia *versus* hipóxia.

São várias as complicações da SAOS não tratada na criança: déficits neurocognitivos, anormalidades cardiovasculares e alterações comportamentais.

REFERÊNCIAS

1. Honaker SM, Meltzer JL. Sleep in Sleep in pediatric primary care: A review of the literature. Sleep Med Rev. 2016;25:31-39.
2. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 866-878.
3. Arens, R, Marcus, CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. Sleep. 2004; 27:997.
4. Katz ES, D' Ambrosio CM. Pathophysiology of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. Am Thorac Soc.2008;*5:253*-262.
5. Arens R, Mc Donough, JM, Costarino, A, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164:698.
6. Guilleminault C, Lee JH, Cham A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(8):775-785.
7. Kara CO Ergin H, Koçak G, Kiliç I, Yurdakul M Prevalence of tonsillar hypertrophy and associated oropharyngeal symptoms in primary school children in Denizli, Turkey . Int. J Pediatr. Otolaryngol. 2002; 66:175-179.
8. Joosten KF, Larramona H, Miano S, Van Waardenburg D, Kaditis AG, Vandenbussche N et al. How do we recognize the child with OSAS? Pediatr Pulmonol. 2017;52(2):260-271.
9. Fregosi RF, Quan SF, Kaemingk KL, Morgan WJ, Goodwin JL, Cabrera R, Gmitro A. Sleep-disordered breathing, pharyngeal size and soft tissue anatomy in children. J Appl Physiol. 2003;95(5):2030-2038.
10. Guilleminault C, Huang YS, Glamann C, Li K, Chan A. Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;136(2):169-175.
11. Friedmann M, Wilson M, Lin H, Chang H. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg. 2009; 140: 800–808.
12. Rizzi M, Onorato J, Andreoli A, Colombo S, Pecis M, Marchisio P, Morelli M, Principi N, Esposito S, Sergi M. Nasal resistances are useful in identifying children with severe obstructive sleep apnea before polysomnography. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2002;65(1):7-13.
13. Brockbank JC. Update on pathophysiology and treatment of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Paediatric Respiratory Reviews 2017; 24:21–23
14. American Academy of Pediatrics (AAP). Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics.2002;109(4): 704-712.
15. Moreira GA., Avaliação da Apneia do Sono em Crianças. Pneumologia Paulista, v. 21, n. 3, p. 4-11, 2008. Disponível em: http://www.itarget.com.br/newclients/sppt.org.br/2010/pdf/DisturbiosRespiratoriosdoSono.pdf . Acesso em: 21 de abril de 2019.

16. Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. J Pediatr. 1994 Oct;125(4):556-562.
17. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. J Pediatr. 1999 Jul;135(1):76-80.
18. Poodle MD, Pereira KS. Pediatric sleep disordered breathing. In: Bailey BJ. Head and Neck Surgery – Otolaryngology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 2001.
19. Gozal D, Pope D. Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen. Am Acad Pediatrics 2001; 107(6): 1394-1349.
20. Fallone G,Seifer R,Acebo C,Carskadon MA.Sleep.2002;25(7):739-745.
21. Wolfson AR, Carskadon MA, Acebo C, Seifer R,Fallone G, Labyak SE, Martin JL. Validation of sleep habits survey for adolescents. Sleep.2003;26(2):213-216.
22. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. Pediatrics. 1998 Sep;102(3 Pt 1):616-620.
23. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Guia de doenças: Apnéia do sono. Brasil. Disponível no site:http://www.pgr.mpf.gov.br/pgr/saude/doencas/apneia.htm
24. Robson WL, Leung AK. Secondary nocturnal enuresis. Clin Pediatr (Phila). 2000 Jul;39(7):379-85.
25. Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. Stroke 2001;32:1271-1278.
26. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep disordered breathing. Sleep.2004;27(8):1507-1511.
27. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. Dis Mon. 1994; 40(4): 197-252.
28. Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. Respir Physiol 2000; 119: 143-154.
29. Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, Bailey SL, Rachal AB, von Pechmann WS et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1235-1239
30. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Van Gaal L, De Backer WA, Desager KN. Reference Value for Sleep-Related Respiratory Variables in Asymptomatc European Children and Adolescents. Pedistr Pulmonol. 2007;42:159-167.
31. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc. 2008;15;5(2):242-252.
32. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal Polyssomnograpic Respiratory Values in Children and Adolescents. Chest.2004;125:872-878.
33. Kaemingk KL, Pasvogel AE, Goodwin JL, et al. Learning in children and sleep disordered breathing: findings of the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea (TuCASA) prospective cohort study. J Int Neuropsychol Soc. 2003;9:1016-1026.

34. Kaleyias J, Mostofi N, Grant M, Coleman C, Luck L, Dampier C, Kothare SV. Severity of obstructive sleep apnea in children with sickle cell disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2008; 30 (9): 659-665.

35. Needleman JP, Franco ME, Varlotta L, Reber-Brodecki D, Bauer N, Dampier C, Allen JL. Mechanisms of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children and adolescents with sickle cell disease. Pediatr Pulmonol. 1999;28(6):418-422.

36. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. N Engl J Med. 1979;300:513-517.

37. Witting RM, Roth T, Keenum AJ, Sarnaik S. Snoring, daytime sleepiness, and sickle cell anemia. Am J Dis Child. 1988;142:589.

38. Samuels-Reid JH.Commom problems in sickle cell disease. Am Fam Physician. 1992; 49: 925-929.

39. Valrie CR, Bromberg, MH. Palermo T, Schanberg, LE. A systematic review of sleep in pediatric pain populations. Journal of Developmental-Behavioral Pediatrics. 2013;34:120–128.

40. Souza LCNAS, Viegas CAA. Qualidade do sono e função pulmonar em adolescentes portadores de anemia falciforme clinicamente estáveis. J Bras Pneumol. 2007;33(3):275-281.

41. Brooks LJ, Koziol SM, Chiarucci KM, Berman BW. Does sleep-disordered breathing contribute to the clinical severity of sickle cell anemia? J Pediatr Hematolo Oncol. 1996; 18:135-139.

42. Robertson PL, Aldrich MS, Hanash SM, Goldstein GW. Stroke associated with obstructive sleep apnea in a child with sickle cell anemia. Ann Neurol. 1988; 23(6): 614-616.

43. Salles C, Terse-Ramos R, Matos MA. Apneia obstrutiva do sono em portadores da anemia falciforme. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2010;32(1):70-75.

44. Gieles-Hillel A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Hemoglobinopathies and sleep: The road less traveled. Sleep Medicine Reviews. 2015;.24:57-70.

45. Sidman JD, Fry TL. Exacerbation of sickle cell disease by obstructive sleep apnea. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1988; 114: 916-918.

46. Lind MG, Lundell BPW. Tonsillar hyperplasia in children: a cause of obstructive sleep apnea,CO_2 retention and retarded growth.Arch Otolaryngol. 1982;108:650-654.

47. Scharf MB, Lobel JS, Caldwell E, Cameron BF, Kramer M, De Marchis J,Paine C. Nocturnal oxygen desaturation in patients with sickle cell anemia. JAMA.1983;249(13):1753-1755.

48. Ajulo SO. The significance of recurrent tonsillitis in sickle cell disease. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1994 Jun;19(3):230-233.

49. Akinyanju OO, Ijaduola GT. Chronic tonsillitis,tonsillectomy and sickle cell crises. J. Laryngol. Otol. 1987; 101: 467-470.

50. Brooks LJ, Koziol SM, Chiarucci KM, Berman BW. Does sleep-disordered breathing contribute to the clinical severity of sickle cell anemia? J Pediatr Hematolo Oncol. 1996;

18:135-139.

51. Hargrave DR, Wade A, Evans JP, Hewes DK, Kirkham FJ. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. Blood. 2003;101(3):846-848.
52. Daniel LC, Grant M, Kothare SV, Dampier C, Barakat LP. Sleep Patterns in Pediatric Sickle Cell Disease. Pediatric Blood Cancer 2010 Sep;55(3):501-7. doi: 10.1002/pbc.22564.
53. Rogers VE, Lewin DS, Winnie GB, Geiger-Brown J.Polysomnographic characteristics of a referred sample of childrenwith sickle cell disease. J Clin Sleep Med. 2010; 6(4):374–381.
54. Salles C, Terse-Ramos RT, Daltro C. et al. Prevalência da apneia obstrutiva do sono em crianças e adolescentes portadores da anemia falciforme. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2009;35(11):1075-1083.
55. Raghunathan VM, Whitesell PL, Lim SH. Sleep-disordered breathing in patients with sickle cell disease. Ann Hematol. 2018;97(5):755-762.
56. Ramos-Machado V, Ladeia AM, Dos Santos Texeira R, da Anunciação Ferreira T, Terse-Ramos R. Sleep disorders and endothelial dysfunction in children with sickle cell anemia. Sleep Med. 2019;53:9-15

ALTERAÇÕES BUCAIS EM INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME E PARTICULARIDADES NO SEU ATENDIMENTO

Ana Marice Teixeira Ladeia
Carla Figueiredo Brandão
Viviane Maia Barreto de Oliveira

Ao final deste capítulo, espera-se que o leitor seja capaz de identificar as manifestações bucais mais comuns em indivíduos com Anemia Falciforme (AF), bem como compreender os cuidados necessários ao seu atendimento odontológico.

11.1 INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme é uma doença multissistêmica associada a episódios de adoecimento agudo e dano orgânico progressivo, levando a comprometimento de diversos órgãos [1]. Com a reduzida capacidade de transportar oxigênio para os tecidos, eventos vaso-oclusivos e menor tempo de vida das células, há necessidade constante de produção de

células sanguíneas, causando hiperplasia e crescimento ósseo compensatório, com possíveis alterações ósseas, o que pode ser identificado radiograficamente [2]. As manifestações craniofaciais e bucais nos indivíduos com AF estão relacionadas, principalmente, às condições sistêmicas, como infecções e dores articulares, que podem interferir nos hábitos de higiene. Esses indivíduos podem apresentar algumas anormalidades craniofaciais [3-5].

Pacientes com AF também têm maior risco de desenvolver lesões de cárie, devido à alta prevalência de opacidades nos dentes (alterações na formação e calcificação do esmalte e da dentina), frequente uso de medicações contendo sacarose e alta frequência de hospitalizações, que dificultam uma higienização bucal adequada [6]. Outro aspecto relevante é a presença de problemas periodontais, já que esses pacientes são mais susceptíveis a infecções com maior predisposição de desenvolver Doença Periodontal (DP), devido a alterações na resposta imune celular e humoral [7,8].

A partir do conhecimento da doença, medidas de promoção de saúde poderão ser adotadas, bem como instituição de tratamentos, respeitando suas individualidades, para melhorar a qualidade de vida.

11.2 MANIFESTAÇÕES BUCAIS

Apesar de os indivíduos com AF possuírem a mesma mutação genética, existe uma grande variabilidade nos sinais e sintomas dessa doença. É possível encontrar assintomáticos que apresentem a forma mais grave da patologia [9]. As manifestações bucais não são patognomônicas, porém sugerem a doença, como a palidez das mucosas, coloração amarelada dos tecidos, anomalias radiográficas, erupção dentária retardada, distúrbios de mineralização do esmalte e dentina, alterações das células superficiais da língua, má oclusão, hipercementose, doença periodontal, parestesia do nervo alveolar, necrose pulpar assintomática e cárie [2,10,11].

Um dos sintomas mais relatados é a dor mandibular, podendo ser precedida por crises dolorosas generalizadas, ser acompanhada de neuropatia do nervo mentoniano e parestesia do lábio inferior. Na maioria dos casos, essa sensação pode durar mais que 24 meses, já que a recuperação espontânea é lenta [12,13].

A osteomielite é frequente nos indivíduos com AF, podendo afetar os ossos da face, principalmente a mandíbula. A provável etiologia está associada ao baixo suprimento sanguíneo do osso, proporcionando um maior risco de gerar áreas com infarto isquêmico e osteonecrose, o que permite a formação de um ambiente favorável à proliferação bacteriana. A infecção por *Estreptococos sp* e *Staphylococos sp* é mais frequente e está associada à disseminação no osso mediante focos de infecção dentária e/ou periodontal [14,15].

Outro sintoma comum em indivíduos com AF é a dor orofacial, que ocorre normalmente devido à vaso-oclusão da polpa dentária na ausência de qualquer outra enfermidade no dente, tendo como consequência a necrose pulpar ou a regeneração tecidual, desde que as células afoiçadas voltem ao seu estado normal [12]. Nos casos em que for confirmada a necrose, o tratamento endodôntico deve ser realizado para evitar processos infecciosos agudos [15]. Vale ressaltar que a necrose pulpar pode ser assintomática. Assim, radiografias periapicais periódicas devem ser executadas em dentes com alterações no periápice, além de testes de vitalidade pulpar para diagnóstico [14].

