



Atualização e protocolo de atuação na Drepanocitose no Adulto

Beatriz Porteiro

Interna Formação Específica de Medicina Interna - 1º ano

Orientador de formação: Dr^a Marinela Major

Diretor serviço: Dr. João Machado

Considerações Gerais sobre Drepanocitose

Protocolo de Atuação na Drepanocitose no Adulto

Complicações agudas frequentes

Complicações crónicas frequentes

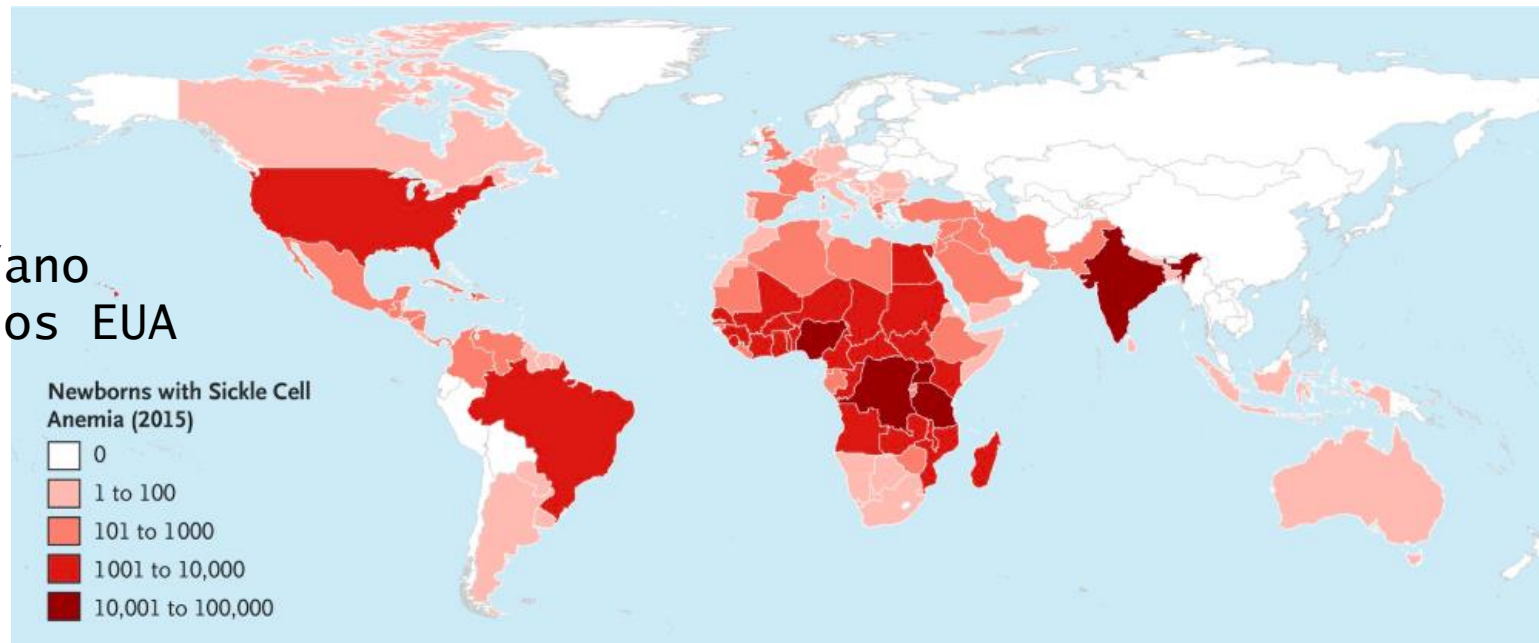
Principais recomendações

Tratamento

Introdução

Doença monogenética mais comum^[1]

300 000 crianças/ano
100 000 pessoas nos EUA



Número de recém-nascidos com drepanocitose nascidos em 2015
Sickle Cell Disease, Frédéric B. Piel, Ph.D., Martin H. Steinberg, M.D., and David C. Rees, F.R.C.P.C.H. in NEJM, Abril 2017



[6]

Contexto histórico

1910

1948

1949

1954

1957

1998

2020 em diante

James Herrick
identificação
Hemoglobina S

Identificado início de doença após
diminuição de níveis de Hemoglobina F

J.S.B Haldane doenças infecciosas como
força de seleção natural - β talassémia
confere resistência à malária

A.C. Allison traço falciforme
confere resistência à infecção
por *Plasmodium falciparum*

Descoberta da mutação associada à drepanocitose

FDA aprova utilização
de hidroxiureia

Anticorpos monoclonais
Terapêutica genética

INDIVÍDUO SAUDÁVEL

HbA	$\alpha_2\beta_2$ principal Hb do adulto
HbF	$\alpha_2\gamma_2$ predomina na > parte da gestação (feto)
HbA₂	$\alpha_2\delta_2$ no adulto , de menor importância (2^{ária})

Genes cadeia α - cromossoma 16
Genes cadeia β - cromossoma 11

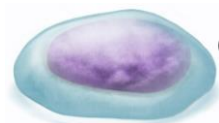


HgbF

3-9 Meses

Bc11a

HgbA



Células F
(BFU-e)

