



**Encontro Mineiro e  
Fórum Nacional de Políticas  
Integradas de Atenção  
às Pessoas com  
Doença Falciforme**

# Doença falciforme: progressos e novas opções de tratamento

Encontro Mineiro de Anemia Falciforme

7 de junho de 2007

Marcos Borato Viana

# Progressos no tratamento da doença falciforme no Brasil

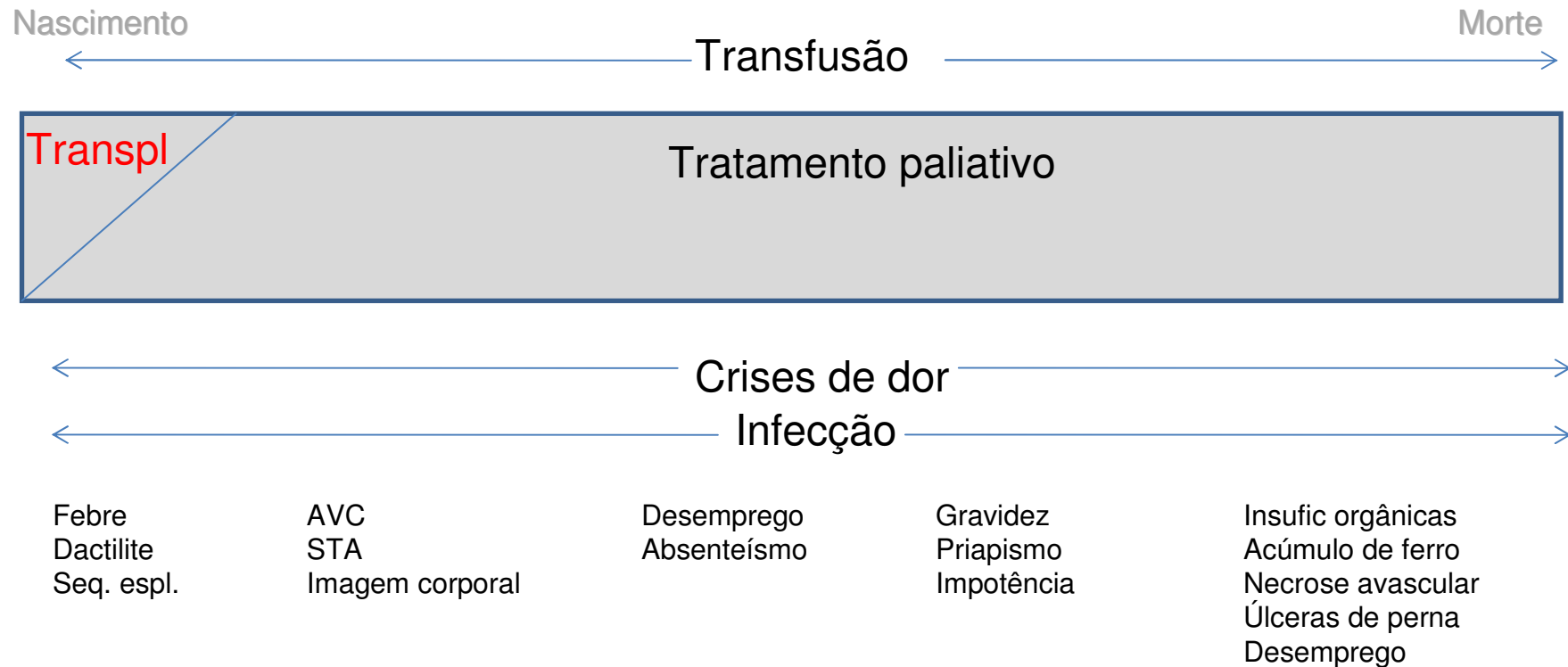
Fatores para que melhore o atendimento à criança com doença falciforme no Brasil:

1. Triagem neonatal em todos os Estados
2. Criação de centros de referência ao atendimento do paciente com doença falciforme
3. Educação continuada da equipe de saúde (em especial dos componentes do PSF), dos pacientes acometidos, dos familiares, das escolas, da comunidade
4. **Conhecimento científico dos aspectos epidemiológico-clínicos em cada estado/município** (Exemplo: Serjeant GR. Mortality from sickle cell disease in Africa. BMJ 2005; 330:432)

# O que está sendo feito em Minas?

1. Triagem neonatal de cerca de 96% dos RN
2. Acompanhamento sistemático das crianças afetadas pela interação Nupad/Hemominas
3. Criação do CEHMOB para apoiar e difundir informações sobre a doença falciforme
4. Pesquisas sobre nossa realidade epidemiológica-clínica (incidência, confiabilidade da técnica de eletroforese por focalização isoelétrica, crescimento infantil, hepatopatias na criança, aloimunização eritrocitária, adesão ao uso de penicilina, circunstâncias dos óbitos, seqüestro esplênico, hemoglobinopatias variantes, interação com a alfa-talassemia, fatores de risco para o prognóstico de doença grave, cinética do ferro em lactentes, hipertensão pulmonar)

# Modelo de tratamento da doença falciforme\*



1. Anemia e suas conseqüências
2. Infecções
3. Crise vasclusiva (especialmente DOR)
4. Insuficiências orgânicas terminais

\* Ballas SK. Semin Hematol 2001; 38:307

# Níveis de Prevenção na doença falciforme

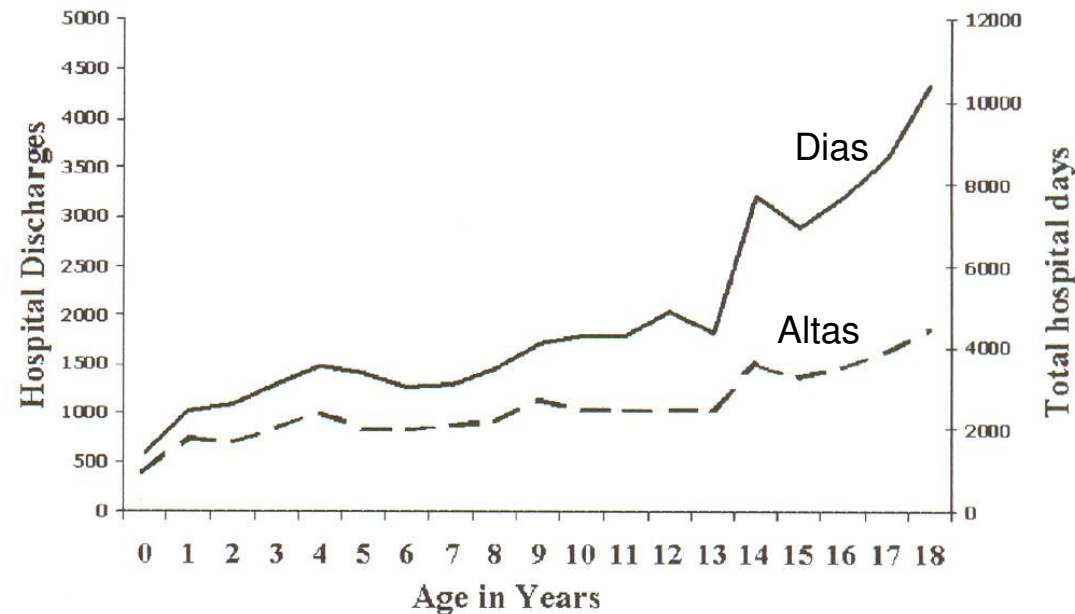
- Nível terciário (medidas para diminuir sofrimento e seqüelas): exemplo, hidroxiuréia, hemotransfusão crônica para evitar AVC
- Nível secundário (detecção precoce e intervenções pré-clínicas): triagem neonatal, penicilina profilática, educação dos pais
- Nível primário (prevenção da ocorrência): aconselhamento genético, aborto seletivo