11.2.1 Cárie Dentária

A cárie é reconhecida atualmente como uma disbiose, ou seja, um desequilíbrio na microbiota, favorecendo a acidificação do biofilme dentário em decorrência do metabolismo dos carboidratos da dieta por microrganismos residentes (Figura 1) [16].

Figura 1 – Doença cárie em diferentes graus de comprometimento dentário



Fonte: arquivo pessoal C. F. Brandão

Sua ocorrência deve-se à presença de bactérias, que colonizam a superfície dos tecidos dentários, associadas a carboidratos da dieta, para

produzirem ácidos, resultando em desmineralização de dentes [17].

Em crianças de idade pré-escolar, essa doença geralmente afeta inicialmente os incisivos superiores e os primeiros molares decíduos. Sua primeira manifestação clínica ocorre como lesões de mancha branca, que são pequenas áreas de desmineralização sob a superfície do esmalte. Nessa fase, a lesão é geralmente reversível. Se as condições bucais são desfavoráveis, a desmineralização progride e, eventualmente, resulta em cavidades irreversíveis, com mudança da forma e contorno normais do dente, podendo levar à pulpite e perda dentária, podendo causar até celulite facial e infecções sistêmicas [18,19].

Os fatores de risco para cárie dentária em crianças pequenas incluem exposição frequente a açúcar na dieta e carboidratos refinados, baixas taxas de fluxo salivar, defeitos no desenvolvimento do esmalte dentário, baixo nível socioeconômico, experiência prévia de cáries, cárie materna, altos níveis maternos de bactérias cariogênicas e higiene oral deficiente [19,20].

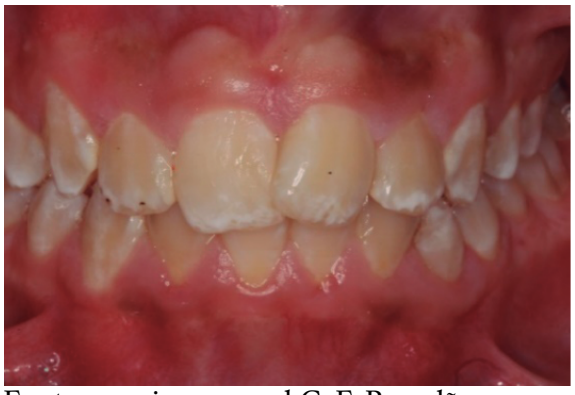
Estudos não comprovaram maior prevalência de cárie nos indivíduos com AF [21,22]. Entretanto, numa coorte retrospectiva em Baltimore e Washington, com 102 indivíduos acima de 18 anos com e sem doença, foi verificada a associação entre cárie e AF, identificando que indivíduos com AF e baixa renda tinham mais lesões de cárie [23]. Índice de cárie mais alto foi também observado na Índia, devido a diferentes políticas dos sistemas de saúde da região, tornando o tratamento menos acessível [24].

Trabalhos realizados no Brasil demonstram um panorama semelhante ao mundial. Na Bahia, um primeiro estudo com indivíduos com AF e idade média de 33 anos, constatou que o índice de cárie para os grupos com e sem AF foi bastante semelhante entre eles [25]. Outra pesquisa analisou o comportamento materno e índice de cárie em crianças de 6 a 60 meses de idade com AF e encontrou valores elevados, bem como alteração comportamental das mães em relação ao uso abusivo de álcool e desordens psicológicas [26]. Para crianças e adolescentes com AF, os resultados foram semelhantes quando comparados ao último censo realizado no Brasil em 2010 [27,28]. Entretanto, em Minas Gerais, foi observado um índice de cárie menor no grupo com AF que no grupo controle, concluindo, assim, que os pacientes com AF, no geral, tinham uma melhor condição de saúde bucal [29].

11.2.2 Fluorose Dentária

A fluorose dentária é originada durante a formação do dente devido à exposição do germe dentário ao excesso de íon flúor (F), causando defeitos na mineralização do esmalte em que sua severidade é proporcional à quantidade de flúor ingerida [30]. Apresenta-se de forma simétrica em unidades homólogas, podendo atingir qualquer um deles em desenvolvimento. Manifesta-se desde pequenos pontos brancos (Figura 2) até manchas escuras com perdas de tecidos dentários nos casos mais graves. O período de maior exposição acima dos níveis terapêuticos, capaz de provocar manifestações clínicas, é desde o nascimento até dos 2 anos de idade [30,31].

Figura 2 – Fluorose Leve



Fonte: arquivo pessoal C. F. Brandão

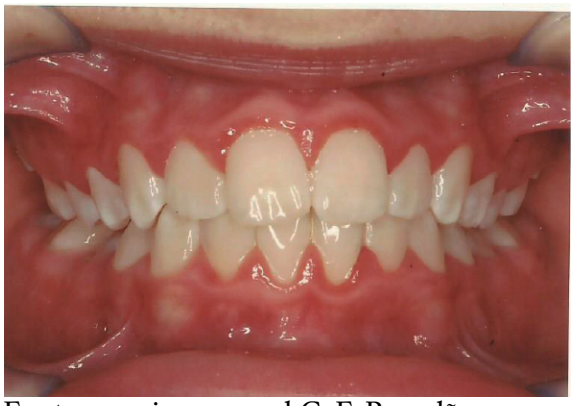
Os indivíduos com AF apresentaram prevalência de 36% de fluorose em estudo realizado com adolescentes. Ao verificar seu grau de severidade, 53,8% tinham fluorose muito leve [28]. O percentual de examinados com o tipo grave foi semelhante ao estudo realizado com pacientes saudáveis no Brasil, [27]. O flúor na água de abastecimento representa uma das principais medidas de saúde pública no controle da cárie dentária, trazendo resultados significativos na melhoria da saúde bucal da população [32]. A média de flúor na água é de 0,6 a 0,8 mg/l em locais de altas temperaturas, onde há uma maior ingestão de água [33,34]. O máximo permitido é de 1,5 mg/l, segundo a portaria 518/04 do Ministério da Saúde [35]. Vale ressaltar a importância de manter o teor de flúor da água de abastecimento do município em níveis adequados para que haja controle da cárie e não provoque fluorose dentária [33,34].

11.2.3 Doença Periodontal

A doença periodontal (DP) é uma infecção crônica que acomete os tecidos de suporte e sustentação dos dentes, produzida por bactérias gram-negativas, com níveis de prevalência elevados, sendo a segunda maior causa de problemas bucais na população. É uma patologia sujeito e sito-específica, que evolui continuamente com períodos de exacerbação e remissão, resultando de uma resposta inflamatória e imune do hospedeiro à presença de bactérias e seus produtos [36].

Esse processo inicia-se com uma gengivite, que tem como característica clínica o acúmulo de biofilme ou cálculo dentário, e a frequência é alta em todas as faixas etárias, podendo ser vista desde a infância, entretanto exacerba com a idade (Figura 3). Segundo Neville *et al*., com a mesma quantidade de biofilme, a gengivite é mais agressiva no adulto que nos pré-adolescentes. A maior prevalência ocorre dos 9 aos 14 anos, tendendo a diminuir e depois sofrer um incremento lento até uma prevalência de 100% por volta da sexta década de vida [37].

Figura 3 – Visão de um periodonto com Gengivite



Fonte: arquivo pessoal C. F. Brandão

A associação DP com AF tem sido investigada, apesar de alguns autores não terem comprovado essa relação [25,28,29,38]. Mahmoud, Ghandour e Atalla não encontraram diferenças ao avaliar 113 adolescentes de 12 a 16 anos com e sem AF; porém, analisando apenas o grupo doença, puderam verificar um aumento da prevalência de inflamação gengival em indivíduos com falcemia quando comparados ao grupo controle [39]. Mesmo usando vários critérios de identificação para DP, como Índice de Placa (IP), Índice de Sangramento Gengival (ISG),

presença de cálculo dentário, profundidade de sondagem do sulco gengival até mobilidade e perdas dentárias, carvalho *et al*. também não encontraram nenhuma associação entre AF e qualquer desses parâmetros de DP [40].

A presença de citocinas e sua relação com a DP foi determinada por meio de exames de rotina em 25 afrodescendentes, 10 com AF e 15 do grupo controle, associada à IP e ISG e análise hematológica. Foi concluído que AF aumenta os níveis de citocinas séricas independentemente da presença de inflamação periodontal. Assim sendo, nenhuma relação imunológica direta entre AF e inflamação periodontal foi estabelecida até aquele momento [8].

Contudo, no estudo realizado por Singh *et al*. com 750 crianças e adolescentes de 3 a 15 anos de idade, o resultado foi diferente, sendo encontrada uma prevalência maior de problema periodontal naqueles com Beta Talassemia, seguido dos com AF e dos controles [24].

11.2. Cronologia de erupção dos dentes permanentes

A erupção dentária é um movimento complexo, que se inicia dentro do tecido ósseo [41], e está sujeita a variações de aceleração ou retardo. Um atraso excessivo na erupção pode resultar num posicionamento dentário inadequado e gerar más oclusões [42].

De acordo com Bhaskar, há uma grande variação na cronologia de erupção dentária, não devendo considerar anormais pequenos desvios, quando comparados aos dados da população em geral [41]. Para se estimar a cronologia de erupção dentária, até hoje são utilizadas tabelas baseadas em estudos regionais, como a descrita por Logan e Kronfeld, embora modificada por muitos autores [43,44].

Diversos fatores podem interferir, direta ou indiretamente, na cronologia eruptiva. Há fatores individuais e ambientais que, sem influir no equilíbrio fisiológico, parecem acarretar variações dentro dos padrões de normalidade na cronologia eruptiva, como, sexo, raça, tipo constitucional, hereditariedade, clima, alimentação, nível socioeconômico, ou ainda distúrbios locais e sistêmicos que alteram o desenvolvimento normal da criança [19].

Biancalana verificou a prevalência de um atraso em 30% da cronologia de erupção dos dentes decíduos em crianças de 0 a 5 anos com

AF, em Campinas; Franco, Gonçalves e Santos observaram essa condição na erupção dos dentes permanentes em 12,5% das crianças com AF maiores de 9 anos em Datas, Minas Gerais [45,46]. Entretanto Brandão *et al*., ao avaliarem crianças e adolescentes com essa patologia, verificaram que 72% dos indivíduos apresentaram da cronologia de erupção dentro do padrão esperado [28].

Monitorar a erupção dentária e o desenvolvimento das dentições aliado ao diagnóstico precoce de anormalidades e o tratamento adequado possibilita o estabelecimento de oclusão favorável nas crianças, promovendo equilíbrio na estética e função [47].

11.2.5 Alterações Oclusais

Angle define a oclusão dentária normal como a relação dos planos inclinados oclusais dos dentes, quando os maxilares estão fechados [48]. Os problemas de oclusão dentária, chamados de más oclusões, consistem em alterações de crescimento e de desenvolvimento afetando o sistema estomatognático. Esses distúrbios são resultado da interação de fatores relacionados à genética, ao comportamento e ao meio ambiente, incluindo estímulos positivos e negativos presentes principalmente durante a formação e desenvolvimento do complexo orofacial na infância e adolescência [49].

No Brasil, crianças aos 5 anos de idade apresentam 77,1% de oclusão normal para chave de caninos (Classe I), 16,6% para Classe II e 6,4% para Classe III. Aos 12 anos de idade, a oclusão considerada normal ocorre em cerca de 60%, sendo a prevalência de más oclusões severas de 7,1%. Na faixa etária de 15 aos 19 anos, as más oclusões encontradas e diagnosticadas como severa e muito severa foram de a 6,6% e 10,3%, respectivamente [27].

Nos indivíduos com AF, é possível que o aumento do número de más oclusões esteja relacionado ao desequilíbrio muscular, falta de selamento labial ou problemas na base óssea, que gera a necessidade de intervenção ortodôntica. De acordo com a literatura, as alterações ósseas craniofaciais mais comumente encontradas em pacientes com AF são protrusão da maxila, retrusão da mandíbula, aumento do plano mandibular e perfil facial convexo, com características de padrão esquelético de Classe II [2,3,50].

Outras características também foram relatadas. Em estudo realizado em Lagos, foi verificado que 88,5% deles apresentaram má oclusão de Classe I, aumento da sobressaliência em 48%, espaçamento anterior do arco inferior e superior em 49% e 30%, respectivamente. As anomalias oclusais variaram de leve a grave e podem ser atribuíveis a hiperplasia do osso maxilar e a discrepância esquelética [51].

Alguns outros problemas de oclusão foram encontrados em crianças com AF. Além da alta prevalência de más oclusões, a Classe II foi responsável por grande parte dessa amostra, seguido de aumento da sobressaliência, sobremordida e mordida aberta. Nos adolescentes a prevalência foi de 100%, sendo as mais presentes a sobressaliência e desalinhamento maxilar (63,9%) e (58,3%), respectivamente [52]. Outros estudos encontraram dados semelhantes e concluíram que AF é um fator de risco para alterações na oclusão moderadas ou severas [5,28,53].