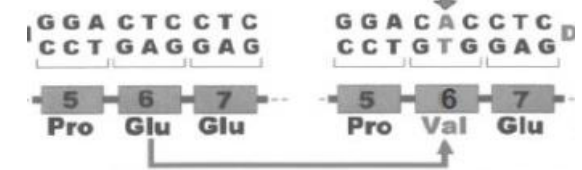
DREPANOCITOSE

Hemoglobinopatia estrutural

Autossômico codominantes

Cadeia β

HbS = $\alpha_2\beta_2$ 6 Glu \rightarrow Val



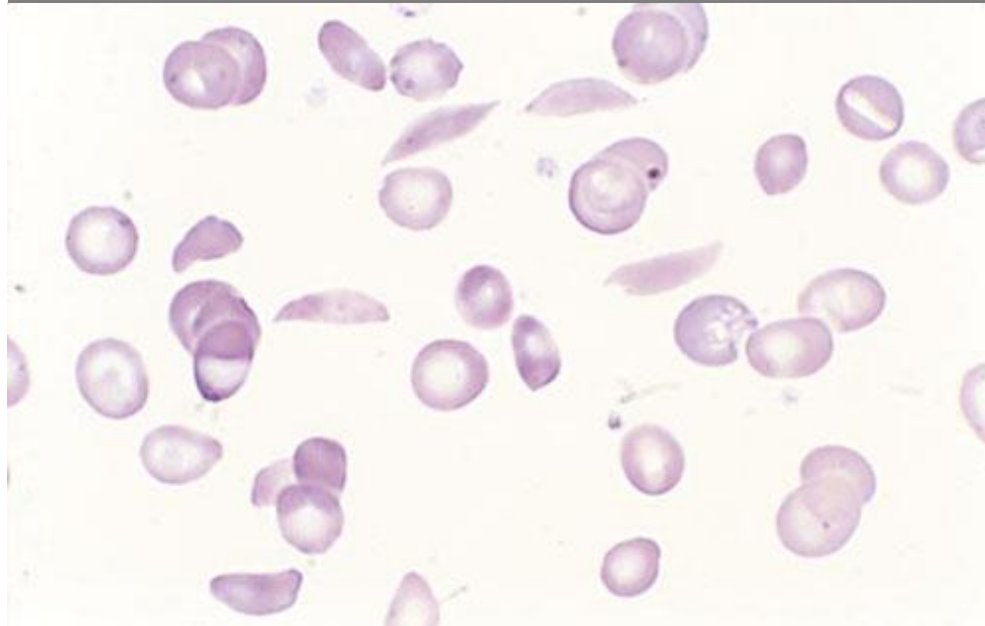
Múltiplos genótipos:

- Hb S + $\textcircled{R}6$ Glu $>$ Val [2]
- Hb C^{Harlem} + $\textcircled{R}73$ Asp $>$ Asn
- Hb S^{Ank³les} + $\textcircled{R}23$ Val $>$ ileu
- Hb C^{Ndjamena} + $\textcircled{R}37$ Try $>$ Gly
- Hb C^{Ziguinchor} + $\textcircled{R}58$ Pro $>$ Arg
- Hb Jamaica Plain + $\textcircled{R}68$ Leu $>$ Phe
- Hb S^{Providence} + $\textcircled{R}82$ Lys $>$ Asn
- Hb S^{Cameroon} + $\textcircled{R}90$ Glu $>$ Lys
- Hb S^{Oman} + $\textcircled{R}121$ Glu $>$ Lys
- Hb S^{South End} + $\textcircled{R}132$ Lys $>$ Asn
- Hb S^{Travis} + $\textcircled{R}142$ Ala $>$ Val

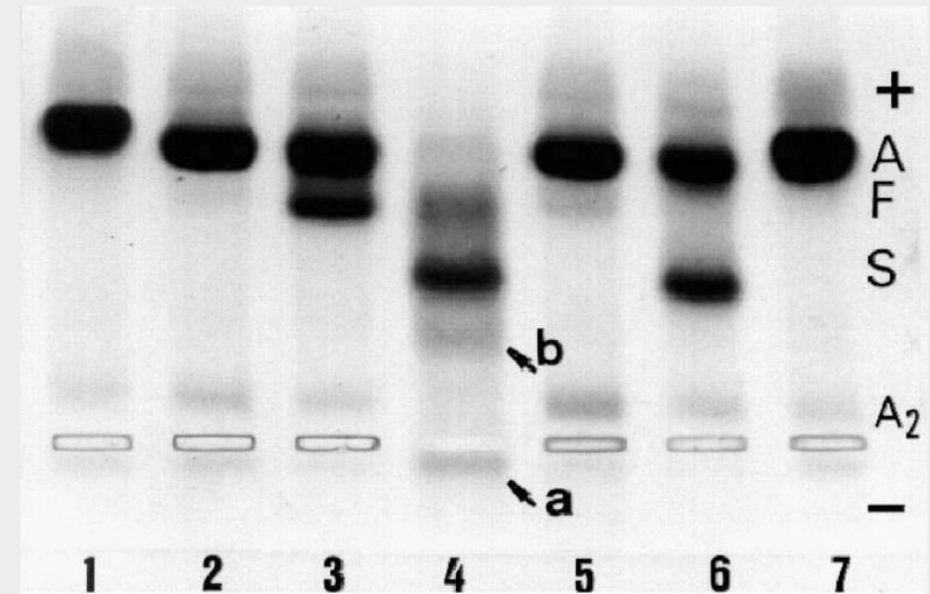
Homozigotos (SS): **65%**;
Heterozigotos (S- β talassémia): **8%**;
Hemoglobina C: **25%**

Teste rastreo neonatal

Esfregaço de Sangue Periférico



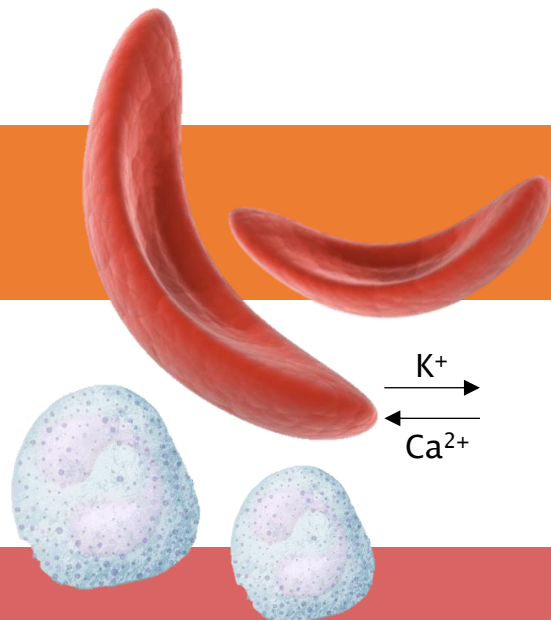
Eletroforese Hemoglobinas



Teste confirmatório

Cromatografia líquida de Alta Eficiência (HPLC)
Focalização isoelétrica da hemoglobina