# Prevenção secundária

- Mesmo quando o cuidado à saúde da criança com doença falciforme é bom, a não-adesão dos familiares é um problema significativo: experiência com penicilina profilática
- Experiência com visitas domiciliares (estudo do piracetam) e com contato por telefone ([experiência de Pittsburgh, Patik et al. Am J Hematol 2006;81:462](#))
  - 147/202 famílias queriam conversar; absenteísmo caiu de 19,7% para 9,9% ( $P=0,002$ ); freqüência ao Doppler aumentou de 34% para 49% ( $P=0,05$ ).
  - Experiência malograda com adesão à penicilina profilática em cerca de 25 crianças, controle habitual X “reforço” (telefonema semanal e palestras) [Berkovitch et al. Brit J Clin Pharmacol 1998;45:605](#)

# Hospitalização

- Experiência no Brasil: 9.349 pacientes (2000 a 2002) em SP, RJ e BA (Loureiro e Rozenfeld. Rev Saúde Pública 2005;39:943)
  - 1,5/100 mil BA; 6,4 no RJ e 5,3 em SP
  - Tempo médio de hospitalização (dias): 5 BA, 6 RJ e 4 SP
  - Óbitos ( $\leq 19a/\geq 20a$ ): 0,9/4,6 BA; 0,8/4,8 RJ; 0,4/2,3 SP
- Nos Estados Unidos: 20.271 altas de crianças com vasocclusão em 1997 (Panepinto et al. Pediatr Blood Cancer 2005;44:182)

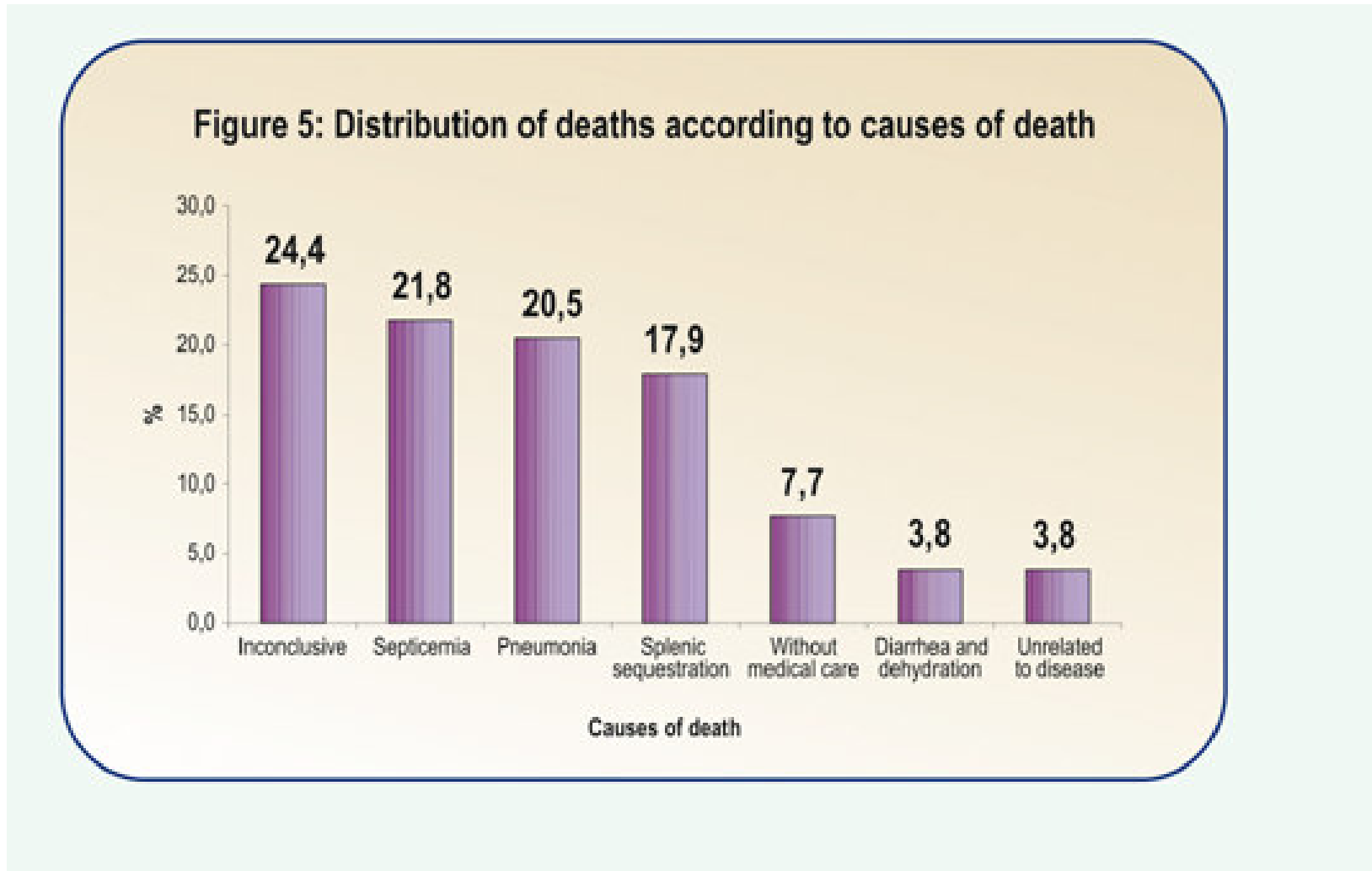


# Óbitos informados por doença falciforme\*

Estado	Pop(milhões)	Incidência	2000	2001	2002	2003	2004
BA	14	1: 650	32	29	28	29	33
RJ	15	1:1200	25	26	45	33	44
MG	19	1:1400	28	32	32	27	32
PE	5	1:1400	10	8	8	13	10
GO	6	1:1800	10	4	14	11	9
SP	40	1:4000	36	43	29	37	41

\* Fonte: CNPSH/MS e IBGE

# Causas de óbito em Minas Gerais\*



\* Fernandes APCC et al. Analysis of 78 deaths in 1,383 children with sickle cell disease diagnosed by the newborn screening program in Minas Gerais, Brazil (March 1998 to February 2005). 29th Annual Meeting of the National Sickle Cell Disease Program. Memphis, TN (USA), 2006