Caso não sejam tratadas no momento ideal, as más oclusões poderão estabelecer um crescimento inapropriado das bases ósseas, dificultando o tratamento, sendo necessária, em alguns casos, a associação com a cirurgia ortognática, o que se torna mais complexo para indivíduos com AF [4,52,53].

11.2.6 Saliva

A saliva é responsável pela regulação do pH do meio bucal pelos tampões salivares, mucina, bicarbonato e monofosfato, evitando as lesões causadas pelo excesso de ácidos e bases produzidos. Age na prevenção da saúde bucal, protegendo contra a desmineralização e facilitando a remineralização da superfície dentária [54]. Sua capacidade tamponante é considerada um fator importante na resistência à cárie dentária [55,56].

A estimulação salivar pode promover atuações positivas no meio bucal, pois, além de potencializar a capacidade de remineralização do dente, age na remoção de substâncias da cavidade bucal, neutralização de ácidos e ação antimicrobiana [57]. Estudos têm evidenciado correlação positiva entre o fluxo salivar e a capacidade tampão da saliva [54,55]. Foram encontradas poucas informações sobre os parâmetros salivares em crianças e adolescentes com AF. Em seu estudo, Matos avaliou 25 crianças de 4 a 11 anos que apresentavam ou não AF, verificando que 60 % dos pacientes com AF e 68% dos controles tinham fluxo salivar abaixo do normal [58].

Uma das hipóteses levantadas sobre as alterações salivares está associada ao uso da Hidroxiureia. Autores como Salvia *et al*. avaliaram 69 pacientes com a média de idade de 26 anos com AF que faziam uso ou não da medicação. Ao avaliar o fluxo salivar e a prevalência de cárie, foi verificado que esta última foi maior nos pacientes em uso da medicação, e todos os grupos apresentavam fluxo salivar normal [59]. Segundo Brandão *et al*., os indivíduos que usavam Hidroxiureia tiveram índices de cárie próximos aos relatados pelo SB Brasil 2010, entretanto o fluxo salivar apresentou-se abaixo do valor ideal em 73% da amostra, o que pode ter contribuído para a prevalência de a cárie ser mais elevada nos indivíduos com AF [28].

11.3 CUIDADOS COM A SAÚDE BUCAL

A atitude das pessoas em relação à sua saúde é baseada em suas vivências pessoais que são determinantes na formação de hábitos e no desenvolvimento de um padrão de comportamento para sua vida [60]. Os indivíduos sofrem interferências de fatores sociodemográficos, psicossociais e seu próprio estilo de vida para adotar formas de agir, que variam a depender da fase em que está vivendo. Os adolescentes são mais vulneráveis a esses fatores, uma vez que já não são mais beneficiados pelos cuidados e atenção dos pais em relação à sua saúde bucal nem apresentam, muitas vezes, maturidade da vida adulta [61]. Além disso, nesse período, existe um maior risco para o desenvolvimento de doenças bucais como cárie e DP [62].

Fatores de natureza comportamental, como frequência de escovação, uso do fio dental, dieta equilibrada e a consulta regular ao cirurgião-dentista estão diretamente associados a uma diminuição significativa ao risco de desenvolver a cárie [21,23,25]. A escovação dos dentes realizada pelo menos três vezes ao dia, após as principais refeições, com a utilização de dentifrícios fluoretados em quantidades e concentrações adequadas à idade deve ser prática de rotina. A concentração mínima de flúor no dentifrício para ser efetivo na prevenção da cárie dentária deve ser de 1000 ppm flúor e não deve exceder 1500 ppm flúor, devendo ser usada desde quando o primeiro dente irromper na cavidade oral. Para bebês é importante usar até 0,1g por escovação, e isso se equivale a um grão de arroz cru; e, as que estejam na faixa etária de 2 a 6 anos, a quantidade passa a aumentar gradativamente. Finalmente, quando a

criança já aprendeu a cuspir, usa-se o tamanho de um grão de ervilha, o equivalente a 0,25g por escovação [63].

O uso do fio dental deve completar a higiene oral, pois permite a remoção dos restos dos alimentos e do biofilme bacteriano nas superfícies interdentárias onde a escova não consegue limpar ou não é eficaz [19,42]. A consulta regular ao dentista é fundamental e deve ocorrer pelo menos uma vez em cada seis meses, pois permite detectar precocemente a cárie, além de realizar uma promoção de saúde adequada, mediante o acompanhamento do paciente e do reforço na orientação em relação aos hábitos de higiene e dieta [19,42]. Na população pediátrica, um fator importante a ser considerado é o uso constante de medicações contendo sacarose em sua composição e a alta quantidade de internações associadas à higiene bucal deficiente, podendo elevar os índices de lesões de cárie nestes pacientes [64].

A higiene bucal inadequada, achado característico nos pacientes de UTI, faz com que a quantidade de biofilme aumente como tempo de internação [63]. Segundo Amaral, Tenório e Dantas, a partir de três dias, crianças hospitalizadas apresentavam um índice de placa médio de 67,7% e a partir de quatro dias, o valor chegava a 100% [65]. Vale ressaltar que os pacientes com AF têm conhecimento dos efeitos da doença em sua saúde bucal, e grande parte deles realiza higiene bucal diariamente, contudo a maioria dos pacientes com AF visita o dentista apenas quando sente dor [66]. Segundo Brandão *et al.*, apesar de frequentarem mais o dentista, não foi verificada uma melhora em sua condição de saúde bucal, provavelmente devido à presença de fatores associados à doença, como uso de medicação contínua, fluxo salivar e capacidade tampão reduzidos, que podem interferir diretamente na sua saúde [28].

Foi observado, tanto no Brasil como em outros países, que, nos casos mais graves de AF, em que os indivíduos necessitam de internações para transfusões e tratamentos, os cuidados básicos com a saúde bucal, como a escovação diária após as principais refeições, o tipo de dieta consumida, a visita ao dentista regularmente foram negligenciados, predispondo ao desenvolvimento de doenças bucais [12,22,26].

11. ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO

Para realização de qualquer tipo de tratamento em pacientes com AF, deve-se considerar o histórico da doença e suas complicações, além de

avaliar suas condições físicas e emocionais, tolerância a procedimentos operatórios, para, assim, diminuir qualquer possibilidade de estresse que poderá desencadear uma crise falcêmica. Os procedimentos devem ser realizados nos períodos em que sua saúde se encontre estável, e, em momentos de crise, apenas tratamentos paliativos devem ser executados [67].

Alguns cuidados devem ser tomados ao atender pacientes AF, como consultas rápidas para diminuir o estresse e de preferência pela manhã, quando o paciente está mais descansado [12,67]. Deve-se instituir uma odontologia preventiva regular, com uso de profilaxia frequentes e aplicações tópicas de flúor, na tentativa de evitar doença cárie e periodontal, diminuído assim o risco de infecções secundárias, promovendo saúde bucal [15,67]. O uso de gluconato de clorexidina a 0,12%, duas vezes ao dia, sob forma de bochecho, por 60 segundos em um período máximo de 14 dias, é indicado por possuir ampla ação antimicrobiana, devendo ser usado antes de qualquer procedimento odontológico e em pós-operatórios, como coadjuvante da terapia periodontal e úlceras bucais que possam ocasionar infecções secundárias [12,14].

Nos tratamentos dentários mais graves em que há a necessidade de cirurgia, seja exodontias simples ou cirurgias ortognáticas, por serem procedimentos de maior risco, um planejamento prévio é essencial, para que sejam realizadas sem intercorrências. A possibilidade de infecções leva à prescrição de antibioticoterapia profilática para procedimentos que tenham sangramento [15,68].

Crianças até 5 anos, que fazem uso regular de penicilina, seja oral ou parenteral, não precisam ser submetidas à profilaxia antibiótica. Em maiores de 5 anos, sugere-se que seja ministrada amoxacilina (50mg/kg), por via oral, uma hora antes do procedimento (dose máxima de 2g) [15]. Para indivíduos com alergia, é indicada a substituição da droga anteriormente por eritromicina, azitromicina ou claritromicina [12]. Deve ser solicitado hemograma completo e observar se há a necessidade de reposição sanguínea. Em casos de dor, analgésicos podem ser prescritos - paracetamol, dipirona ou codeína, sendo o ácido acetil-salicílico contraindicado, pois pode alterar a adesão plaquetária, induzir úlceras gástricas e intestinais e causar lesões hepáticas [15].

Distúrbios hemorrágicos por deficiência de fatores de coagulação não contraindicam procedimentos cirúrgicos; mas, para pacientes com AF serem submetidos a esse tipo de procedimento, deve-se avaliar risco da anestesia pelo sangue pobre na saturação de oxigênio. O uso de vasoconstrictores não está bem definido, pois pode prejudicar a circulação local e causar um infarto, ou até mesmo não interferir na circulação local após o seu uso [68]. Não há um protocolo estabelecido na literatura de atendimento para tratamento ortodôntico em pacientes com AF. É importante que esses procedimentos sejam efetuados no momento em que o paciente se encontra mais estável e sem crises dolorosas [15].

Em relação à intensidade de força utilizada na movimentação dentária, deve ser a mais próxima da fisiológica, evitar procedimentos que causem sangramento, como utilização de anéis, separadores, bem como extrações dentárias. Quando o sangramento for inevitável, preconiza-se a profilaxia antibiótica; e, em caso de dor, recomenda-se o uso criterioso de analgésicos [4,37,53].

Vale salientar que, para o tratamento dentário ser realizado em pacientes com AF, é importante que os cirurgiões dentistas tenham compreensão da fisiopatologia da doença, para, assim, poder determinar melhor os planos de tratamento de acordo com as condições de saúde de cada paciente [10]. A condição de saúde bucal encontrada nos indivíduos com AF apresentaram pequenas variações em alguns aspectos abordados no que diz respeito à realidade da população brasileira. Dessa forma, devem-se adotar medidas gerais de atenção à saúde bucal desde as idades mais precoces, tendo como princípio básico a educação em saúde, a socialização e a racionalização dos recursos públicos para que todos possam ter acesso.

MENSAGENS ESSENCIAIS

Crianças com AF têm maior frequência de lesões de cárie e alterações oclusais. A erupção dentária é variável em crianças com AF, devendo ser monitorada de forma regular. É fundamental e deve ocorrer pelo menos uma vez, em cada seis meses, pois permite detectar precocemente a cárie, além de realizar uma promoção de saúde adequada, mediante o acompanhamento do paciente e o reforço na orientação em relação aos hábitos de higiene oral e dieta.

Distúrbios hemorrágicos por deficiência de fatores de coagulação não contraindicam procedimentos cirúrgicos; mas, para pacientes com AF serem submetidos a esse tipo de procedimento, deve-se avaliar risco da anestesia pelo sangue pobre na saturação de oxigênio. Não há um protocolo estabelecido na literatura de atendimento para tratamento ortodôntico em pacientes com AF. É importante que esse seja efetuado no momento em que o paciente se encontra mais estável e sem crises dolorosas.

REFERÊNCIAS

1. Bandeira FMGC, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM, Marques NM. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. J Ped. 1999; 75(3):167-7.

2. Alves PVM, Alves DKM, Souza MMG, Torres, SR. Orthodontic Treatment of Patients with Sickle-cell Anemia. Angle Orthod. 2006; 76:269–73.

3. Souza PHG, Oliveira RSMF, Rocha JM, Gravina, MA, Vitral RWF. Alterações esqueléticas craniofaciais em portadores de anemia falciforme na cidade de Juiz de Fora. HU Revista. 2008 abr/jun; 34(2):85-91.

4. Pithon MM, Palmeira LMV, Barbosa AAL, Pereira R, Andrade ACDV, Coquer RS. Craniofacial features of patients with sickle cell anemia and sickle cell trait. Angle Orthod. 2014; 84(5):825-9.

5. Costa CPS, Carvalho HLCC, Souza SFC, Thomaz EBAF. Is sickle cell anemia a risk factor for severe dental malocclusion? Braz Oral Res [online]. 2015; 29(1):1-7.

6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de educação em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

7. Javed F, Correa FOB, Nooh N, Almas K, Romanos GE, Al-Hezaimi K. Orofacial manifestations in patients with sickle cell disease. Am J Med Sci. 2011; 345:234–7.

8. Veiga PC, Schroth RJ, Guedes R, Freire SM, Nogueira-Filho G. Serum cytokine profile among Brazilian children of African descent with periodontal inflammation and sickle cell anemia. Arch Oral Biol. 2013; 58:505–10.

9. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. N Engl J Med. 1996 aug; 335(6):369-76.