Polimerização hemoglobina S



Fenómenos vaso-oclusivos

Destruição prematura dos eritrócitos → Hemólise

↓ NO

Complicações Agudas

Crises vaso-oclusivas

Síndrome Torácico Agudo

AVC

Infeções

Priapismo

Sequestro esplênico

Lesão renal aguda

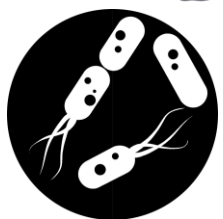
Complicações Crônicas

Vasculopatia dos grandes vasos

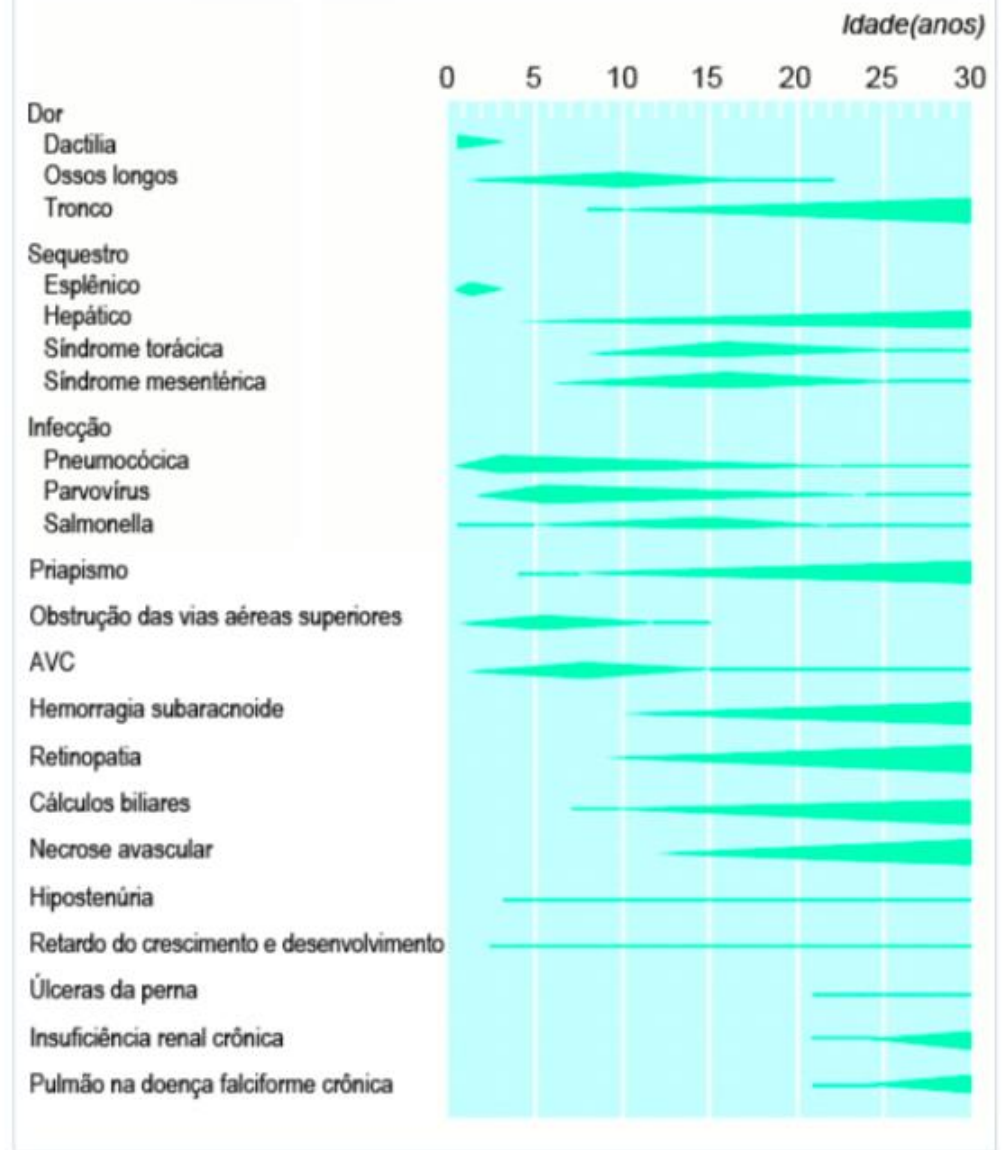
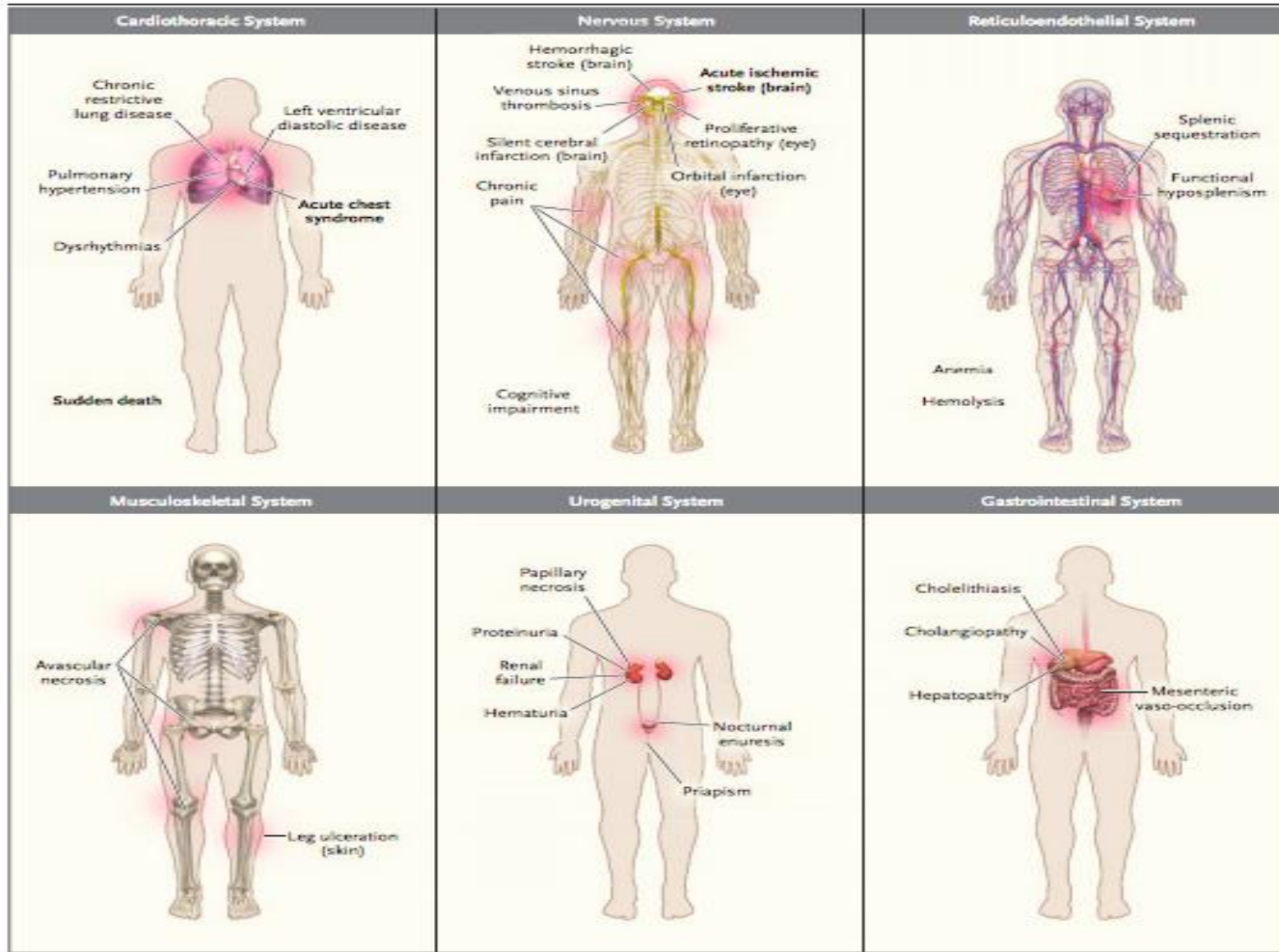
Doença cerebro-vascular; Hipertensão pulmonar; priapismo; retinopatia