# Causas de óbitos (%) em 244 necrópsias de pacientes SS nos Estados Unidos\*

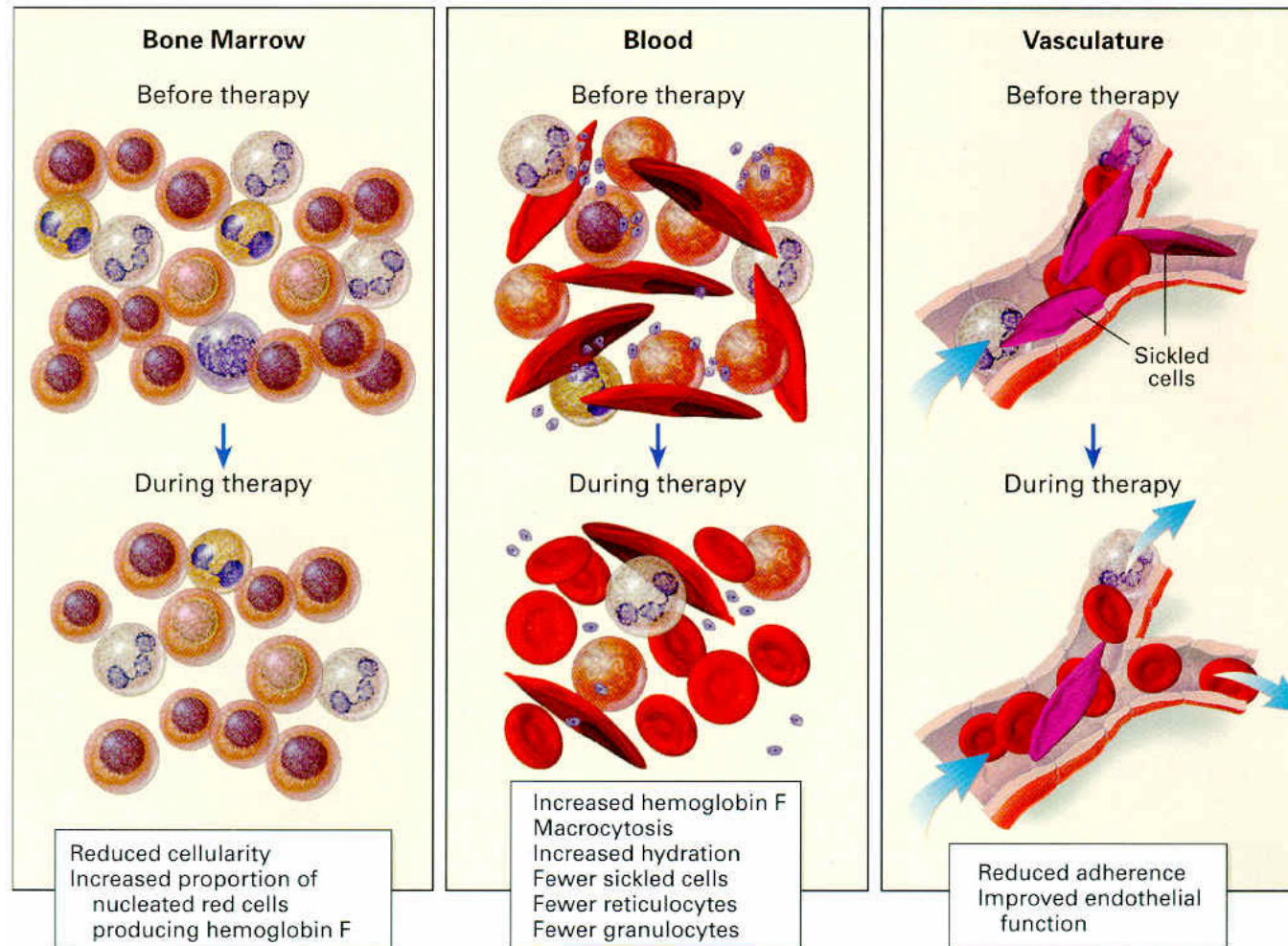
Idade (anos)	0-2	3-11	12-17	≥ 18
Infecção	80,4	60,6	62,1	35,1
AVC	6,5	9,1	10,3	8,4
Complicações do tratamento	0	0	13,8	9,9
Êmbolos pulmonares	0	0	0	9,9
Seqüestração esplênica	28,3	9,1	3,4	0,5
Insuficiência orgânica crônica	0	3	10,3	13,1

\* Fonte: Mancini EA et al. Brit J Haematol 2003;123:359

# Hidroxiuréia (HU) em adultos

- Trabalhos pioneiros em adultos demonstraram que a HU foi efetiva em melhorar parâmetros hematológicos e clínicos ([Charache S et al. NEJM 1995;332:1317](#))
- Seguimento deste trabalho original demonstrou que o uso de HU pode reduzir a mortalidade de adultos em até 40% ([Steinberg MH et al. JAMA 2003;289:1645](#))

# Mecanismos de ação da hidroxiuréia



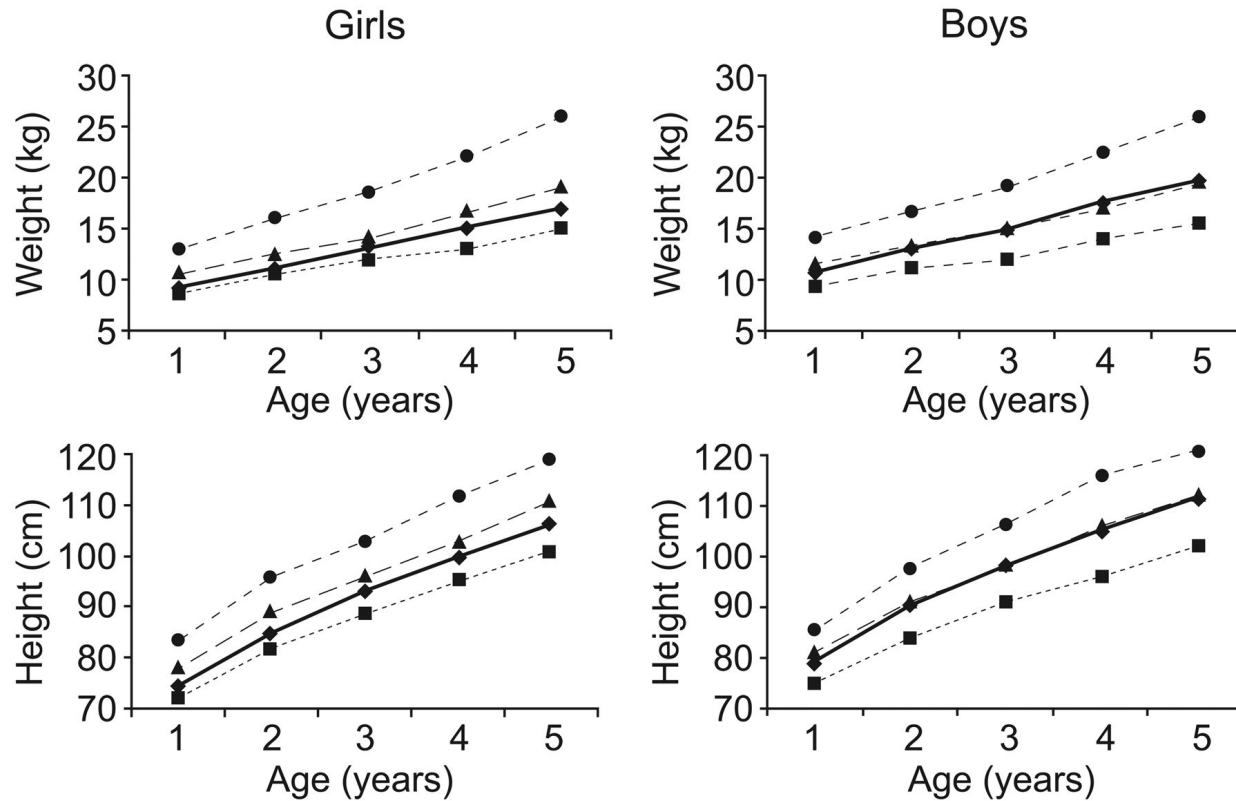
# Hidroxiuréia (HU) em crianças

- Em crianças, demonstrou-se a eficácia da HU em melhorar parâmetros laboratoriais (↑ Hb total, ↑ Hb F, ↑ VCM, ↓ leucócitos, ↓ reticulócitos, ↓ plaquetas, ↓ bilirrubina), sem efeitos adversos significativos ou aumento de mutagênese (8 anos) [Zimmerman et al Blood 2004;103:2039](#)
- Estudo observacional na Bélgica sugeriu efeito clínico benéfico em crianças e, talvez, na prevenção de AVC [Gulbis B et al. Blood 2005;105:2685](#)
- Estudo observacional na França com 225 crianças também sugere eficácia; HU foi interrompida em 20% das crianças (falha terapêutica em 13% e falta de adesão em 7%). [Montalembert M et al. Haematologica 2006; 91:125](#))
- Estudo menor, com 21 lactentes, mas bem controlado, sugere igualmente efeito benéfico. [Hankins, JS et al. Blood 2005;106:2269](#)

# Hidroxiuréia contínua em crianças a partir dos 6 meses de idade – Eventos clínicos

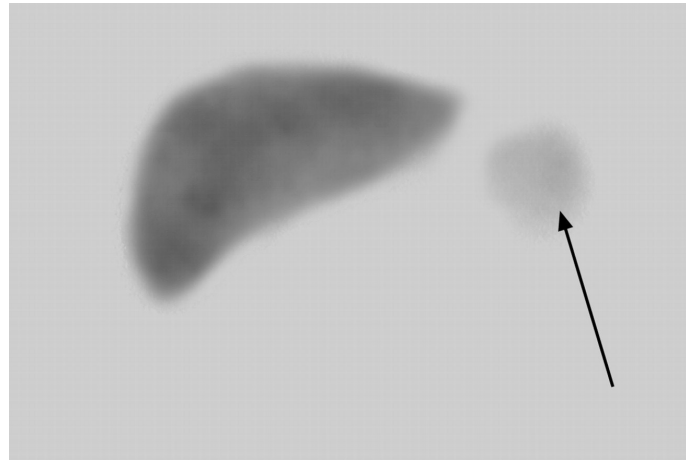
- Dose inicial de HU: 20 mg/kg/dia (6m a 2a); 25 a 30 mg/kg/dia dos 2 aos 6 anos de vida
- Crises de dor: 33,8 eventos/100 crianças-ano (na coorte do CSSCD 32,4;  $p=0.87$ ; diferenças na metodologia)
- Síndrome torácica aguda: 7,5 eventos/100 crianças-ano (CSSCD 24,5;  $p=0,001$ )
- Função esplênica: 6/14 (43%) funcionalmente asplênicos aos 4,5 anos (esperados 13/14; 94%;  $p <0,001$ )
- Infartos cerebrais silenciosos aos 4,5 anos: 3/14 (21%, semelhante a controles históricos); nenhum AVC
- Crescimento: ver gráfico
- Dados a serem checados pelo estudo fase III BABY HUG, patrocinado pelo NHLBI, USA (100 lactentes com HU e 100 com placebo), em andamento.