10. Acharya S. Oral and dental considerations in management of sickle cell anemia. Int J Clin Ped Dent. 2015 may/august; 8(2): 141-4.

11. Botelho DS, Vergne AA, Bittencourt S, Ribeiro EP. Perfil sistêmico e conduta odontológica em pacientes com anemia falciforme. Int J Dent. 2009 jan/mar; 8(1):28-35.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme: saúde bucal: prevenção e cuidado. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 60 p.

13. Ballas SK, Lobo CLDC, Cavalcanti WE. Dental Complications of Sickle Cell Disease. J Interdiscipl Med Dent Sci 2014; 2: 152. doi: 10.4172/2376-032X.1000152

14. Hosni JS, Fonseca MS, Silva LCP, Cruz RA. Protocolo de atendimento odontológico para paciente com anemia falciforme. Arq bras odontol. 2008; 4(2): 104-12.

15. Mulimani P, Ballas SK, Abas ABL, Karanth L. Treatment of dental complications in sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.C

16. Bradshaw DJ, Lynch RJ. Diet and the microbial aetiology of dental caries: new paradigms. Int Dent J. 2013;63 Suppl 2:64-72.

17. Simon-Soro A, Mira A. Solving the etiology of dental caries. Trends Microbiol. 2015;23(2):76-82.

18. Losso EM, Tavares MCR, Silva JYB, Urban CA. Cárie precoce e severa na infância: uma abordagem integral. J Pediatr (Rio J). 2009;85(4):295-300. doi:10.2223/JPED.1908.

19. Correa MSNP. Odontopediatria na primeira infância. São Paulo: Santos, 2009.942p.

20. Tinanoff N, Reisine S. Update on early childhood caries since the Surgeon General's Report. Acad Pediatr. 2009; 9(6): 396-403. PMID: 19945074.

21. Okafor LA, Nonno DC, Ojehanon PI, Aikhiobare O. Oral and dental complications of sickle cell disease in Nigerians. Angiology. 1986; 37:672-5.

22. Ralstrom E, da Fonseca MA, Rhodes M, Amini H. The impact of sickle cell disease on oral health-related quality of life. Pediatr Dent. 2014; 36:24-8.

23. Laurence B, George D, Woods D, Shosanya A, Katz RV, Lanzkron S, et al. The association between sickle cell disease and dental caries in African Americans. Spec Care Dentist. 2006; 26:95-100.

24. Singh J, Singh N, Kumar A, Kedia NB, Agarwal A. Dental and periodontal health status of Beta thalassemia major and sickle cell anemic patients: a comparative study. J Int Oral Health. 2013; 5(5):53-8.

25. Passos CP, Santos PRB, Aguiar MRC, Cangussu MC, Toralles MB, da Silva MC, et al. Sickle cell disease does not predispose to caries or periodontal disease. Spec Care Dentist. 2012; 32:55–60.

26. Soares FF, Cangussu MC, Vianna MI, Rossi TR, Carvalho AS, Brito MG.Maternal risk behavior and caries incidence in children with sickle cell disease. Braz Oral Res. 2016; 30. pii: S1806-83242016000100202. Doi: 10.1590/1807-310.

27. Ministério da Saúde (BR). Coordenação Nacional de Saúde Bucal. Projeto SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

28. Brandão CF, Oliveira VMB, Santos ARRM, Silva TMM, Vilella VQC, Simas GGPP, Carvalho LRS, Carvalho RAC, Ladeia AMC. Association between sickle cell disease and the oral health condition of children and adolescents. BMC Oral Health, v.18; 2018. doi: 10.1186/s12903-018-0629-9.PMC6196017

29. Fernandes MLMF, Kawachi I, Fernandes AF, Corrêa-Faria P, Paiva SM, Pordeus IA. Caries prevalence and impact on oral health-related quality of life in children with

sickle cell disease: cross-sectional study. BMC Oral Health. 2016; 38(2):106-12.

30. Denbesten P, Li W. Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. Monogr Oral Sci. 2011;22:81-96. doi: 10.1159/000327028.PMID:21701193

31. Ishi T, Suckling G. The severity of dental fluorosis in children exposed to water with fluoride contends for various periods of time. J Dent Res. 1991; 70(6):952-6.

32. Ramires I, Buzalaf MAR. A fluoretação da água de abastecimento público e seus benefícios no controle da cárie dentária: cinquenta anos no Brasil. Ciênc. saúde coletiva. 2007; 12(4):1057-65.

33. Brasil. Portaria n° 635/BSB. Fluoretação: Normas e Padrões, a seguir, sobre a fluoretação da água dos sistemas públicos de abastecimento. 26 dez 1975.

34. Instituto Nacional de Metereologia. Normas climatológicas das temperaturas máxima, média e mínimas mensais e anuais. Salvador, Ba. 1961-1992. [Citado em 2018 mar 20]. Disponível em: <www.inmet.gov.br/webcdp/climatologia/normais/imagens/normais/.../apresentacao.pdf.

35. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 518: Estabelece os procedimentos e responsabilidade relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade e da outras providências. In: Brasil. Ministério da Saúde. Brasília, 2004. 34p.

36. Lindhe J, Lang, NP, Karring, T. Tratado de Periodontologia Clínica e Implantologia Oral. 5ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2010. 1326p.

37. Neville BD, Damm DD. Patologia Oral e Maxilofacial. Rio de Janeiro: Elsevier. 4ª ed.; 2016. 928p.

38. Tonguç MO, Unal S, Aspaci RB. Gingival enlargement in children with sickle cell disease. J Oral Science. 2018, 60(1):105-14.

39. Mahmoud MO, Ghandour IA, Atalla B. Association between sickle cell anemia and periodontal disease among 12 to 16 years old Sudanese children. periodontal disease. Oral Health and Preventive Dentistry. 2013; 11(4):375-81.

40. Carvalho HLCC, Thomaz EBAF, Alves CMC, Souza SFC. Are sickle cell anemia and sickle cell trait predictive factors for periodontal disease? A cohort study. J Periodontal Res. 2016 Oct;51(5):622-9. doi: 10.1111/jre.12342. Epub 2015 Dec 16.

41. Mjör IA, Fejerskov O. Embriologia e histologia oral humana. 1ª ed. São Paulo: Panamericana; 1990. 333p.

42. Guedes-Pinto AC**.** Odontopediatria**.** 8ª ed. São Paulo: Santos, 2010. 1048p.

43. Logan W, Kronefeld R. Development of the human jaws and surrounding structures from birth to the age of fifteen years. J Amer Dent Assoc,1933; 20(3): 379-427.

44. Brandão CF, Rocha MCBS. Cronologia e Sequência de erupção dos dentes decíduos em crianças de 0 a 42 meses. J Bras Odontopediatria e Odontologia do Bebê. 2004; 7(40):528-35.

45. Biancalana H. Manifestações bucais em crianças com doença falciforme [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de

Campinas; 2006.

46. Franco BM, Gonçalves JCH, Santos CRR dos. Manifestações bucais da anemia falciforme e suas implicações no atendimento odontológico. Arquivos em Odontologia. 2007 jul/set; 43(3):92-6.

47. Seabra M, Macho V, Pinto A, Soares D, Andrade C. A importância das anomalias dentárias de desenvolvimento. Acta Pediatr Port. 2008; 39(5):195-200.

48. Angle EH. Classification of Malocclusion. Dental Cosmos.1899; P. 248-52.

49. Van Der Linden MGF. Genetic and environmental factors in dentofacial morphology. Am J Orthodontics. 1966 aug; 52(8): 576-83.

50. Oredugba FA, Savage KO. Anthropometric finding in Nigerian children with sickle cell disease. Ped Dent. 2002 jul/aug; 24(4): 321-5.

51. Costa OO, Kehinde MO, Ibidapo MO. Occlusal features of sickle cell anemia patients in Lagos, Nigeria. Niger Postgrad Med J. 2005; 12(2): 121-4.

52. Luna ACA, Godoy F, Menezes VA. Malocclusion and treatment need in children and adolescents with sickle cell disease. Angle Orthod. 2014; 84(3): 476-2. DOI: 10.2319/070913-503.1

53. Costa CPS, Carvalho HLCC, Thomaz EBAF, Sousa SFC. Craniofacial bone abnormalities and malocclusion in individuals with sickle cell anemia: a critical review of the literature. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012; 34(1): 60-3.

54. Moimaz SAS, Garbin CAS, Aguiar ACA, Silva MB. Capacidade tampão da saliva frente a diversos estímulos gustativos. Rev Fac Odontol Lins. 2002; 14(1): 19-23.

55. Bretas LP, Rocha ME, Vieira MS, Rodrigues ACP. Fluxo salivar e capacidade tamponante da saliva. Pesq Bras Odontopediatria Clín Integr. 2008; 8(3): 289-93.

56. Cortelli SC, Chaves MGAM, Faria IS, Landucci LF, Oliveira LD, Scherma AP, et al. Avaliação da condição bucal e do risco de cárie de alunos ingressantes em curso de Odontologia. PGR-Pós-Grad Rev. 2002; 5(1): 35-42.

57. Tenovuo J. Antimicrobial agents in saliva — Protection for the whole body. J Dent Res. 2002; 81(12): 807-9.

58. Matos BM. Avaliação do risco de cárie e microbiota fúngica em pacientes pediátricos com anemia falciforme [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista; 2009.

59. Salvia ARD, Figueiredo MS, Braga JAP, Pereira DFA, Brighenti FL, Koga-Ito CY. Hydroxyurea therapy in sickle cell anemia patients aids to maintain oral fungal colonization balance. J Oral Pathol Med. 2013; 42: 570–5. doi: 10.1111/jop.12029.

60. Freeman R. The determinants of dental health attitudes and behaviours. Br Dent J 1999; 187:15-8.

61. Castilho ARF, Mialhe FL, Barbosa TS, Puppin-Rontani RM. Influência do ambiente familiar sobre a saúde bucal de crianças: uma revisão sistemática. J Pediatr (Rio J). 2013;89(2):116–23.

62. Davoglio RS, Aerts DRGC, Abegg C, Freddo SL, Monteiro L. Fatores associados a hábitos de saúde bucal e utilização de serviços odontológicosentre adolescentes. Cad.

Saúde Pública. 2009 mar; 25(3): 655-67.

63. American Dental Association. Fluoride toothpaste use for young children. J Am Dent Assoc. 2014; 145: 190-1.

64. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção à Saúde. Doença Falciforme: Condutas básicas para tratamento. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

65. Amaral KC, Tenório MDH, Dantas AB. Condição de saúde bucal de crianças internas em hospitais da cidade de Maceió, AL. Odontologia Clín. Científ. 2005 out/dez; 5(4): 267-73.

66. Al-Alawi H, Al-Jawad A, Al-Shayeb M, Al-Ali A, Al-Khalifa K. The association between dental and periodontal diseases and sickle cell disease. A pilot case-control study. Saudi Dent J. 2015; 27: 40–3. http://dx.doi.org/10.1016/j.sdentj.2014.08.003.

67. Rodrigues MJ, Menezes VA, Luna ACA. Saúde bucal em portadores da anemia falciforme. RGO - Rev Gaúcha Odontol. 2013; 61(0):505-10.

68. Chekroun M, Chérifi H, Fournier B, Gaultier F, Sitbon I-Y, Ferré FC, Gogly B. Oral manifestations of sickle cell disease. BDJ 2019; 226(1): 27–31.doi:10.1038/sj.bdj.2019.4

AVALIAÇÃO AUDITIVA EM CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME

Mara Renata Rissatto-Lago
Cristina Salles
Ana Marice Ladeia

Prevenir e tratar precocemente a perda auditiva, especialmente em crianças e adolescentes, é fundamental, pois está ligada à habilidade da comunicação e ao aprendizado escolar. Dessa forma, ao final desse capítulo, o leitor será capaz de compreender como a anemia falciforme é capaz de comprometer o sistema auditivo desses pacientes.

12.1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) caracteriza-se por processos vaso-oclusivos que resultantes da hipóxia local, aumento do número de eritrócitos falcizados e disseminação de oclusão para tecidos adjacentes [1]. O comprometimento auditivo na AF inclui sintoma otoneurológico [2,3], alteração na orelha média [4,5] e na orelha interna [6,7], assim como no sistema auditivo central [8,9]. Esses achados ocorrem tanto na população adulta quanto na pediátrica.

A perda auditiva condutiva ocorre em cerca de 27,5% [4] das crianças e adolescentes em decorrência das alterações da orelha média, incluindo otite média aguda [5] otite média com efusão (OME) e otite média crônica [3,4]. A perda auditiva sensorioneural (PASN) tem sido estudada por meio da medida comportamental audiometria tonal liminar (AT) [3,4,7,10,11]. Outros estudos utilizam as emissões otoacústicas e potencias evocados para a identificação de prejuízos sensoriais [6,8,12-15] e na via auditiva central [8].