Lesões isquêmicas de órgão-alvo

Asplenismo, insuficiência renal, insuficiência hepática, lesão óssea



Manifestações clínicas da drepanocitose



Sickle Cell Disease, Frédéric B. Piel, Ph.D., Martin H. Steinberg, M.D., and David C. Rees, F.R.C.P.C.H. in NEJM, Abril 2017

Distribuição etária dos problemas clínicos na doença falciforme

Extrado de: Davies SC, Ooi L. BMJ. 1997;315:656-660

Protocolo de Atuação na Drepanocitose no Adulto

Abordagem Complicações Agudas Frequentes

Crises Vaso-Oclusivas

- Complicação aguda mais frequente

Dor intensa

Membros, extremidades, lombalgia, dor abdominal



Episódio de dor
(início, duração, frequência)



- Número de episódios no último ano
- Número de vindas ao SU no último ano
- Número, duração de internamentos e medicação efetuada
- Tratamento ambulatorio

Persistente

Transitória

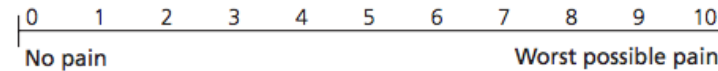
Características
Localização
Intensidade¹
Impacto qualidade vida

Sinais e Sintomas Associados:

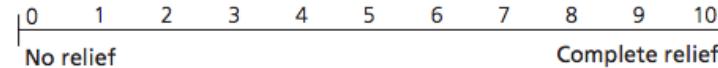
- Tensão arterial
- Frequência cardíaca
- Frequência respiratória
- Saturação Oxigênio
- Temperatura
- Revisão órgãos e sistemas
- Exame físico completo

DATE ___/___/___ TIME ___:___

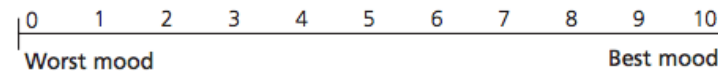
1. Circle the number that describes your pain right now.



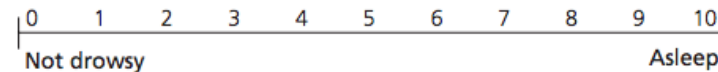
2. Circle the number that describes your pain relief.



3. Circle the number that best describes your mood.

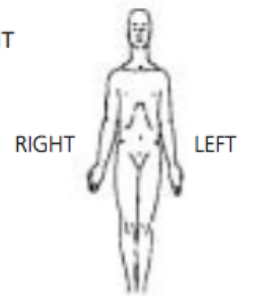


4. Circle the number that describes how drowsy you feel.

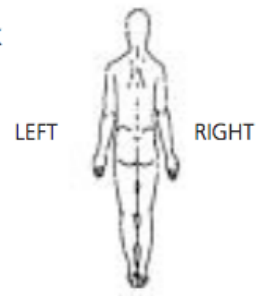


5. Shade the figure where you feel pain.
6. Mark an X where you hurt most.

FRONT



BACK



20 - 30 minutos

Escolha de tratamento de acordo com características do episódio, tratamento prévio, exame objetivo, resultado analítico

Dor moderada

Paracetamol
AINES

Dor moderada s/ resposta tto inicial
Dor intensa

Utilização crónica de opióides?

SIM

NÃO

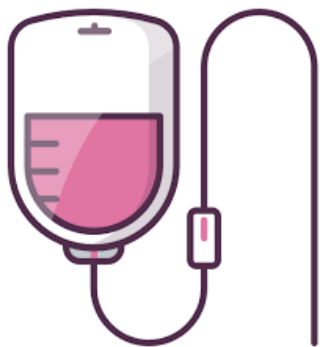
Selecionar fármaco e dose inicial de acordo com a história efetiva no passado

Opióide de curta duração IV:

- < 50Kg:
 - Morfina 0,1-0,15 mg/Kg
- > 50Kg:
 - Mofina 5-10mg

Adicionar terapêutica anti-inflamatória se indicado

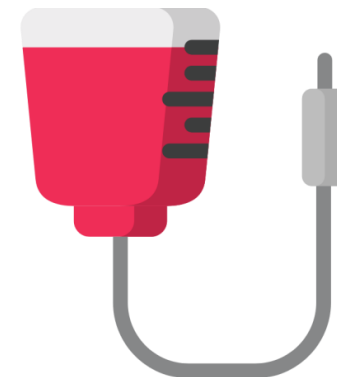
Reavaliar controlo da dor



3-5L cloreto de sódio 0,9%
ou dextrose 5%



Oxigenoterapia para $SO_2 > 95\%$



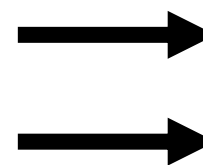
Se hemoglobina $< 2g$
ao valor basal

Não recomendado na
CVO simples



Critérios internamento (pelo menos um):