# Crescimento em crianças recebendo hidroxiuréia continuamente

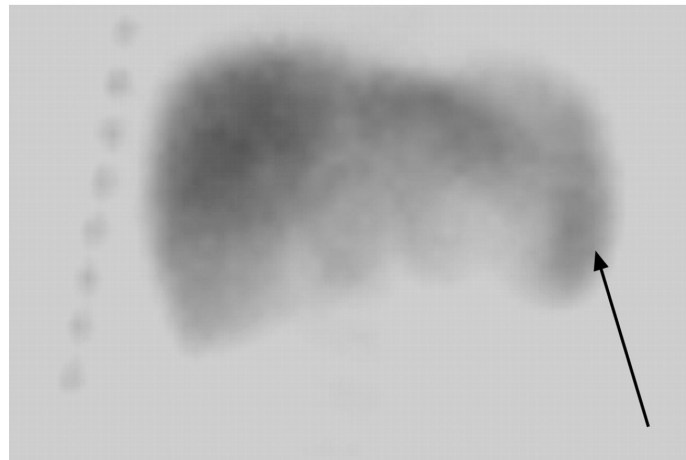


Hankins, J. S. et al. Blood 2005;106:2269-2275

# Função esplênica em lactente usando hidroxiuréia continuamente

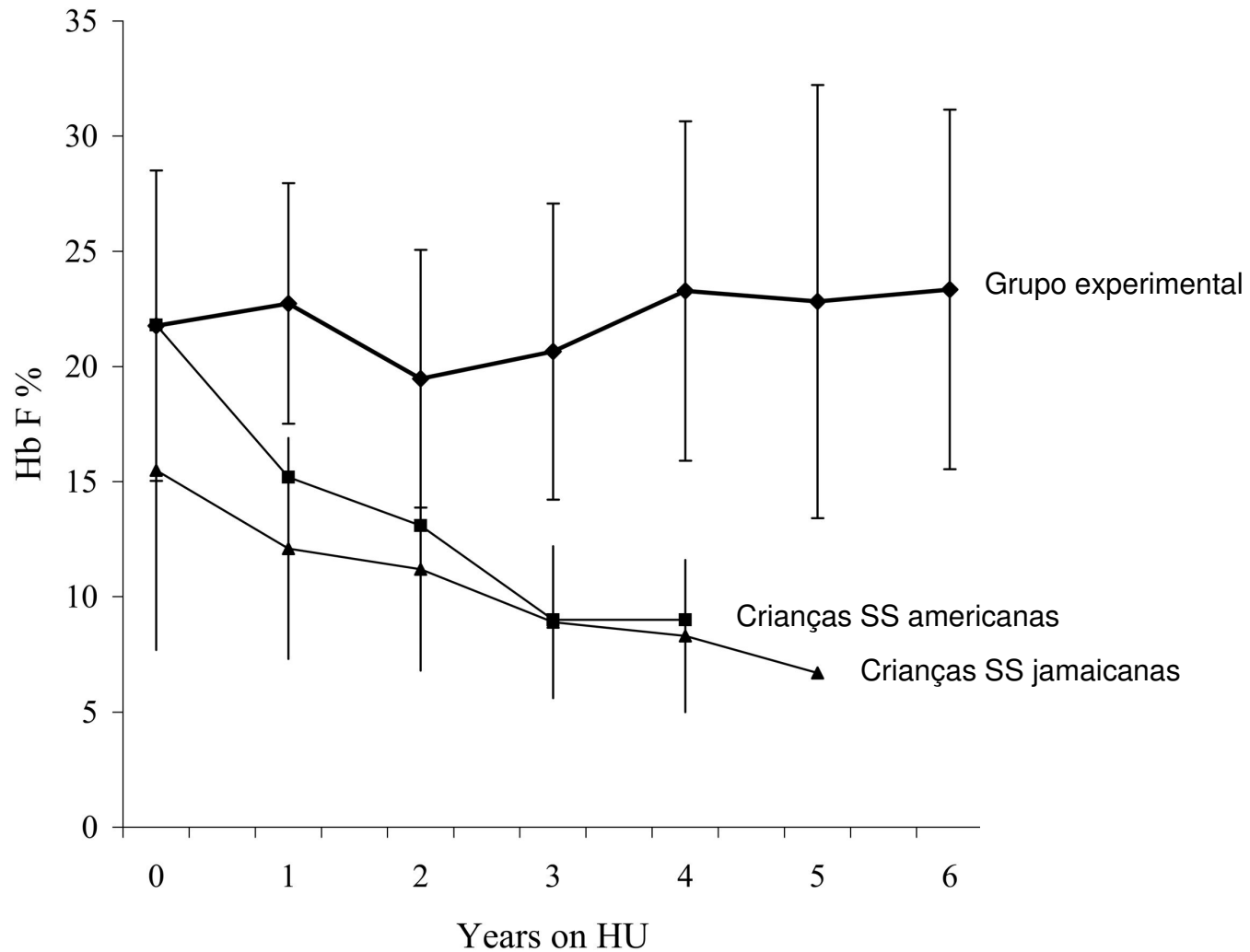


7 meses



4 anos

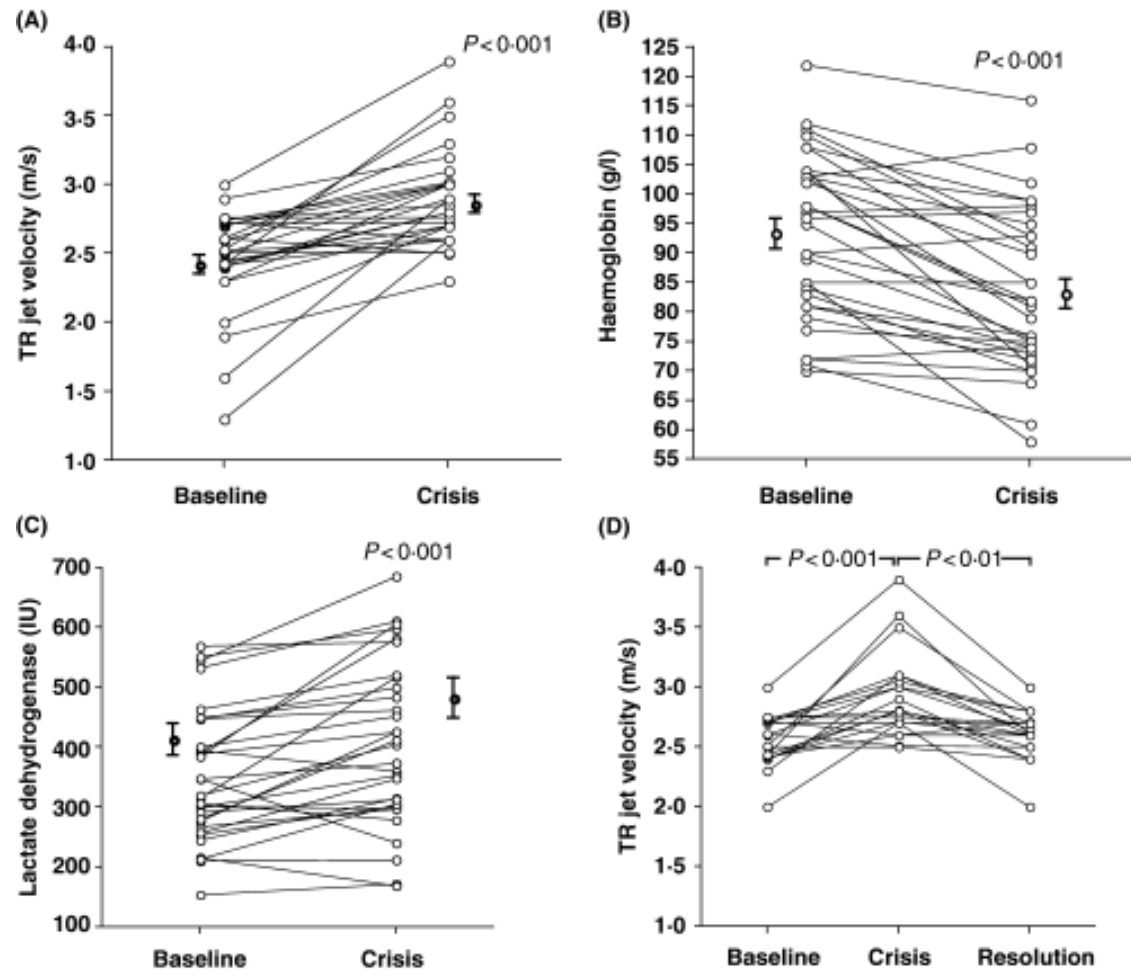
# Hemoglobina fetal (Hb F) em crianças SS recebendo hidroxiuréia continuamente desde os 6 meses de idade