Há uma divergência quanto à prevalência da perda auditiva sensorioneural (PASN) variando de 3,8% [4] a 66%, incluindo adultos e crianças [16]. Essa diferença pode estar ligada a fatores como genótipo, faixa etária, região geográfica, aspectos socioeconômicos, nível das sequelas relacionadas à doença, tratamentos utilizados e ponto de corte

adotado na avaliação para identificação da perda auditiva. Não há um consenso na definição da PASN na população pediátrica com AF.

12.2 FISIOPATOLOGIA DOS PREJUÍZOS AUDITIVOS NA ANEMIA FALCIFORME

As alterações auditivas na AF possivelmente têm diversos mecanismos fisiopatológicos. As perdas auditivas condutivas decorrentes de disfunções da orelha média podem ser decorrentes das infecções de via área superior [4]. A hipertrofia adenoideana pode contribuir para a otite média com efusão mecanicamente devido a obstrução da tuba auditiva [17], ou funcionando como reservatório para bactérias causadoras da OME [3,18]. Crianças com AF estão predispostas à hipertrofia adenoideana como uma resposta à sua asplenia funcional [19], predispondo infecções causadas por *Streptococcus pneumoniae* e *Hemophilus influensae* [20]. A prevalência da hipertrofia adenotonsilar em crianças com AF foi relatada em 55,3% em comparação com 30% –37,6% em crianças sem a doença [21].

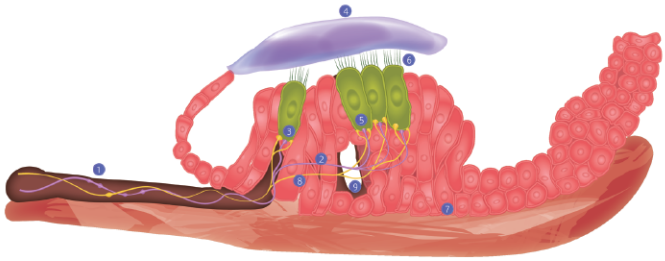
A fisiopatologia da perda auditiva sensorioneural que melhor tem explicado esse quadro refere-se à redução do fluxo sanguíneo ao nível do sistema venoso coclear, comprometendo as taxas de oxigênio a longo prazo, predispondo a hipóxia no órgão de Corti [22]. Essa hipótese foi verificada mediante estudo histopatológico do osso temporal de uma criança com AF e PASN sendo capaz de demonstrar conglomerado de eritrócitos falcizados na circulação da estria vascular coclear, mudanças degenerativas na cóclea e redução do número de células ciliadas externas compatíveis com hipóxia [23].

Com base na hipótese das alterações circulatórias do sistema auditivo na AF, as variações nas características da PASN na AF poderiam ser explicadas pela duração, distribuição e tamanho do processo isquêmico na circulação da orelha interna [24]. A sensibilidade da parte basal da cóclea à anóxia, devido ao alto consumo de oxigênio da estria vascular [25], pôde explicar porque a PASN inicialmente afetou as altas frequências. Tem-se demonstrado o papel da disfunção do endotélio vascular na vaso-oclusão na AF associado à PASN [7]. A disfunção endotelial leva à redução na vasodilatação mediada pelo fluxo. Lago *et al*. [7] demonstraram redução da dilatação mediada pelo fluxo, com imagem

ultrassonográfica da artéria braquial, em pacientes com AF e PASN em relação àqueles com AF e sem PASN e controles saudáveis.

As manifestações clínicas dos processos vaso-oclusivos na doença falciforme (DF) podem ocorrer em vasos multissistêmicos, incluindo o sistema auditivo [26-28]. A PASN está documentada na literatura como decorrência da baixa oxigenação da cóclea resultante de vaso-oclusões relacionados a DF na microcirculação da orelha interna levando à hipóxia do órgão espiral e morte das células ciliadas externas (CCE) [7,22]. Além disso, ocorre contribuição neural com ausência de suprimento sanguíneo para os neurônios responsáveis pela transmissão do impulso elétrico pela via auditiva central [8,9] e alteração no sistema vestibular com sintomas otoneurológicos como vertigem e zumbido. A figura 1 ilustra as estruturas do órgão de Corti envolvidas no processo sensorial da audição [2].

Figura 1– Esquema das estruturas sensoriais da audição no órgão de Corti



Fonte: adapatdo de http://bioug.blogspot.com/2012/12/audicao-e-equilibrio-nos-vertebrados.html

12.3 PREJUÍZOS NO SISTEMA AUDITIVO ASSOCIADOS À ANEMIA FALCIFORME NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Poucos dados estão disponíveis sobre o risco e consequências da otite média em crianças com AF. Taipale *et al.* [5], analisando uma coorte com 61 crianças com DF, sendo 66% com AF, idades acima de 5 anos, encontraram 3% das crianças com otite média aguda, nenhum caso de otite média crônica e apenas 2% com OME. Esses dados são semelhantes aos da população saudável. MacDonald *et al.*[29], nos Estados Unidos, detectaram, numa coorte de 84 crianças, 19 casos com otite média com efusão. Na França, Bois *et al.* [3] identificaram, no grupo com otite média

com efusão, seis participantes (9,83%) com sintomas mais graves da AF que as demais crianças do grupo.

A presença de sintomas otoneurológicos, como vertigem e/ou zumbido, na população pediatria com AF, foi descrita por Rissatto-Lago *et al*. [2], com prevalência superior ao grupo controle (46.4 vs. 15.4%), e concluíram que a presença do dano vascular na artéria labiríntica é capaz de comprometer a vascularização das estruturas responsáveis pelo equilíbrio corporal, a exemplo dos canais semicirculares. Estudos demonstram a ocorrência da PASN na população pediátrica com prevalência, variando entre 3 e 28% [3,4,7,10,11], indicando maior prevalência que na população em geral (0 a 3%) considerando como ponto de corte para perda auditiva, no mínimo limiares > 20dB ou 25dB a depender do estudo. O quadro 1 apresenta esses estudos e os resultados obtidos.

Estudo	**Amostra Sexo/Idade**	**Resultados**
Mgbor e Emodi (2004); Nigeria	N=52 (36M/16 F) Idade: 6-19 anos	Do grupo 7 (13,4%) apresentaram PASN sendo de ocorrência unilateral e afetando os ambos os sexos de forma similar. Quanto a severidade 2 (28, 6%) grau leve sendo que 5 (71,4%) apresentaram LA>35dB. Quanto as frequências afetadas 5 (71,4%) afetaram de 0,25 a 6kHz.
Alabi *et al*. (2008); Nigeria	N=80 (45M/35F) Idade: 4-15 anos	Do grupo 3 (3,8%) apresentaram PASN sendo bilateral e severidade grau leve afetando altas frequências (8kHz).
Lago *et al*. (2018): Brasil	N=52 (27M/25F) Idade:6-18anos	Do grupo 15 (28,8%) apresentaram PASN sendo todos de severidade leve. Deste total 13 (86,6%) unilateral e afetando os ambos os sexos. Quanto as frequências 7 orelhas (41,7%) acometeram frequências agudas (4-8kHz)
Olajuyin *et al*. Nigeria (2018)	N=81 * não discrima sexo para grupo AF Idade 5-17 anos	Do total do grupo 23 (28,3%) apresentaram PASN não referindo idade, sexo ou frequências. Relata a maioria com severidade grau leve

Estudo	Amostra Sexo/Idade	Resultados
Bois *et al.* France (2018)	N=61 * não discrima sexo para grupo AF Idade: 4-19 anos	Do total 2 (3,27%) apresentaram PASN sendo 100 % unilateral, severidade moderada e em ambos os sexos. Acometendo as frequências graves e agudas (250-500Hz e 4-8kHz).

Quadro 1– Estudos que demonstraram perda auditiva sensorioneural em crianças com anemia falciforme

Fonte: os autores

Legenda: *kHz:kilohertz; dB:decibel; PA:perda auditiva; LA:Limiar auditivo; M:masculino;F: feminino; AF: anemia falciforme*

Quanto às características da PASN, a maioria dos estudos mostrou grau leve, sem diferenças entre os sexos, e acometendo principalmente as frequências agudas, seguido do acometimento das agudas e graves de forma concomitante. Com base na hipótese de alterações circulatórias no sistema auditivo na AF, as variações nas características da PASN na AF poderiam ser explicadas pela duração, distribuição e pelo tamanho do processo isquêmico na circulação da orelha interna [4]. A sensibilidade da parte basal da cóclea à anoxia, devido ao alto consumo de oxigênio da estria vascular [10], pode explicar por que a PASN inicialmente afetou as altas frequências.

Corroborando o mecanismo fisiopatológico da PASN na AF, Lago *et al.* [7] demontraram associação entre PASN e disfunção endotelial por meio da diminuição da vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquila (VMF), ao mesmo tempo que o total do grupo com AF e PASN havia apresentado episódio vaso-oclusivo nos últimos 12 meses, diferindo do grupo sem PASN. Contudo o nível de hemoglobina e da hemoglobina fetal não diferiu. Esses achados estão em acordo com o estudo de Olajuyin *et al*. [11], sendo os únicos estudo que apresentaram esses dados. A princípio, variáveis como tratamento utilizado, e até mesmo o modelo desses estudos, podem interferir nessa relação, visto que estudos observacionais de corte transversal não permitem identificação do momento da instalação da PASN dos níveis de hemoglobina e hemoglobina fetal.

Embora a PASN possa passar despercebida, há registros de pacientes que desenvolveram grau severo/profundo sendo necessária a intervenção com dispositivos eletrônicos como implante coclear para restabelecer a audição [30]. A população pediátrica apresentou, na maioria dos estudos, gravidade da perda auditiva leve/moderada, o que muitas vezes não é perceptível para o discernimento das próprias crianças.

A discrepância da prevalência estimada entre crianças e adultos com AF sugere que a PASN na AF pode ser de natureza insidiosa na infância e evoluir de forma progressiva. Essa noção é suportada pelo fato de que crianças com AF, ouvintes, com limiares dentro da normalidade apresentam-se com alterações cocleares subclínicas, na análise emissões otoacústicas (EOA). Essas alterações são mais frequentes em crianças com AF que apresentam limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade quando comparadas às crianças aparentemente saudáveis com a mesma faixa etária e sexo identificados em alguns estudos. [6,12-14] O quadro 2 apresenta estudos com EOA na população pediátrica com AF.

Estudo	**Amostra Sexo/idade**	**Resulados**
Downs *et al*. (2000); Estados Unidos	20 (11M/9F); 6-13 anos	Grupo AF apresentou amplitude das EOAPD significativamente maiores na comparação com controle saudáveis.
Walker *et al.* (2004); Estados Unidos	12 (5M/7F); 6-14 anos	As amplitudes das EOAPD significativamente maiores para o grupo AF na comparação com controle saudáveis.
Stuart *et al.* (2012); Estados Unidos	30 Grupo I: 15 em uso de HU (9M/6F) Grupo II: 15 não uso de HU (6M/9F)	Amplitudes das EOAPD significativamente maiores no grupo AF não tratado com HU em comparação com grupo AF com HU e controles saudáveis.

Estudo	Amostra Sexo/idade	Resulados
Stuart e Preast (2012); Estados Unidos	13 (5M/7F) 5-17 anos	Amplitudes das EOAT significativamente maiores para grupo AF. Não houve diferença no efeito da inibição do sistema olivococlear medial entre grupos com AF e controles saudáveis.
Kegele *et al.* (2015); Ghana	35 (* não discrima sexo) 6 meses -10 anos	Não houve diferença em relação à presença e amplitude das EOAT na comparação entre o grupo AF e controles saudáveis.
Lago *et al*. (2018); Brasil	37(20M/17F); 6-18 anos	Não houve diferença na amplitude das EOAPD entre grupo AF e controles saudáveis. Não houve diferença no efeito da inibição do sistema olivococlear medial entre os grupos com AF e controles saudáveis.

Quadro 2 – Estudos com emissões otoacústicas em crianças com anemia falciforme

Fonte: os autores

Legenda: M= masculino; F=feminino, EOAPD=emissões otoacústicas produto de distorção, HU= hidroxiuréia; EOAT=emissões otoacústicas transientes; AF= anemia falciforme

O aumento da amplitude das EOA na AF sugere alterações precoces na micromecânica coclear, que podem progredir para o aparecimento de PASN detectáveis na AT. O aumento da amplitude pode não ser atribuído às diferenças funcionais na orelha externa e aos valores médios avaliados na timpanometria [13]. Uma hipótese para o aumento da amplitude das EOA na AF seria devido à função neural olivococlear mediana aberrante; no entanto essa hipótese foi contrária em um estudo, que não encontrou diferenças na média da supressão das emissões otoacústicas transientes (EOAT) entre os grupos com AF e participantes saudáveis, indicando função normal do sistema olivococlear medial [14]. Essa normalidade do sistema olivococlear medial também foi observada no estudo de Rissatto-Lago *et al*. [8], que identificaram amplitude das emissões otoacústicas produto de distorção (EOAPD) semelhantes em participantes com AF e limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade na comparação com controle saudáveis.