- Hipotensão arterial/má perfusão periférica
- Desidratação grave
- Febre com $T > 38^{\circ}C$
- $SO_2 < 93\%$
- Quadro infeccioso presumível
- Dor incontrolável



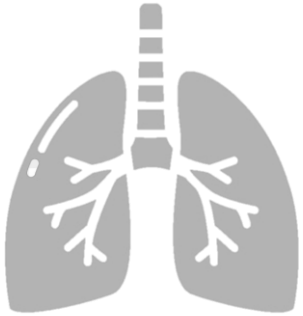
Espirometria

AB empírico EV:
- *Streptococcus pneumoniae*
- Gram negativos

Enoxaparina profilática

Síndrome Torácico Agudo

- 2ª Causa de admissão hospitalar



Tosse
Polipneia
Dor torácica
Tiragem
Broncoespasmo



Anemia



Tratamento em internamento



Cefalosporina IV
Macróido oral



S_{O2} > 95%



Se hemoglobina < 1g ao valor basal



Espirometria
Enoxaparina profilática

AVC

11% aos 20 Anos
25% aos 45 Anos

Crianças

- AVC isquêmico

Adulto

- AVC hemorrágico
- Aneurisma - HSA
- Vasculite MoyaMoya
- AngioTAC

AIT

Enfartes silenciosos

Doppler transcraniano



Transfusão permuta emergente

Transfusão permuta (Eritracitaferese)

Objetivo: ↓ HgbS < 30% e Hgb 10g/dL

V:

Volumes maiores

Não aumenta a viscosidade

Menor sobrecarga de ferro

D:

Maior frequência de aloimunização

Custos mais elevados

Sangue 10-15ml/kg + SF

Transfusão crônicas

Prevenção primária AVC

- Doentes de alto risco

Prevenção secundária AVC

- História de AVC

Outras complicações Agudas

Priapismo

- > 4 horas:
- Hidratação vigorosa
- Analgesia IV
- Urologia

Lesão Renal Aguda

- Hidratação
- Evição nefrotóxicos

Colecistite

Antibióticos
Cirurgia eletiva -
Laparoscopia

Sequestro esplênico

- Hidratação vigorosa
- Transfusão
- Esplenectomia

Anemia Aplásica

- Transfusão sanguínea
- Pesquisa Parvovírus B19

Falência Multiorgânica

- Suporte órgão

Protocolo de Atuação na Drepanocitose no Adulto

Abordagem Complicações Crônicas

Dor crónica

- Consulta Dor
- Opióides
- Qualidade vida
- Antidepressivos

Necrose Avascular

- Analgesia
- Fisioterapia
- Cirurgia

Úlceras membros inferiores

- Pensos
- Oxigenoterapia Hiperbárica

Hipertensão Pulmonar

- Depleção de NO decorrente hemólise
- Ecocardiograma 3A/3A
- Aumento mortalidade

Doença Renal Crónica

- Hipostenúria
- X Creatinina
- Microalbuminúria

Retinopatia

- Rastreio com início aos 10 anos – anual
- Fotocoagulação

Disfunção neurocognitiva

- Prevalência elevada
- Subdiagnosticado

Tromboembolismo

- Risco elevado
- X D-dímeros

SAOS

- 44% dos adultos

Asma

- crianças

Protocolo de Atuação na Drepanocitose no Adulto

Tratamento

Profilaxia antibiótica e imunizações

Justificativo

Susceptibilidade a infecções aumentada



Plano Nacional de Vacinação + PPSV23 a cada 5 anos até aos 65 anos
Influenza anualmente



Penicilina até aos 5 anos

Suplementação vitamínica

Ácido fólico

Aconselhamento Reprodutivo

Contraceptivos: Pílula progestativa ou DIU cobre
Aconselhamento pré-natal para as mulheres que desejem engravidar

Transplante *stem cells*

- Único tratamento curativo
- Sobrevida livre de evento 90%
- HLA match: irmãos
- Aplicação limitada -dadores compatíveis
- Estratégias mieloablativas - toxicidade
- Só em crianças com doença grave

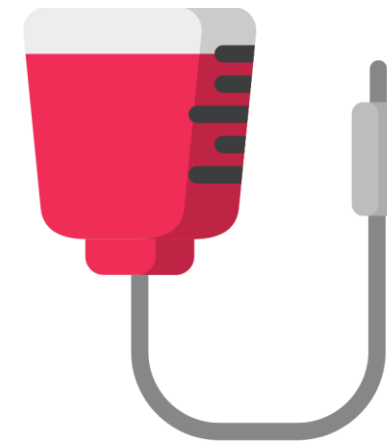
L-glutamina

- Aprovada 2017 - redução complicações agudas
- Mecanismo acção desconhecido - efeito antioxidante
- Grupo alvo: doentes sob hidroxiureia com resposta subótima ou doente que não toleram hidroxiureia

Tratamento

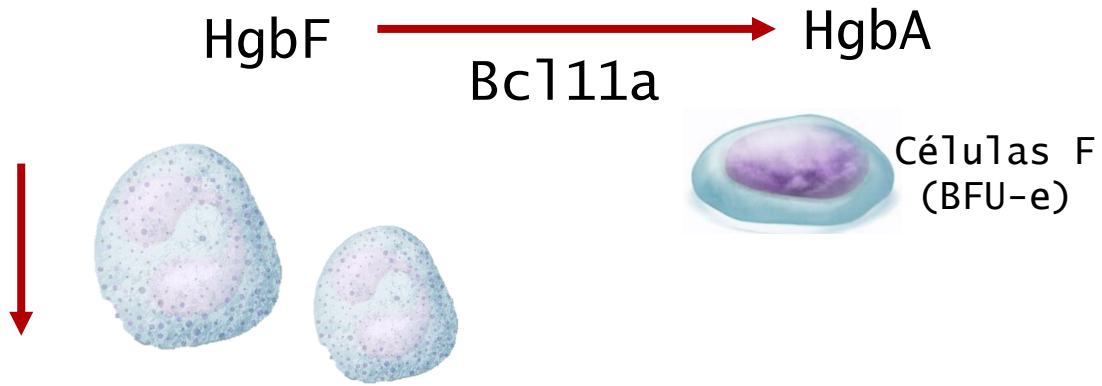


Hidroxiureia



Transfusões

Hidroxiureia



↓ Frequência Crises Vaso-oclusivas

↓ Necessidade Transfusão

↓ Risco Síndrome Torácico Agudo

Previne eventos neurológicos com risco de vida

↓ Mortalidade

Indicações:

Episódio de STA

3 ou mais crises de dor moderada a severa 1A

Anemia severa sintomática

Dor crônica com influência nas atividades da vida diária

Dose inicial: 15mg/Kg/dia (5-10mg/kg/dia se DRC)

Efeitos adversos, contra-indicações:

Neutropenia

Falta de adesão à terapêutica



Transfusões sanguíneas

Indicação para transfusão

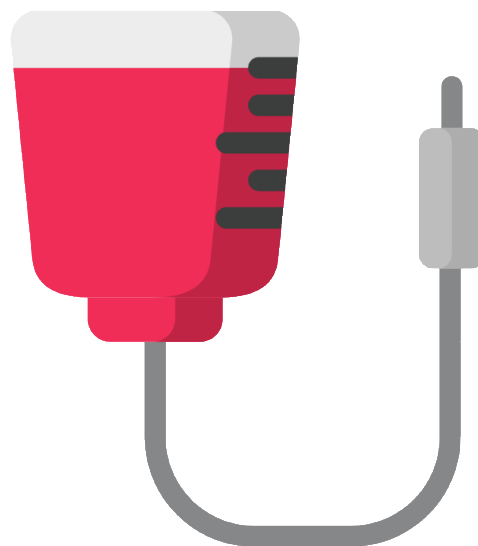
Sequestro esplênico
Crise Aplásica
Anemia Grave sintomática
Síndrome Torácico Agudo
Pré-operatório

Indicação para programas transfusionais crônicos

AVC: prevenção primária e secundária
Falência multiorgânica

NÃO TRANSFUNDIR!

Crises vaso-oclusivas não complicadas
Priapismo
Lesão Renal Aguda
Anemia assintomática
Necrose avascular



Objetivos transfusionais

Aumentar oxigenação
Prevenção fenómenos vaso-oclusivos
Redução eritropoiese

Monitorização

Hemoglobina alvo ≤ 10 g/dL
HbS alvo $\leq 30\%$
Matching antigénico
Transferrina

Complicações decorrentes de transfusão

Complicações decorrentes de transfusão

Agudas

Hiperviscosidade

Hemólise

Crônicas

Alo imunização

Nº de transfusões

Infeções

Imunização VHB
Screening anual: VHC, VHB
e HIV

Sobrecarga de Ferro

Ferritina - 3/3Meses
- > 1500ng/ml

1-2Anos



Fe hepático > 4mg ferro/g peso seco
de tecido hepático

Quelantes de Ferro oral:

- Deferasirox
- Deferiprona

Falta de adesão à
terapêutica



Terapêutica Genética

Ensaio clínico

Isolamento stem cell da medulla óssea, incubação in vitro de vírus com gene (anti-beta globulinas com drepanocitose ou expressão HgbF). Mieloablação do receptor e incorporação da *stem cell*

Fase pré-clínica

- Indução gene HbF
- Silenciar *knockdown* do BCL11A

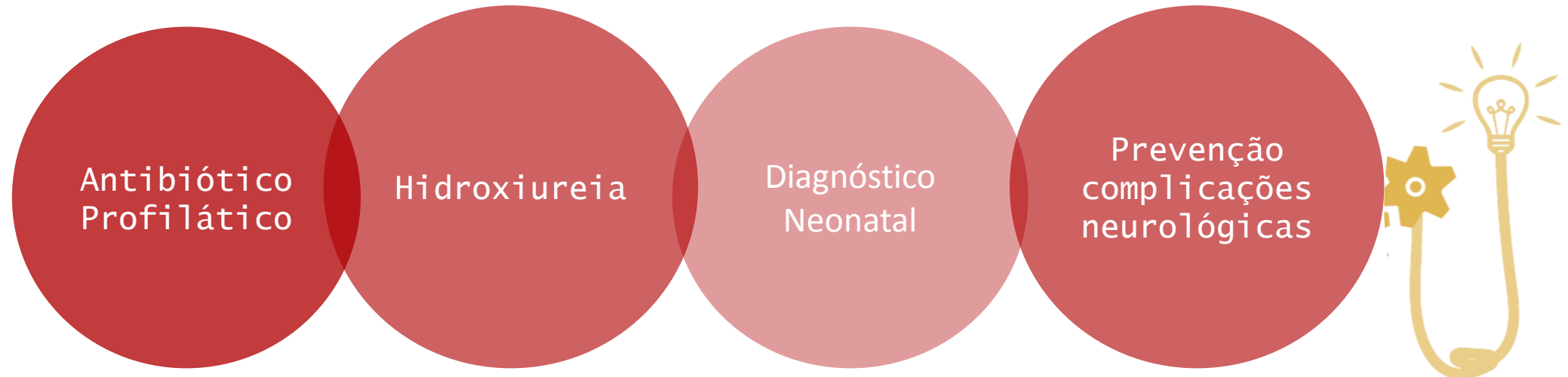
Anticorpos Monoclonais

Crizanlizumab – anti- selectina P – reduz dor

Voxelotor – inibidor da polimerização HbS – modificador de doença

Protocolo de Atuação na Drepanocitose no Adulto

Considerações finais



Esperança média de vida +- 60 anos

- [1] Sickle Cell Disease, Frédéric B. Piel, Ph.D., Martin H. Steinberg, M.D., and David C. Rees, F.R.C.P.C.H. in NEJM, Abril 2017
- [2] BMJ Best Practice Anemia Falciforme, Aug 28, 2018
- [3] Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th edition – Capítulo 104
- [4] Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, Expert Panel Report, 2014: Guide to Recommendations
- [5] Lanzkron, Sophie; Halywood Jr, Carlton, The five key things you need to know to manage adult patients with sickle cell disease, Hohns Hopkins Schools of Medicine, Baltimore, MD
- [6] Fernandes, Queenie, Therapeutic strategies in Sickle Cell Anemia: The past present and future, University of Greenwich, United Kingdom
- [7] Chou, Stella T.; Fasano, Ross M.; Management of Patients with Sickle Cell Disease with Sickle Cell Disease using transfusion therapy: Guidelines and Complications, CrossMark
- [8] Lanzkrn, Sophie; Haywood Jr. Carlton, The five key things you need to know to manage adult patients with sickle cell disease, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, American Society of Hematology 2015
- [9] Protocolo de transfusão em doentes com drepanocitose, Serviço de imunohemoterapia do Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca
- [10] The management of sickle cell disease, National Institutes of health, 2017
- [11] Davis, Bernard A.; Allard, Shubba, Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease., British Journal od Haematology, 2017
- [12] Escobar, Carlos; Moniz Marta, Transfusão Permuta Parcial no Tratamento de Complicações Agudas na Drepanocitose, Acta Pediatrica Portuguesa, 2015
- [13] Coates, Thoms D.; Wood, John C.; How we manage iron overload in sickle cell patients British journal of haematology, 2017
- [14] Ralahma, Murad; Strbian Daniel; Sickle Cell Disease and Stroke, American Heart Associaton, 2014