# Hipertensão pulmonar: prevalência em adultos e crianças

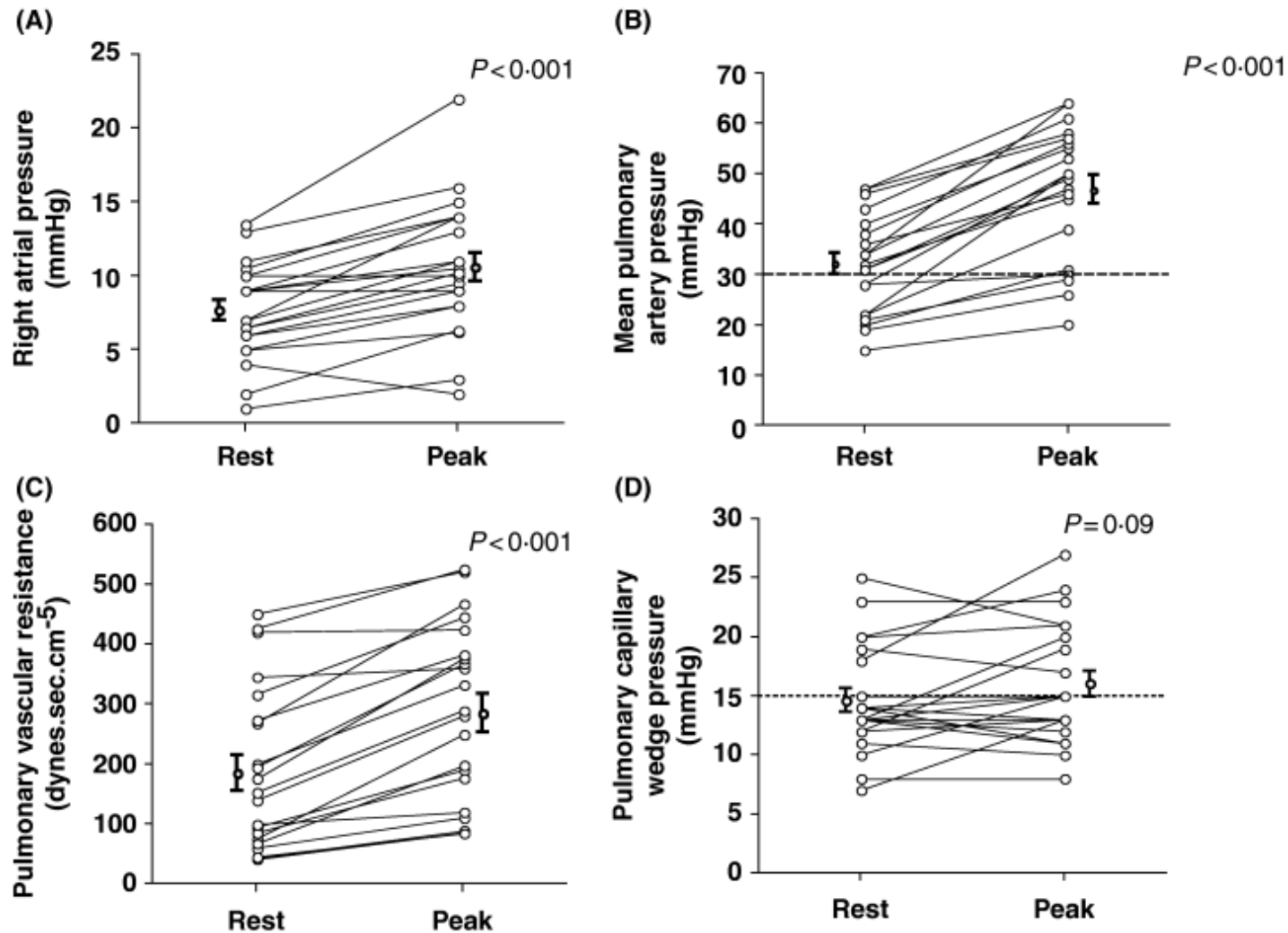
- 32% de 195 pacientes adultos com doença falciforme (132 SS, 35 SC e 23 S-beta thal); risco de morte 10 vezes maior (Gladwin MT et al. N Engl J Med 2004;350:886)
- 26% de 42 crianças (maioria SS): Ambrusko SJ et al. Pediatr Blood Cancer 2006;47:907
- 28% de 53 crianças (maioria SS): Nelson SC et al. J Pediatr Hematol Oncol 2007;29:334)
- 30% de 603 crianças e adolescentes (consolidado feito por Kato GJ et al. Pediatr Hematol Oncol 2007;24:159): 8% com velocidade de regurgitação da valva tricúspide (TRV) > 3m/s
- Relato de hipertensão pulmonar também em talassemia, esferocitose, hemoglobinúria paroxística noturna e hemoglobinopatia instável Hb-Mainz (Lode HN et al. J Pediatr Hematol Oncol 2007;29:173)