A associação entre aumento da amplitude das EOA em participantes com AF que não receberam hidroxiureia (HU) em comparação aqueles tratados com HU [6] é evidência para possibilidade de alterações prematuras na micromecânica coclear do processo inflamatório da AF. Como a HU é uma droga que diminui o processo inflamatório na AF por reduzir a adesão de eritrócitos e leucócitos ao endotélio vascular; reduz a mielossupressão e vasodilatação por meio da liberação de óxido nítrico [31]. É possível que o retorno das amplitudes das EOA para nível normal reflita redução no mecanismo da causa indeterminada do aumento na amplitude das EOA.

O uso do quelante de ferro desferoxamina, administrado via parental, ou o deferasirox via oral, são medicamentos ototóxicos, podendo ocasionar déficits auditivos permanentes ou transitórios dependendo da dosagem e tempo de exposição à medicação [32]. Esses efeitos ototóxicos culminam em alterações nas CCE. Parace haver consenso que os prejuízos no sistema auditivo são predominantemente de origem coclear, contudo prejuízos nas vias auditivas centrais devem ser considerados, incluindo danos subclínicos como danos ocultos no sistema auditivo [8].

Elevada proporção de reflexos acústicos contralateral aumentados foi encontrada em crianças e adolescentes com AF com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade por Rissatto-Lago *et al*. [8]. Alterações no tronco encefálico, ou sistema eferente, podem acometer o nível do reflexo acústico na presença de integridade da via aferente. Possíveis alterações retrococleares e no tronco encefálico relacionam-se com o aumento das latências dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE), em comparação com grupo controle [8]. Hipotetiza-se que prejuízos nas estruturas aferentes ao nível do tronco encefálico podem surgir progressivamente com a idade, evoluindo para danos clínicos.

O P300 é um potencial evocado cognitivo auditivo envolvido na atenção, discriminação e memória. É um indicador de processamento cortical, velocidade e atraso em pacientes com deterioração cognitiva [33]. Crianças com DF apresentaram latência de P300 mais longa em comparação com o grupo controle, contudo nenhum dos marcadores de morbidade da DF relacionou-se ao P300 [34]. No entanto ainda é controverso, pois outro estudo, incluindo crianças e adolescentes com DF, encontrou respostas do P300 similares entre os pacientes com DF e

controles [35]. Resultados análogos foram encontrados por Rissatto-Lago *et al*. [8], e que crianças e adolescentes com AF clinicamente estáveis apresentaram latências do P300 semelhantes com os controles saudáveis.

12. CONDUTA CLÍNICA E APLICABILIDADE CLÍNICA

Prejuízos no sistema auditivo em pacientes com AF incluindo a população pediátrica parecem bem evidente, ficando claro que detecção de risco para alterações auditivas deve voltar-se aos jovens, a fim de detectar, com acurácia, alterações subclínicas que podem evoluir para prejuízos sensoriais. A PASN, assim como os demais prejuízos auditivos já instalados numa população muito jovem, é um fato muito relevante e exige atenção particular dos especialistas que lidam com esses pacientes, considerando que, além de influenciar na qualidade de vida, uma boa audição é crucial para aprendizado e rendimento escolar, podendo ser prejudicado também por esse fator, sendo indicada avaliação auditiva de forma periódica.

Desse modo, pacientes que realizaram avaliação auditiva ao nascimento (triagem auditiva neonatal) com resultados positivos devem ser monitorados audiologicamente. Procedimentos audiológicos, como exames de EOA, podem ser solicitados em qualquer idade, avaliando a integridade sensorial. Pacientes em uso de medicações ototóxicas a exemplo, quelante de ferro desferoxamina ou deferasirox, devem ser monitorados com mais atenção e em espaço curto de tempo.

Avaliação auditiva, incluindo procedimentos comportamentais como audiometria tonal liminar e imitanciometria, deve ser solicitada no início da alfabetização, mesmo para participantes sem sinais ou sintomas auditivos, visto que os estudos demonstraram a presença de prejuízos de gravidade leve. E quando possível uma avaliação com PEATE deve ser realizada para monitoramento da via auditiva central objetivando detectar prejuízos que podem manifestar-se com o avançar da idade.

MENSAGENS ESSENCIAIS

O comprometimento auditivo na anemia falciforme inclui sintoma otoneurológico, alteração na orelha média e interna, e no sistema auditivo central.

A discrepância da prevalência estimada entre crianças e adultos com anemia falciforme sugere que a PASN nessa patologia pode ser de

natureza insidiosa na infância e evoluir de forma progressiva.

Os prejuízos no sistema auditivo são predominantemente de origem coclear, contudo prejuízos nas vias auditivas centrais devem ser considerados, incluindo danos subclínicos como danos ocultos no sistema auditivo.

REFERÊNCIAS

1. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. Lancet. 2004;364(9442):1343–60.

2. Rissatto-Lago MR, Salles C, de Pinho FGC, Menezes Lyra I, Terse-Ramos R, Teixeira R, et al. Association between endothelial dysfunction and otoneurological symptoms in children with sickle cell disease. Hematology. 2017;22(5):299–303.

3. Bois E, Francois M, Benkerrou M, Van Den Abbeele T, Teissier N. Hearing loss in children with sickle cell disease: A prospective French cohort study. Pediatr Blood Cancer. 2018;(August 2018):1–6.

4. Alabi S, Ernest K, Eletta P, Owolabi A, Afolabi A, Suleiman O. Otological findings among Nigerian children with sickle cell anaemia. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008;72(5):659–63.

5. Taipale A, Pelkonen T, Bernardino L, Peltola H, Pitkaranta A. Hearing loss in Angolan children with sickle-cell disease. Pediatr Int. 2012 Dec;54(6):854–7.

6. Stuart A, Jones SM, Walker LJ. Insights into elevated distortion product otoacoustic emissions in sickle cell disease: comparisons of hydroxyurea-treated and non-treated young children. Hear Res. 2006 Feb;212(1–2):83–9.

7. Lago MRR, Fernandes C, Lyra IM, Ramos RT, Teixeira R, Salles C, et al. Sensorineural hearing loss in children with sickle cell anemia and its association with endothelial dysfunction. Hematology [Internet]. 2018; 23:(10); 849-55

8. Rissatto - Lago MR, da Cruz Fernandes L, Lyra IM, Terse – Ramos R, Teixeira R, Salles C, et al. Hidden hearing loss in children and adolescents with sickle cell anemia. Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet]. 2019;116(August 2018):186–91.

9. Jovanovic-Bateman L, Hedreville R. Sensorineural hearing loss with brainstem auditory evoked responses changes in homozygote and heterozygote sickle cell patients in Guadeloupe (France). J Laryngol Otol [Internet]. 2006;120(8):627–30.

10. Mgbor N, Emodi I. Sensorineural hearing loss in Nigerian children with sickle cell disease. 2004;1413–6.

11. Olajuyin OA, Olatunya OS, Adegbiji AW, Oyenibi AS, Faboya OA. Otological burdens of Nigerian children with sickle cell disease. Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet]. 2018;107(October 2017):1–5.

12. Downs CR, Stuart A, Holbert D. Distortion product otoacoustic emissions in normal-hearing children with homozygous sickle cell disease. J Commun Disord. 2000;33(2):111–9.

13. Walker LJ, Stuart A, Green WB. Outer and middle ear status and distortion product otoacoustic emissions in children with sickle cell disease. Am J Audiol. 2004

Dec;13(2):164–72.

14. Stuart A, Preast JL. Contralateral suppression of transient-evoked otoacoustic emissions in children with sickle cell disease. Ear Hear. 2012;33(3):421–9.

15. Kegele J, Hurth H, Lackner P, Enimil A, Sylverkin J, Ansong D, et al. Otoacoustic emission testing in Ghanaian children with sickle-cell disease. Trop Med Int Heal [Internet]. 2015;20(9):1209-12.

16. Onakoya PA, Nwaorgu OGB, Shokunbi WA. Sensorineural hearing loss in adults with sickle cell anaemia. Afr J Med Med Sci. 2002 Mar;31(1):21–4.

17. Wright ED, Pearl AJ, Manoukian JJ. Laterally hypertrophic adenoids as a contributing factor in otitis media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1998;45(3):207–14.

18. Saafan ME, Ibrahim WS, Tomoum MO. Role of adenoid biofilm in chronic otitis media with effusion in children. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2013;270(9):2417–25.

19. Strauss T, Sin S, Marcus CL, Mason TBA, McDonough JM, Allen JL, et al. Upper airway lymphoid tissue size in children with sickle cell disease. Chest [Internet]. 2012;142(1):94–100.

20. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet [Internet]. 2010;376(9757):2018–31. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61029-X

21. Salles C, Ramos RTT, Daltro C, Nascimento VM, Matos MA. Association between adenotonsillar hypertrophy, tonsillitis and painful crises in sickle cell disease. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2009;85(3):249–53.

22. Serjeant GR, Normanf W, Todd GB. The internal auditory canal and sensori-neural hearing loss in homozygous sickle cell disease. J Laryngol Otol. 1975 Apr;89(4):453–5.

23. Morgenstein KM, Manace ED. Temporal bone histopathology in sickle cell disease. Laryngoscope. 1969 Dec;79(12):2172–80.

24. Piltcher O, Cigana L, Friedriech J, Andrade F De, Ribeiro Q, Selaimen S. Sensorineural hearing loss among sickle cell disease patients from southern Brazil. Am J Otolaryngol. 2000;21(2):75–9.

25. Mgbor N, Emodi I. Sensorineural hearing loss in Nigerian children with sickle cell disease. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2004;68(11):1413–6.

26. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of Sickle Cell Anemia: A 4-Decade Observational Study of 1056 Patients. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2005;84(6):363–76.

27. Saito N, Watanabe M, Liao J, Flower EN, Nadgir RN, Steinberg MH, et al. Clinical and radiologic findings of inner ear involvement in sickle cell disease. Am J Neuroradiol. 2011;32(11):2160–4.

28. Saito N, Nadgir RN, Flower EN, Sakai O. Clinical and radiologic manifestations of sickle cell disease in the head and neck. Radiographics. 2010;30(4):1021–34.

29. MacDonald CB, Bauer PW, Cox LC, McMahon L. Otologic findings in a pediatric cohort with sickle cell disease. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999 Jan;47(1):23–8.

30. Ashfield T, Pai I, Wilson K, Britz A, Connor S, Fitzgerald-O'Connor A, et al. Cochlear implantation in children with sickle cell disease. Pediatr Int [Internet]. 2015;57(1):174–6.

31. Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2013;2013:362–9.

32. Chiodo AA, Alberti PW, Sher GD, Francombe WH, Tyler B. Desferrioxamine ototoxicity in an adult transfusion-dependent population. J Otolaryngol. 1997 Apr;26(2):116–22.

33. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. Biol Psychol. 1995;41(2):103–46.

34. Ohanian M, Rozovski U, Ravandi F, Garcia-Manero G, Jabbour E, Kantarjian HM, et al. Cognitive evoked potentials and neural networks are abnormal in children with sickle cell disease and not related to the degree of anaemia, pain and silent infarcts. Br J Haematol. 2015;169(4):595–7.

35. Silva IM de C, Magalhães IQ, Toscano RA, Gandolfi L, Pratesi R. Auditory-evoked response analysis in Brazilian patients with sickle cell disease. Int J Audiol. 2010;49(4):272–6.

RETINOPATIA FALCIFORME EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Ricardo Luz Leitão Guerra
Eduardo Ferrari Marback
Cristina Salles

Ao final deste capítulo, espera-se que o leitor seja capaz de entender como a anemia falciforme afeta o olho, reconhecer os principais sinais e sintomas relacionados à retinopatia falciforme, identificar o momento ideal para a primeira avaliação oftalmológica, bem como os métodos existentes para essa avaliação.

13.1 INTRODUÇÃO

As alterações hematológicas relacionadas à Anemia Falciforme (AF) podem acometer a microcirculação dos olhos e já encontram-se descritas na literatura desde 1937. [1] Essas alterações podem ocorrer em estruturas do segmento anterior do olho (conjuntiva, câmara anterior e íris) e do segmento posterior (retina e nervo óptico). [2]

O segmento anterior compreende as estruturas mais externas do olho; e na AF podem ocorrer alterações na conjuntiva (vasos em formato de vírgula), na íris (atrofias setoriais) e na câmara anterior (hifema) [2]. Dessas alterações, apenas o hifema, se não tratado de forma correta, apresenta ameaça à função visual do paciente [2].