Casuística do Serviço de Medicina I: - Drepanocitose no Adulto

Mariana Costa

Interna Formação Específica de Medicina Interna - 5º ano

Orientador de formação: Dr^a Marinela Major

Diretor serviço: Dr. João Machado

Drepanocitose no Adulto

Serviço de Medicina I – 2011-2019

Número total de doentes seguidos no serviço	60
Número total de doentes internados no serviço	50
Transição do Serviço de Pediatria do HFF	17

Drepanocitose no Adulto

Serviço de Medicina I – 2011-2019

Principais parâmetros demográficos

Número total de doentes internados

50

♀ □

26

♂ □

24

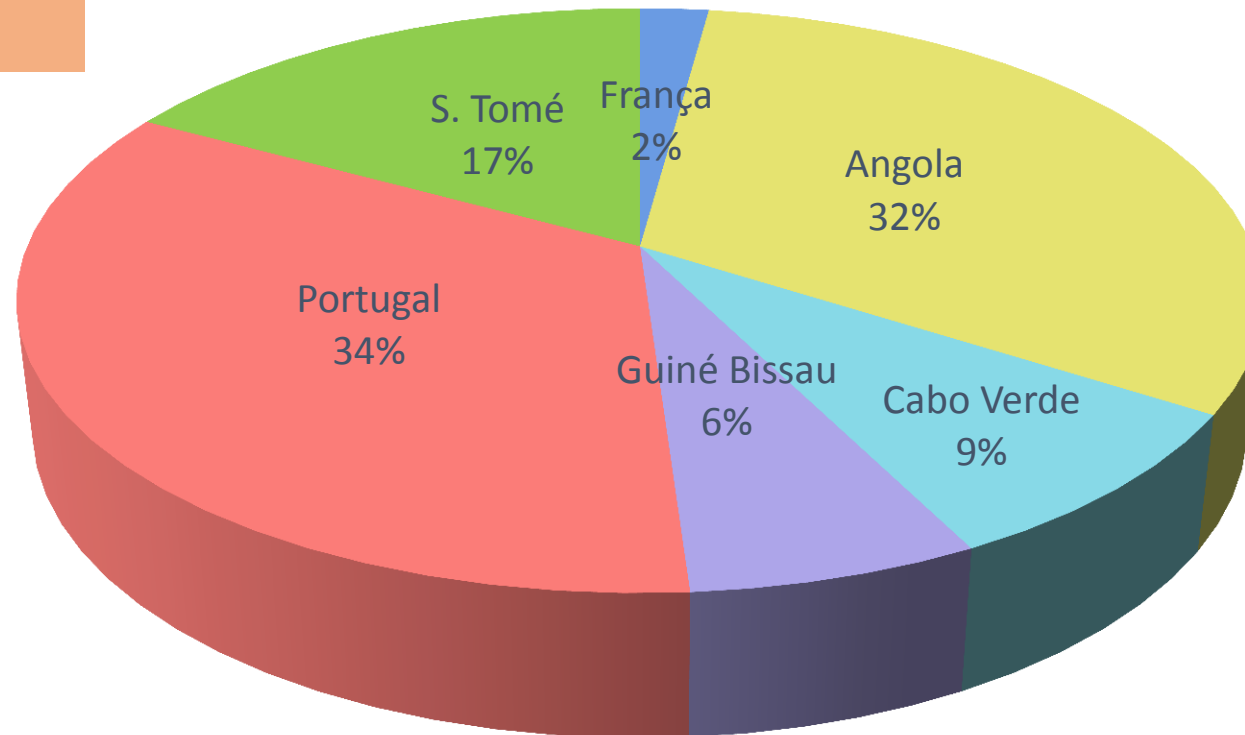
Média etária (anos)

31,1

Drepanocitose no Adulto

Serviço de Medicina I – 2011-2019

Naturalidade



Drepanocitose no Adulto

Serviço de Medicina I – 2011-2019

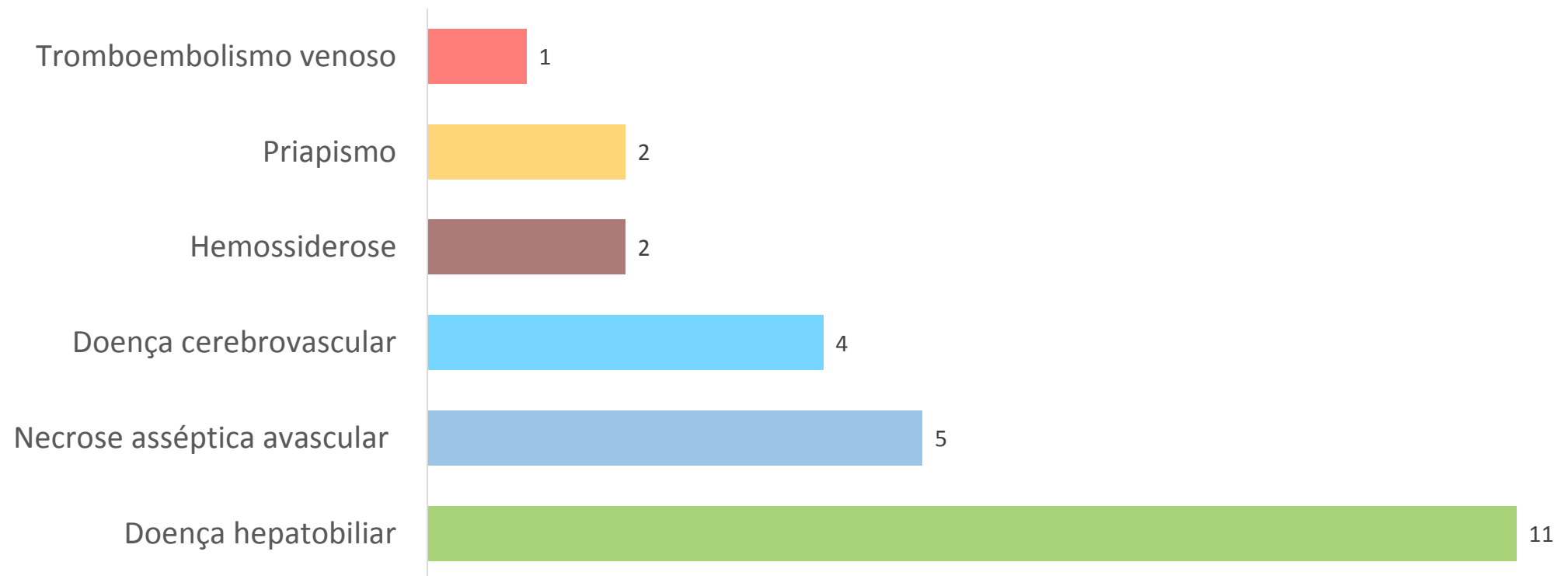
Total de doentes internados (n = 50)