# Hipertensão Pulmonar em adultos com doença falciforme: efeito de crise vasoclusiva\*



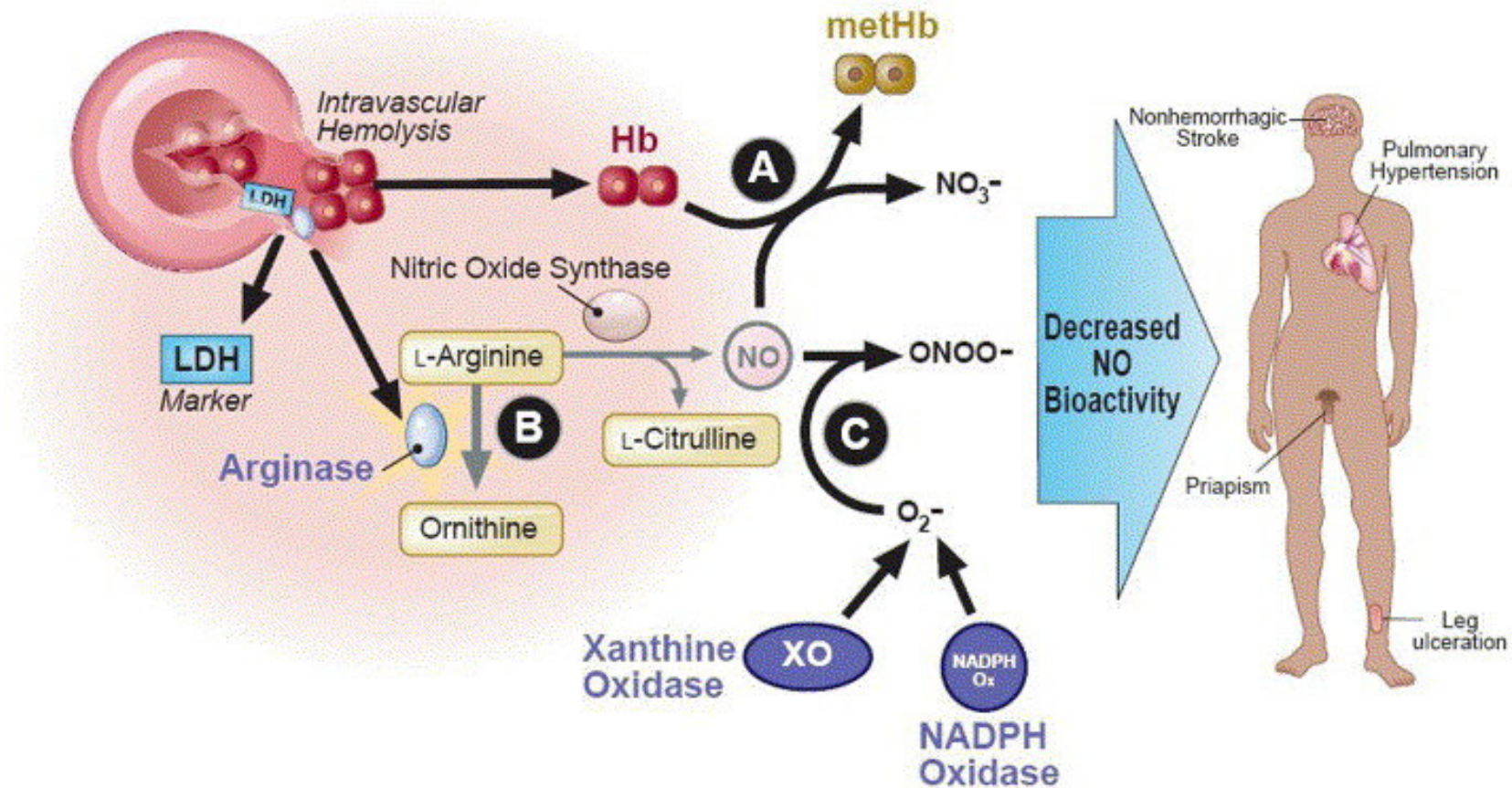
\*Machado RF et al. Brit J Haematol 2007;136:319

# Hipertensão Pulmonar em adultos com doença falciforme: efeito de exercício físico\*



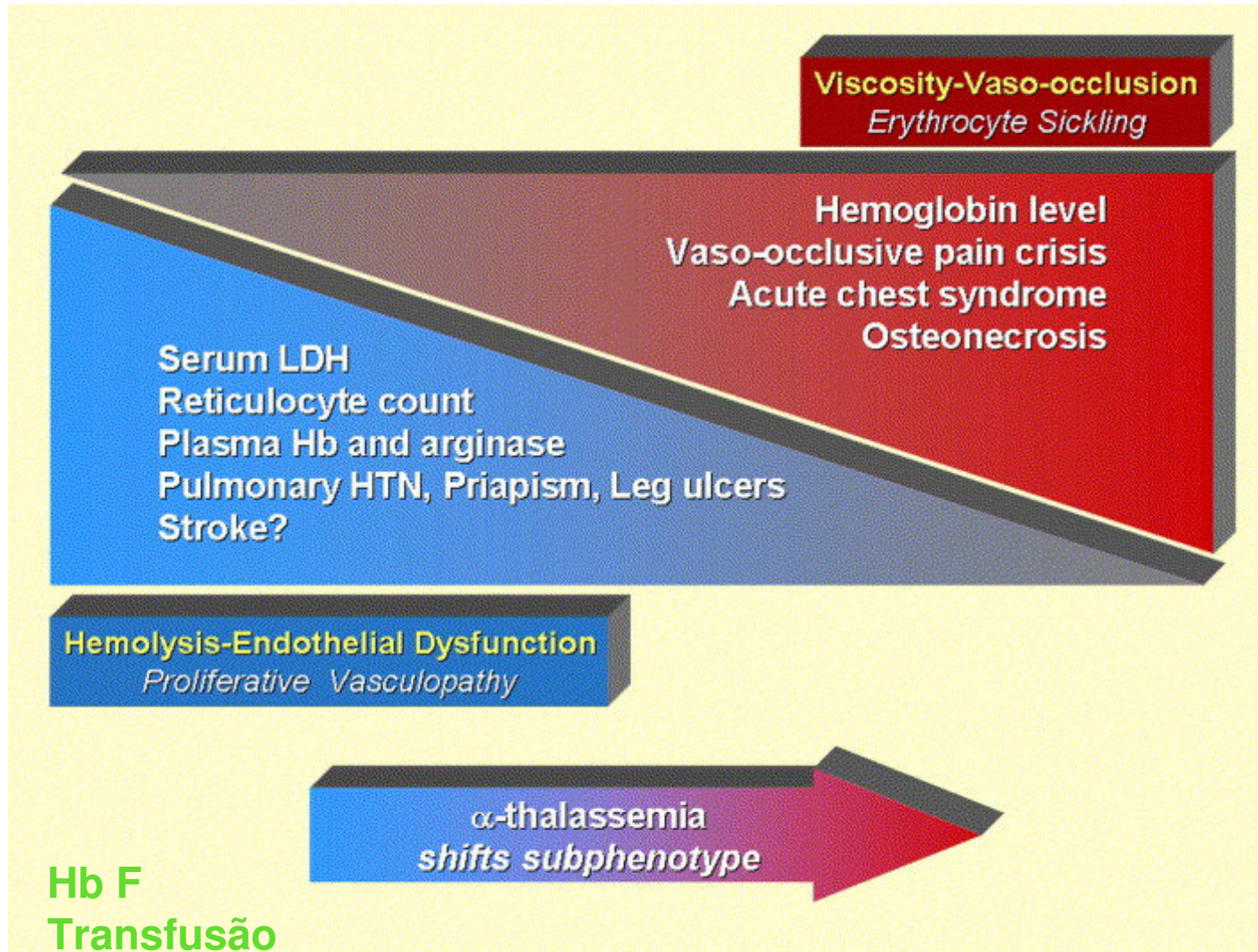
\*Machado RF et al. Brit J Haematol 2007;136:319