Dentre as possíveis alterações do segmento posterior, a retinopatia falciforme (RF) é a principal causa de comprometimento da função visual. [2] A retina é a estrutura responsável pela fototransdução, processo de transformação do estímulo luminoso em impulso elétrico, que será posteriormente conduzido até o córtex visual, no sistema nervoso central. [3,4] Alterações estruturais da retina comprometem essa função e resultam em perda visual irreversível e proporcional à área acometida. [5]

Apesar de apresentarem menor sintomatologia clínica, indivíduos com diagnóstico de doença falciforme com genótipo SC são, por longa data, conhecidos por apresentarem achados oftalmológicos semelhantes

ou mais expressivos, quando comparados aos indivíduos com genótipo SS. [2,6] Por esse motivo, serão abordados neste capítulo os achados retinianos em ambos os genótipos.

13.2 PREVALÊNCIA

A RF pode ocorrer em indivíduos de qualquer idade, contudo a incidência e a gravidade estão diretamente relacionadaa à idade. [5,6] Outros fatores de risco também parecem estar associados, dentre esses destaca-se o genótipo SC, que está relacionado às formas mais graves da RF.

A prevalência da RF em crianças apresenta grande variação dentre os diferentes pesquisas. [6] Analisando estudos que incluíram apenas indivíduos até 18 anos de idade, foram encontrados valores de prevalência da RF que variam de 10.6% [7] a 94% [8].

Essa discrepância de resultados deve-se a diferentes fatores, como a falta de padronização na definição de retinopatia, habilidade do examinador, teste considerado para o diagnóstico e à introdução do tratamento com hidroxiureia. [9-11]

13.3 FISIOPATOLOGIA APLICADA À RETINA

A microcirculação da retina apresenta particularidades anatômicas que predispõem às alterações vaso-oclusivas da AF. [12] A rede vascular tem origem da artéria central da retina, ramifica-se nutrindo a retina interna e deixa o olho através da veia central da retina. [13] Esse sistema fechado tem três pontos considerados como circulação terminal: a extrema periferia, a rafe mediana e o plexo capilar profundo. [5,14,15]

Conforme a rede vascular se ramifica, os capilares tornam-se cada vez mais finos e, consequentemente, predispostos à oclusão. [13] Por esse motivo, as alterações vasculares da retina acometem principalmente a extrema periferia. [2]

O olho é dividido em hemisférios (superior e inferior), região conhecida como rafe horizontal. [5] Os ramos vasculares e fibras nervosos da retina respeitam essa divisão e, em situação normal, os hemisférios não se comunicam, tornando essa região uma área de circulação terminal, também propensa a oclusões, assim como ocorre na extrema periferia da retina. [5]

Por fim, a circulação intrarretiniana é subdividida em dois plexos capilares, o superficial, que é formado a partir dos vasos arteriais, e o plexo capilar profundo, que é considerado área de circulação terminal e de alto consumo de oxigênio [5]. Por esses motivos, essa é a área que apresenta maior predisposição aos eventos vaso-oclusivos. [5]

Com a vaso-oclusão e consequente isquemia da retina, mediadores pró-angiogênicos são liberados no olho. [6,16-18] O aumento da quantidade e expressão dessas moléculas leva à proliferação fibrovascular, além do plano da retina, em direção à cavidade vítrea. [16,18] O exato mecanismo e os fatores envolvidos na progressão da RF ainda não estão totalmente esclarecidos. [16,18]

13. SINAIS E SINTOMAS

A RF é assintomática e cursa com boa visão até as fases (a partir do grau 3 da classificação clínica de Goldberg) avançadas da doença. [2] Diferentes achados clínicos da periferia da retina são descritos em indivíduos com AF e seguem uma ordem cronológica de aparecimento e gravidade. [2] Por meio dessas observações, Goldberg propôs a classificação da RF, que tem sido a mais utilizada e tida como padrão-ouro até os dias atuais (Tabela 1). [2,19,20] Essa classificação estuda a parte periférica da retina, subdivide a doença em 5 graus e não inclui os achados da região da mácula (região central da retina, responsável pela visão de detalhes). [5,19]

Tabela 1 – Classificação clínica da retinopatia falciforme

Grau 1	Oclusão arterial periférica
Grau 2	Anastomose arteriovenosa periférica
Grau 3	Neovascularização periférica
Grau 4	Hemorragia vítrea
Grau 5	Descolamento de retina

Fonte: Goldberg (1971)

Com base nos achados descritos na classificação de Goldberg, a RF ainda pode ser subdividida em Proliferativa, quando há formação de neovasos (graus 3, 4 e 5), e Não Proliferativa (graus 1 e 2). Essa observação é extremamente importante e é utilizada para guiar o

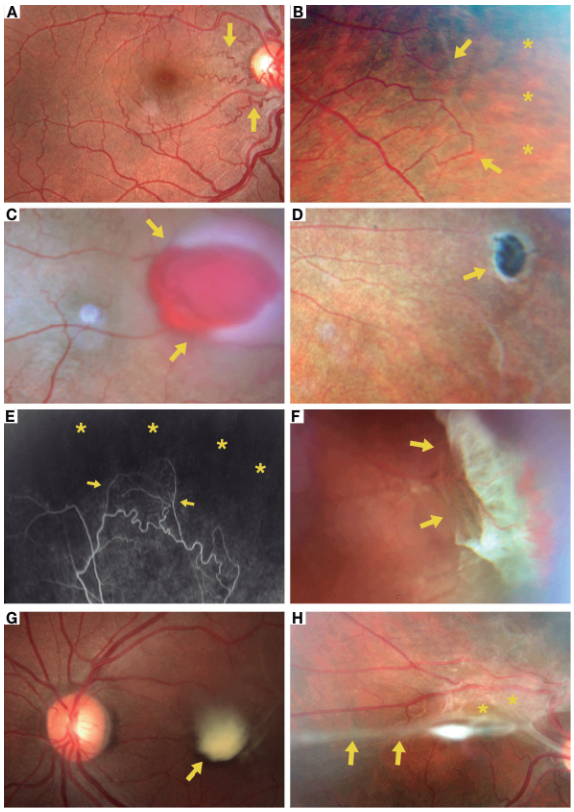
tratamento, uma vez que as complicações graves relacionadas à doença ocorrem em decorrência da forma proliferativa da RF. [6,21]

Os principais achados periféricos da RF são [2]:

1. Aumento da tortuosidade vascular: modificação no trajeto dos vasos arteriais e venoso da retina (Figura 1A);
2. Oclusões arteriais periféricas: resultado das oclusões dos capilares periféricos. São considerados o primeiro grau da classificação de Goldberg (Figura 1B);
3. Hemorragia em *salmon-patch:* hemorragia intrarretiniana bem delimitada. Ocorre como resultado do rompimento de arteríola adjacente a local de vaso-oclusão (Figura 1C);
4. Pontos iridescentes: pontos branco-amarelados em região onde apresentava hemorragia em *salmon-patch*. Representa resultado da degradação do sangue no espaço intrarretiniano;
5. *Black-sunburst*: área plana, hiperpigmentada e com formato arredondado ou estrelado. Representa área de hiperplasia focal do epitélio pigmentado da retina em resposta a ocorrência de evento isquêmico (Figura 1D);
6. Anastomoses arteriovenosas periféricas: reorganização vascular após eventos isquêmicos. Representa o grau 2 da classificação de Goldberg (Figura 1E);
7. *Sea-Fan*: proliferação fibrovascular da retina em direção à cavidade vítrea. Representa o grau 3 da classificação de Goldberg, primeiro estágio da forma proliferativa (Figura 1F);
8. Hemorragia vítrea: presença de sangue na cavidade vítrea. É uma complicação da forma proliferativa e é causada pela ruptura de um neovaso (Figura 1G);
9. Descolamento de retina: grave complicação da forma proliferativa, com potencial de levar à cegueira. Ocorre pela contração da proliferação fibrovascular tracionando ou causando rupturas na retina (Figura 1H).

Além dos achados periféricos, eventos vaso-oclusivos também podem ocorrer na região central da retina. O achado clínico nessa região é o sinal da depressão macular, definido como área de depressão oval na região macular como consequência da atrofia focal do tecido da retina. [2]

Figura 1 – Achados clínicos em pacientes com retinopatia falciforme. A) Tortuosidade vascular. B) Oclusões arteriais periféricas. Setas apontam as terminações vasculares e os asteriscos sinalizam área isquêmica. C) Hemorragia em *Salmon patch*. D) *Black-sunburst*. E) Anastomoses arteriovenosas periféricas vistas ao exame de angiofluoresceinografia. Setas apontam o local das anastomoses e asteriscos a região isquêmica. F) *Sea-fan*. G) Hemorragia vítrea com sinais de cronicidade. H) Descolamento tracional da retina na região macular. Setas apontam tração antero-posterior e asteriscos a área descolada



Fonte: acervo dos autores

13.5 EXAMES DE IMAGEM

Apesar da possibilidade de identificação dos achados clínicos com avaliação da retina mediante o mapeamento de retina, o exame padrão-ouro para estudo do arcabouço vascular da retina é a angiofluoresceinografia (AFG). [5,22] Entretanto a realização da AFG apresenta limitações, como a necessidade da injeção venosa de corante vital (fluoresceína sódica), seguida de fotografias seriadas do olho com duração de aproximadamente 10 minutos, sendo pouco aplicável em crianças. [6,9]

A angiografia fluoresceínica de campo ultra amplo, um exame novo que permite a utilização da fluoresceína sódica por via oral e captura as imagens

utilizando sistema de varredura a laser, tem se mostrado seguro e mais sensível para detectar as alterações periféricas da retina em crianças. [9]

Em relação ao exame da região central, a tomografia de coerência óptica (OCT) e a Angiotomografia da retina (OCTA) são os principais métodos de avaliação [5]. Esses exames são realizados em poucos segundos e utilizam a interferometria óptica para analisar a estrutura anatômica e microvascular da retina, de maneira não invasiva e sem contato direto com o olho. [5] Os resultados obtidos reúnem informações objetivas e reprodutíveis, que auxiliam no diagnóstico e acompanhamento da RF. [5,23]

Apesar de os estudos apresentarem resultados promissores, ainda não há consenso sobre a forma de aplicação destas novas tecnologias nos pacientes com AF.

13.6 TRATAMENTO

O tratamento da RF envolve controle clínico e, em casos selecionados, a realização de fotocoagulação a laser da área isquêmica localizada na periferia da retina. [21] O objetivo desse tratamento é impedir a progressão da doença e a subsequente ocorrência de complicações secundárias, como a hemorragia vítrea e o descolamento de retina. [21]

Essas complicações, por sua vez, necessitam de tratamento com cirurgia vítreo-retiniana e têm prognóstico reservado. Apesar de tomados os cuidados necessários durante a cirurgia (controle rigoroso da temperatura, hidratação e oxigenação periférica), o resultado funcional final é imprevisível. [24]

13.7 PREVENÇÃO E RASTREIO OFTALMOLÓGICO

Segundo recomendação da *American Academy of Pediatrics*, todas as crianças com diagnóstico de anemia falciforme devem ser submetidas a exame oftalmológico a partir dos 10 anos de idade, entretanto não há referência quanto ao intervalo de reavaliação. [25] A *American Academy of Ophthalmology* recomenda avaliação semestral para todos os indivíduos com doença falciforme. [26]

Outras recomendações incluem avaliação antes dos 10 anos no caso de achados clínicos graves (por exemplo, crises álgicas frequentes ou sequestro esplênico), ou sintomas visuais, como a redução da visão, moscas volantes e flashs. [2]

Em relação aos exames complementares da retina, a *American Academy of Ophthalmology* permite realizar a AFG na avaliação inicial do indivíduo com AF, contudo não menciona o momento, ou frequência, para realização dos novos métodos de exames complementares, como a angiografia fluoresceínica de campo ultra amplo e a tomografia de coerência óptica. [26]

13.8 PERSPECTIVAS FUTURAS

As novas tecnologias para avaliação da retina têm evoluído rápido e contribuído no entendimento sobre a RF. A maior sensibilidade desses exames para a detecção de alterações vasculares relacionadas à AF está descrita em diversos estudos recentes, publicados entre 2016 e 2019. [5,6,9,14,23,27,28]

Atualmente, os novos conhecimentos adquiridos têm levado alguns pesquisadores a questionarem o modelo de estadiamento mais utilizado (proposto por Goldberg, em 1971). [23]Acredita-se que essa classificação não engloba todas as informações necessárias para o completo entendimento da doença, uma vez que não avalia as alterações do polo posterior. [23]

Acredita-se que, em um futuro próximo, o melhor entendimento sobre a aplicação desses novos exames na RF permitirá a formulação de uma nova classificação e o diagnóstico precoce e, por consequência, reduzira os casos de comprometimento visual causado pela doença. [5]

MENSAGENS ESSENCIAIS

A retinopatia falciforme pode ocorrer em indivíduos de qualquer idade e tem o envelhecimento como fator de risco para incidência e progressão.