Nº total de internamentos	147
Percentagem média de Hemoglobina S à entrada	73,1%
Duração média de internamento (dias)	11,3
Nº total de transfusão permuta	2
Mortalidade	2

Drepanocitose no Adulto

Serviço de Medicina I – 2011-2019

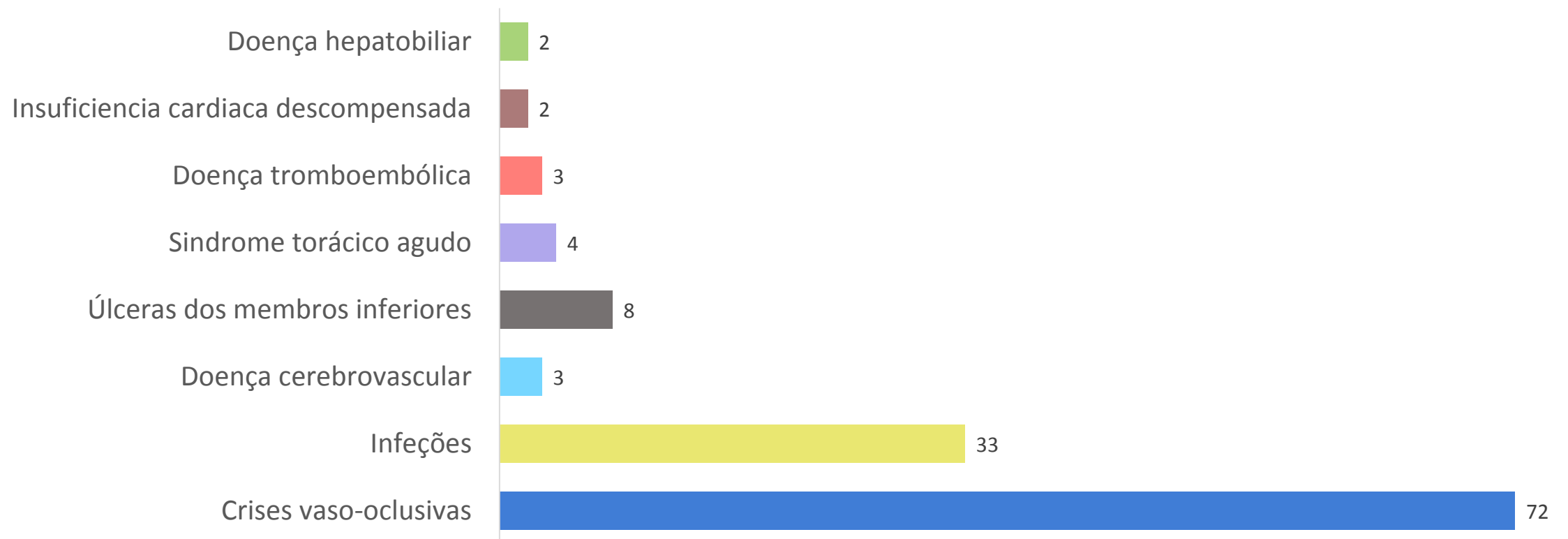
Complicações prévias à admissão no serviço



Drepanocitose no Adulto

Serviço de Medicina I – 2011-2019

Principais Causas Hospitalização





Drepanocitose no Adulto

João Machado
Diretor de Serviço Medicina I

Considerações finais

DE DOENÇA FATAL PEDIÁTRICA A DOENÇA CRÓNICA NO ADULTO CARACTERIZADA POR PROGRESSIVA FALÊNCIA MULTIORGÂNICA;

VARIABILIDADE e COMPLEXIDADE FENOTÍPICA;

AS TAXAS DE SOBREVIVÊNCIA NO DOENTE EM IDADE PEDIÁTRICA CONTINUAM A MELHORAR. NO ADULTO POUCOS PROGRESSOS;

A SOBREVIVÊNCIA NOS ADULTOS, EM GERAL É BAIXA, ACOMPANHADA DE DETERIORAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E DO AUMENTO DA MORBILIDADE;

POPULAÇÃO VULNERÁVEL. BAIXA ADESÃO. A CARGA DA DOENÇA É IMENSA

Objetivos do Serviço Medicina I

CENTRALIDADE NO DOENTE. ENVOLVIMENTO DO SERVIÇO.

OPTIMIZAR CUIDADOS MULTIDISCIPLINARES. PRIORIDADE COM IMUNOHEMOTERAPIA;

ESTRUTURAR CONSULTA EXTERNA E PROMOVER REFERENCIAÇÃO;

IDENTIFICAR E CORRIGIR FACTORES MODIFICÁVEIS;

EXPANDIR ACESSO À HIDROXIUREIA. ACESSO A NOVAS TERAPÊUTICAS;

PROMOVER O INTERNAMENTO NO SERVIÇO E NA RESPECTIVA UCint NAS COMPLICAÇÕES GRAVES E NA INDICAÇÃO PARA TRANSFUSÃO-PERMUTA (ESFORÇO CONJUNTO COM A EQUIPA DE ENFERMAGEM).