# Hipertensão pulmonar: ação fisiopatológica do óxido nítrico\*



\* Kato GJ et al. Blood Reviews 2007;21:37-47

# Subfenótipos na anemia falciforme\*

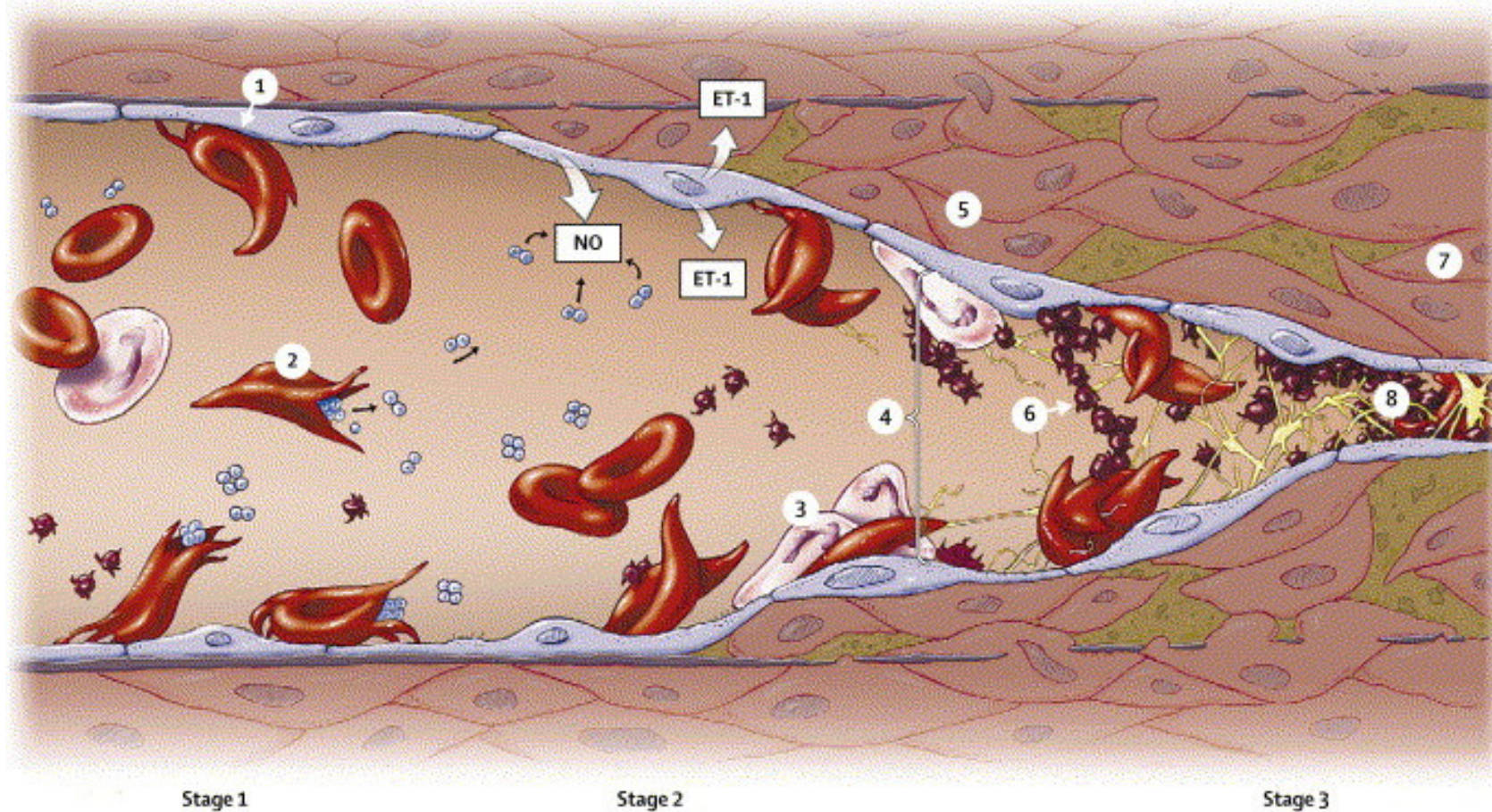


\* Kato GJ et al. Blood Reviews 2007;21:37-47

# Acidente vascular cerebral

- 11% em crianças SS até a idade de 20 anos (geralmente isquêmico); em adultos é geralmente hemorrágico
- Polígono de Willis (principalmente, carótida interna, cerebrais anterior e média): fluxo sangüíneo mais rápido (secundário à anemia, hipoxemia e oclusão progressiva)
- Excelente revisão do assunto: [Wang WC. The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. Curr Opin Hematol 2007;14:191-7](#)

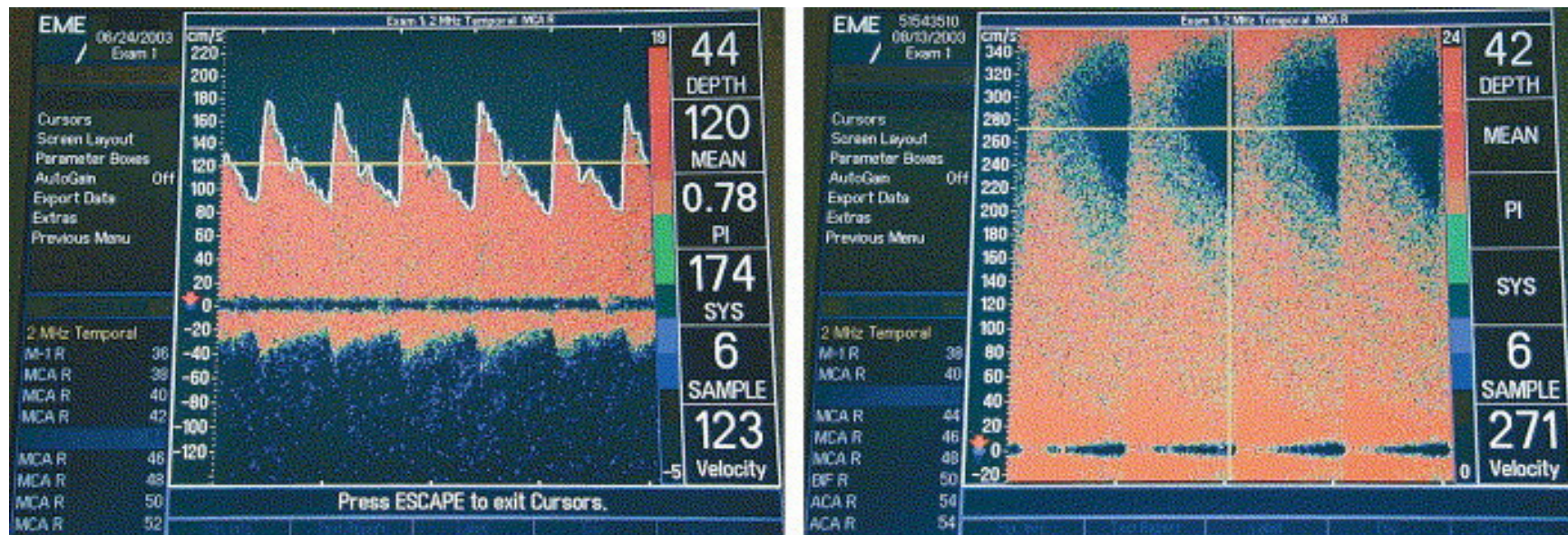
# Acidente vascular cerebral: fisiopatologia\*



- 1: Adesão ao endotélio; 2: Hemólise; 3: Adesão de leucócitos; 4: Aumento da atividade vasomotora; 5: Proliferação na camada íntima do vaso; 6: Agregação plaquetária; 7: Vasculopatia; 8: Oclusão

\* Switzer JA et al. Lancet Neurol 2006;5:501

# Doppler transcraniano em duas crianças com anemia falciforme\*



Velocidade média na artéria cerebral média

123 cm/s

271 cm/s

\* Switzer JA et al. Lancet Neurol 2006;5:501

# Prevenção primária do AVC (1)

- Doppler anormal ( $>200$  cm/s) constitui 40% do risco de AVC em pacientes SS; fatores genéticos (?)
- Estudo STOP I\*: Transfusão crônica X cuidado padrão – 1/63 e 11/67 tiveram AVC ( $P<0,001$ )
- Estudo STOP II\*\*: Parar ou não parar as transfusões após 30 meses – 14 Doppler anormais e 2 AVC no grupo que parou transfusão (41 crianças); nenhum no grupo que continuou (38 crianças)

\* Adams RJ et al. N Eng J Med 1998; 339:5

\*\* Adams RJ et al. N Eng J Med 2005;353:2769

# Prevenção primária do AVC (2)

- Problemas na prevenção primária
  - Falta de adesão ao uso do Doppler (um dos fatores: distância ao centro equipado)
  - Complicações das transfusões crônicas: até quando?
- Uso da hidroxiuréia após período de transfusão
  - Na França, 6/10 permaneceram só com HU, sem eventos, após média de 4,4 anos de seguimento\*
  - Na Bélgica, 1/34 pacientes sob risco de AVC desenvolveu convulsão (média de 2,5 anos de seguimento)\*\*
  - Nos Estados Unidos, observou-se diminuição da velocidade de fluxo no Doppler em 24 crianças com, pelo menos, 6 meses de HU, quando comparadas com 24 controles ( $P < 0,001$ )\*\*\*

\*Bernaudin F et al. *Pediatr Radiol* 2005;35:242

\*\* Gulbis B et al. *Blood* 2005;105:2685

\*\*\* Kratovil T et al. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:894