Toda criança com diagnóstico de anemia falciforme deve ser avaliada por um oftalmologista a partir dos 10 anos de idade, ou antes, caso apresentem sintomas.

A avaliação clínica da retina é capaz de diagnosticar a retinopatia falciforme; porém, para completo estadiamento da doença, exames de imagem podem ser necessários.

REFERÊNCIAS

1. Harden AS. Sickle cell anemia. Am J Dis Child. 1937 Nov 1;54(5):1045.

2. Scott AW, Goldberg MF, Lutty GA. Hemoglobinopathies. In: SCHACHAT AP, Sadda SR, editors. Ryan's Retina. 6th ed. Elsevier; 2018. p. 1203–18.

3. Souza G da S, Lacerda EM da CB, Silveira V de A, Araújo C dos S, Silveira LC de L. A visão através dos contrastes. Estudos Avançados 2013; 27 (77): 45-59.

4. Trost A, Bruckner D, Rivera FJ, Reitsamer HA. Pericytes in the Retina. In 2019. p. 1–26.

5. Leitão Guerra RL, Leitão Guerra CL, Bastos MG, de Oliveira AHP, Salles C. Sickle cell retinopathy: What we now understand using optical coherence tomography angiography. A systematic review. Blood Ver 2019 May;35:32-42. doi: 10.1016/j.blre.2019.03.001.

6. Pahl DA, Green NS, Bhatia M, Chen RWS. New Ways to Detect Pediatric Sickle Cell Retinopathy. J Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2017 Nov;39(8):618–25.

7. Estepp JH, Smeltzer MP, Wang WC, Hoehn ME, Hankins JS, Aygun B. Protection from sickle cell retinopathy is associated with elevated HbF levels and hydroxycarbamide use in children. Br J Haematol. 2013;161(3):402–5.

8. Condon PI, Gray R, Serjeant GR. Ocular findings in children with sickle cell haemoglobin C disease in Jamaica. Br J Ophthalmol.1974;58(7):644–9.

9. Pahl DA, Green NS, Bhatia M, Lee MT, Chang JS, Licursi M, et al. Optical Coherence Tomography Angiography and Ultra-widefield Fluorescein Angiography for Early Detection of Adolescent Sickle Retinopathy. Am J Ophthalmol [Internet]. Elsevier Inc.; 2017 Nov;183:91–8.

10. Leitão Guerra RL, Salles C. Sickle cell retinopathy diagnosis criteria and classification. J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus [Internet]. 2018; 22(5): 411. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2018.07.345.

11. Leitão Guerra RL, Bastos MA, Salles C. Terminologies regarding sickle cell retinopathy. Clin Hemorheol Microcirc [Internet]. 2018 Nov 13;1–2.

12. Leitão Guerra RL, Maia Jr. O de O, Salles C. Traction and Ischemic Sickle Cell Maculopathy – Case Report. Ophthalmol Vis Sci. 2019;2(3):285–8.

13. Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system. In 2011. p. 3–19.

14. Han IC, Linz MO, Yan T, Liu A, Zhang AY, Tian J, et al. Correlation of Ultra-Wide fi eld Fluorescein Angiography and OCT Angiography in Sickle Cell Retinopathy. Ophthalmol Retin. American Academy of Ophthalmology; 2017;1–7.

15. Stevens TS, Busse B, Lee CB, Woolf MB, Galinos SO, Goldberg MF. Sickling hemoglobinopathies; macular and perimacular vascular abnormalities. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 1974 Dec;92(6):455–63.

16. Jee K, Rodrigues M, Kashiwabuchi F, Applewhite BP, Han I, Lutty G, et al. Expression of the angiogenic mediator, angiopoietin-like 4, in the eyes of patients with proliferative sickle retinopathy. Ljubimov A V., editor. PLoS One. 2017 Aug 23;12(8):e0183320.

17. Leitão Guerra RL, Bastos MG, Salles C. Angiopoetin-like 4 in sickle cell retinopathy. Biosci Rep [Internet]. 2018 Oct 31; 38(5): BSR20181462. doi: 10.1042/BSR20181462.

18. Cao J, Mathews MK, McLeod DS, Merges C, Hjelmeland LM, Lutty GA. Angiogenic factors in human proliferative sickle cell retinopathy. Br J Ophthalmol. 1999 Jul;83(7):838–46.

19. Goldberg MF. Classification and Pathogenesis of Proliferative Sickle Retinopathy. Am J Ophthalmol. Elsevier Inc.; 1971 Mar;71(3):649–65.

20. Goldberg MF. Natural History of Untreated Proliferative Sickle Retinopathy. Arch Ophthalmol. 1971 Apr 1;85(4):428–37.

21. Myint KT, Sahoo S, Thein AW, Moe S, Ni H. Laser therapy for retinopathy in sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(10).

22. Ryan SJ. Occlusion of the macular capillaries in sickle cell hemoglobin C disease. Am J Ophthalmol. 1974 Apr;77(4):459–61.

23. Lim JI, Cao D. Analysis of Retinal Thinning Using Spectral-domain Optical Coherence Tomography Imaging of Sickle Cell Retinopathy Eyes Compared to Age- and Race-Matched Control Eyes. Am J Ophthalmol [Internet]. Elsevier Inc.; 2018 Aug;192:229–38.

24. Ho J, Grabowska A, Ugarte M, Muqit MM. A comparison of 23-gauge and 20-gauge vitrectomy for proliferative sickle cell retinopathy – clinical outcomes and surgical management. Eye [Internet]. 2018 May 22; Available from: http://www.nature.com/articles/s41433-018-0127-y

25. Village EG. Section on Hematology/Oncology and Committee on Genetics Health Supervision for Children with Sickle Cell Disease. Pediatrics. 2002;109:526–535.

26. Sambhara D, Vannadil H, Bracha P, Shah VA. Sickle Cell Retinopathy [Internet]. American Academy of Ophthalmology, Eyewiki; [cited 2019 Apr 20]. Available from: http://eyewiki.aao.org/Sickle_Cell_Retinopathy.

27. Han IC, Tadarati M, Pacheco KD, Scott AW. Evaluation of Macular Vascular Abnormalities Identified by Optical Coherence Tomography Angiography in Sickle Cell Disease. Am J Ophthalmol. Elsevier Inc.; 2017 May;177:90–9.

28. Ghasemi Falavarjani K, Scott AW, Wang K, Han IC, Chen X, Klufas M, et al. Correlation of multimodal imaging in sickle cell retinopathy. Retina. 2016 Dec;36 Suppl 1:S111–7.

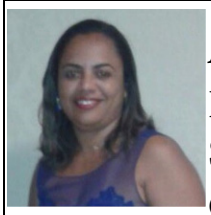
SOBRE AUTORES



Ana Marice Teixeira Ladeia

Médica cardiologista, PhD, professora adjunta e coordenadora do Programa de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Orcid: 0000-0002-2235-7401.



Andreia Batista

Enfermeira, professora auxiliar da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Orcid: 0000-0003-4882-7632.



Carla Figueiredo Brandão

PhD, professora assistente da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Orcid: 0000-0001-9104-4815.



Carolina Freire

Médica hematologista pediatra do Hospital Geral Roberto Santos, preceptora da residência de pediatria e responsável técnica da agência transfusional do Hospital Geral Roberto Santos- Salvador, Bahia.

Orcid: 0000-0001-5954-7981



Cloud Kennedy Couto de Sá

Médico, PhD, residente de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Ernesto Simões Filho. Professor titular da Faculdade de Tecnologia e Ciências.

Orcid: 0000-0002-8107-6765.

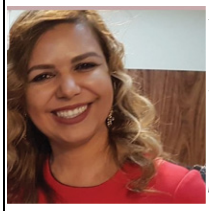
Cristiane Maria Carvalho Costa Dias



Fisioterapeuta, PhD, professora adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, docente do mestrado em Tecnologia em Saúde. Editora da Revista de Pesquisa em Fisioterapia (RPF).

Orcid: 0000-0003-1944-3154.

Cristina Salles



Médica do sono e otorrinolaringologista, mestre pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Doutora pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), Pós-Doutorado, Professora Adjunta e Docente do Programa de Pós-graduação de Tecnologias em Saúde da EBMSP. Médica do Hospital Professor Edgard Santos (UFBA).

Orcid: 0000-0001-8514-7631.



Diógenes Pires Serra Filho

Médico, residente de ortopedia e traumatologia do Hospital Ernesto Simões Filho.

Orcid: 0000-0002-8790-5720.



Eduardo Ferrari Marback

Médico oftalmologista. Professor adjunto de Oftalmologia da UFBA. Doutorado pela Unifesp.

Orcid: 0000-0003-4597-9454.

Isa Menezes Lyra



Médica hematologista e pediatra da Universidade Federal da Bahia e da Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia; PhD, professora titular da Universidade Salvador – *Laureate International Universities*, membro do Departamento de Hematologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria, Salvador, Bahia.

Orcid: 0000-0003-1795-2588.

Ivana Paula Leite



Médica hematologista pediatra do Hospital Universitário Professor Edgard Santos e do Hospital da Criança das Obras Sociais Irmã Dulce; preceptora do internato de pediatria da Universidade Salvador – *Laureate International Universities*, Salvador. Bahia.

Orcid: 0000-0002-5335-1520.



Jefferson Petto

Fisioterapeuta, PhD, professor adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador-BA; professor da Faculdade Adventista da Bahia, Cachoeira-BA.

Orcid: 0000-0002-5748-2675.



Katia Nunes Sá

Fisioterapeuta, PhD, professora adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Responsável pelo Núcleo de Comunicação Científica (NUCC) da EBMSP, Editora científica da Revista Pesquisa em Fisioterapia -EBMSP.

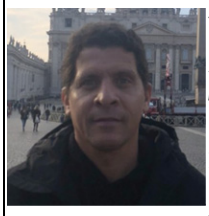
Orcid: 0000-0002-0255-4379.



Mara Renata Rissatto-Lago

Fonoaudióloga; doutora em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; professora assistente da Universidade do Estado da Bahia (Uneb).

Orcid: 0000-0001-5807-2718.



Márcio Passos Leandro

Médico ortopedista, coordenador do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Geral Ernesto Simões Filho, aluno do mestrado em Tecnologias em Saúde–Escola Bahiana de Medicina.

Orcid: 0000-0001-7352-3548.

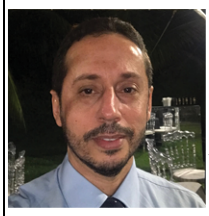
Marcos Almeida Matos



Médico ortopedista, PhD, professor adjunto e coordenador do Programa de Tecnologias em Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, professor titular de ortopedia da Universidade do Estado da Bahia.

Orcid: 0000-0002-3592-986X

Marinho Marques da Silva Neto



Médico hematologista e hemoterapeuta da Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (Hemoba). Mestre e doutor em Patologia Humana pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Pós-doutorado no Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da UFBA. Professor do Departamento de Ciências da Vida (Colegiado de Medicina) da Universidade do Estado da Bahia (Uneb) e professor titular da Universidade Salvador (Unifacs).

Orcid: 0000-0002-9728-7268.



Marvyn de Santana do Sacramento

Fisioterapeuta, especialista em Fisiologia do Exercício Aplicada a Reabilitação, fisioterapeuta da Clínica Cordis de Reabilitação Cardiovascular e Metabólica, Salvador-BA.

Orcid: 0000-0003-0851-9950.

Mateus Santana do Rosário



Médico neurologista. Mestre em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa pelo Instituto Gonçalo Moniz – Fiocruz/BA. Professor do Departamento de Ciências da Vida (Colegiado de Medicina) da Universidade do Estado da Bahia (Uneb), Salvador-Bahia.

Orcid: 0000-0001-7404-6392.

Regina Terse Ramos

Médica, PhD, professor associado do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da



Bahia.

Orcid: 0000 0003 0456 3233.



Ricardo Luz Leitão Guerra

Médico oftalmologista. Mestrando em Tecnologias em Saúde (Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública).

Orcid: 0000-0003-4597-9454.



Rosicleide Machado

Enfermeira, mestra, professora assistente da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Orcid: 0000-0002-6676-7533.

Rozana Santos Teixeira



Médica pediatra, doutora pelo Programa de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, professora assistente de pediatria da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e da Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia.

Orcid: 0000-0001-7693-3817.



Vanessa Vieira Alves

Médica especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria, Hematologista Pediatra pela Universidade Federal de São Paulo.

Orcid: 0000-0002-9382-5364.



Viviane Maia Barreto de Oliveira

PhD, professora adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia.

Orcid: 0000-0003-0806-161X.