# Tratamento do AVC\*

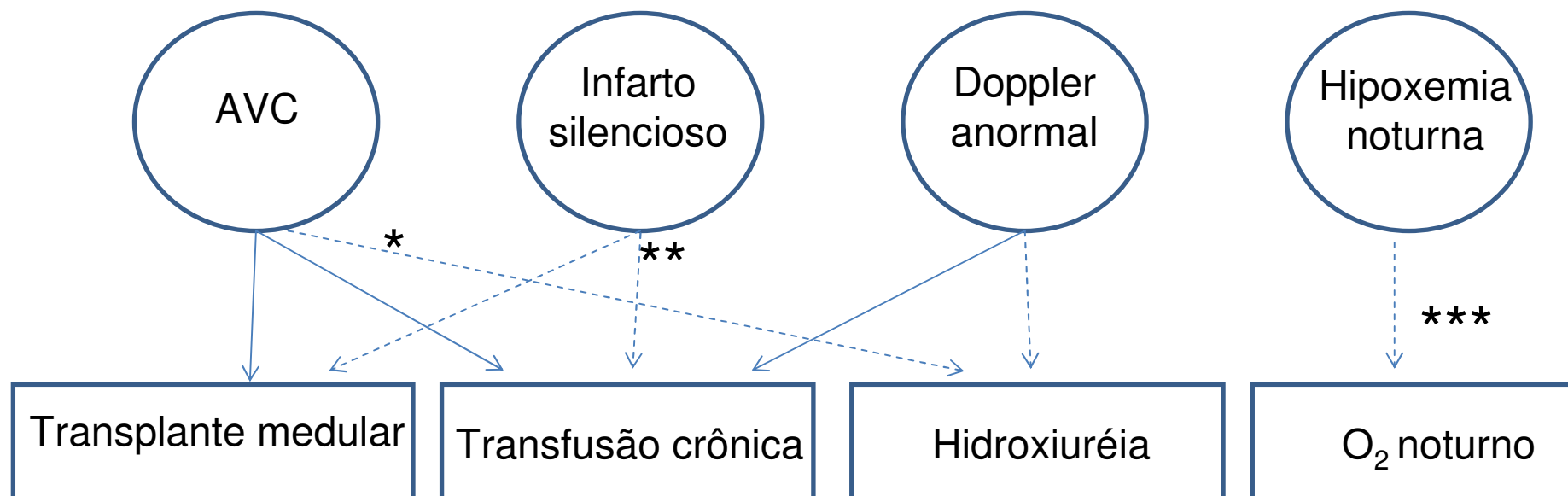
- 31/137 (23%) de crianças com mínimo de 5 anos de transfusões crônicas tiveram 2.o AVC (seguimento de 5 a 24 anos)
- 8/14 que receberam transfusão simples inicialmente tiveram 2.o AVC; 8/38 com exsangüíneotransfusão (P=0,02, Kaplan-Meier)
- Entre os 38 que receberam exsangüíneo inicialmente, 11 continuaram com exsangüíneo crônica e 18 com transfusão simples: 0/11 e 7/18 (P=0,03) tiveram 2.o AVC

\*Hulbert ML. J Pediatr 2006;149:710

# Prevenção secundária do AVC

- Transfusão crônica: 10% a 23%, mesmo com transfusão crônica, têm 2.º AVC. E, ainda, os problemas da transfusão crônica
- Hidroxiuréia: parcialmente efetiva em 20 crianças (3,6 eventos por 100 pacientes-ano); administração da HU foi inicialmente concomitante ao programa de transfusão (Ware RE et al. J Pediatr 2004;145:346)
- Transplante de medula: sucesso de 83% em mais de 200 crianças com doença grave (dados coletivos, Am Soc Hematol Education Program, 2005)

# Conduta nas complicações do SNC



————> Provado

- - - - -> Ainda sem comprovação

Ensaios clínicos em andamento

\* *SWITCH trial* (troca por HU)

\*\* *SIT trial* (transfusão para infarto silencioso)

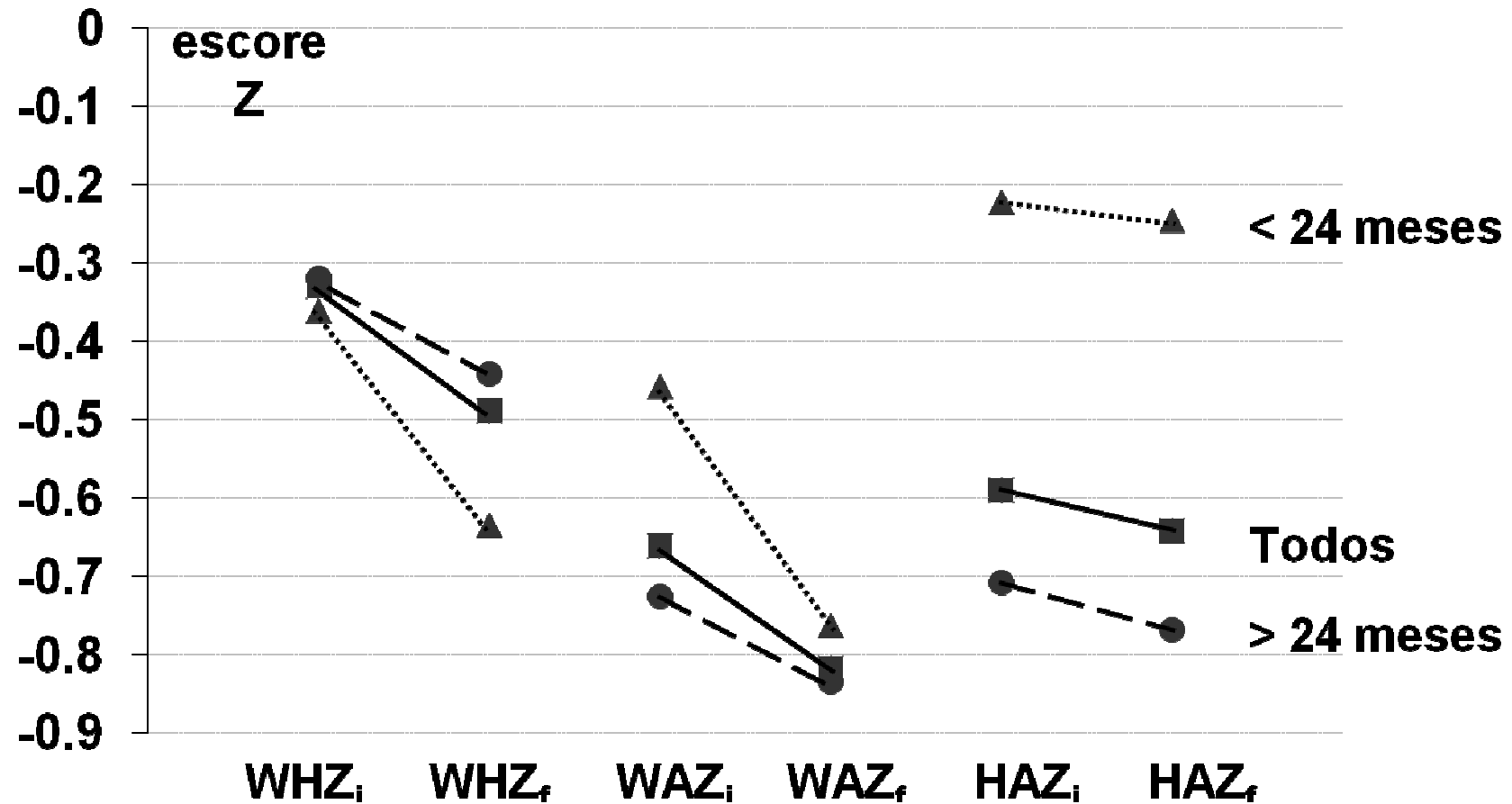
\*\*\* *POMS trial* (Prevenção de morbidade)



# Nutrição

- Estatura/idade, peso/idade e peso/estatura são todos afetados
- Mesmo com seguimento de apenas um ano nota-se clara diminuição em crianças de um a sete anos
- Patogenia: múltiplos fatores. Não houve avanços significativos no tratamento.  
Hidroxiuréia poderia ser útil?
- Adolescência é retardada, mas estatura final e atividade sexual e reprodutiva não são afetadas

# Retardo do crescimento: experiência mineira\*



\* Silva CM & Viana MB. Arch Med Res 2002;33:308