

Pedro Romerio Lima Viana



Anemia Falciforme: Um contributo à Medicina Dentária

Faculdade de ciências da saúde - Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2010



Pedro Romerio Lima Viana

Anemia Falciforme: Um contributo à Medicina Dentária

Faculdade de ciências da saúde - Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2010

Pedro Romerio Lima Viana

Anemia Falciforme: Um contributo à Medicina Dentária

Projecto de graduação apresentado à universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau do  
Mestrado Integrado em Medicina Dentária.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Pedro Romerio Lima Viana', written in a cursive style.

## **Anemia Falciforme: Um Contributo à Medicina Dentária**

Viana P.\*, Lopes Cardoso I.\*\*

\*aluno do 5º. Ano de Mestrado Integrado em Medicina Dentária, FCS, UFP

\*\*Professora Associada da Faculdade de Ciências da Saúde – UFP

### **RESUMO**

A anemia falciforme é a desordem hematológica hereditária de maior prevalência global que afecta a hemoglobina. Como resultado da constante mistura entre os povos, actualmente esta doença não se encontra restrita apenas à raça negra.

A dor recorrente e complicações provocadas pela doença podem interferir com muitos aspectos da vida do paciente, incluindo a educação, o emprego e o desenvolvimento psicossocial. Desde o primeiro ano de vida, pacientes com drepanocitose manifestam anemia hemolítica e fenómenos repetitivos de oclusão micro vascular, o que resulta em isquémia tecidular e consequentemente lesões crónicas. Deste modo, a anemia falciforme reduz progressivamente a qualidade e a expectativa de vida.

O panorama mundial exige que profissionais da saúde incluindo médico dentista tenham conhecimentos suficientes para diagnosticar e amenizar o sofrimento dos portadores desta patologia.

### **ABSTRACT**

Sickle cell disease is the hereditary haematological disorder with higher global incidence that affects haemoglobin. As a result of population mixture, nowadays this disease is not restricted to black populations.

Pain and complications inherent to this disease can interfere with several aspects of patient's life, including education, job and psicossocial development. Since first year of age, patients show haemolytic anaemia and repetitive phenomena of micro-vascular occlusion that result in tissue isquaemia and subsequent chronic lesions. This is why sickle cell disease progressively reduces life quality and expectance.

It is nowadays important that people working with health including dental physicians have enough knowledge in order to be able to diagnose and soften the pain of carriers of this disease.

## 1.OBJECTIVOS E MÉTODOS UTILIZADOS

Os fenómenos migratórios globais exigem não só o conhecimento das inúmeras doenças que afectam o homem como também o modo como actuar para o tratamento ou cura.

Os artigos científicos seleccionados foram obtidos por meio dos motores de busca das bases de dados da Scielo-br, Science Direct, BVS, Pub-Med, Lilacs, Medline, introduzindo-se a palavra chave anemia falciforme.

Estabeleceu-se limitações aos artigos publicados em inglês e português sem restringir o ano de publicação.

## 2. INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme é a anemia hemolítica mais comum no mundo, sendo uma das maiores causas de morbidade e mortalidade na infância e na gestação. A Organização Mundial de Saúde, desde 1982, alerta para a mobilização dos sectores de saúde na detecção e prevenção dos indivíduos com estas doenças hereditárias porque nos países onde elas são prevalentes são consideradas um problema de saúde pública.

A Anemia Falciforme, também chamada de drepanocitose, faz parte de um grupo de doenças genéticas hereditárias recessivas chamadas de hemoglobinopatias. As hemoglobinopatias podem consistir de variações estruturais na hemoglobina, ou de talassémias. Esta patologia foi descrita, cientificamente, no início do século XX pelo médico americano James Herrick (Herrick J, 1910), ao examinar um estudante negro que apresentava um grave quadro de anemia hemolítica. Este cientista analisou uma amostra de sangue do paciente e percebeu que o número de células vermelhas estava reduzido a metade, e que havia ainda uma grande quantidade de corpúsculos finos, alongados e em forma de foice. Somente em 1949, Pauling et al. conseguiram identificar por electroforese a hemoglobina alterada. Demonstraram que a drepanocitose se devia a uma hemoglobina anormal com mobilidade diferente da HbA (normal). A esta hemoglobina anormal deu-se o nome HbS (de sickle cell).

A origem da drepanocitose é desconhecida, mas de acordo com factos históricos, já se manifestava há milhares de anos na Ásia Menor. Como resultado das migrações, a frequência da doença é maior entre os negros, atingindo 4 em cada 1000 indivíduos (Pauling et al., 1949). Em certas regiões da África, a presença do gene pode chegar a 40% da população negra, sendo também estas regiões locais preferenciais da malária. Esta alteração genética propiciava uma forma de defesa do organismo humano contra a malária. Isto fez com que os sobreviventes de certas populações destas regiões apresentassem níveis extremamente elevados de alterações na hemoglobina, mas adaptados ao seu meio, em convívio com o protozoário parasita

do género *Plasmodium* (causador da malária). Aqueles que tinham o gene anormal e os seus descendentes que tinham hemoglobinas modificadas apresentavam a capacidade de dificultar a evolução da malária no seu corpo quando picados pelo mosquito *Anopheles* (agente transmissor) (Aidoo M et al., 2002; Nagel RL, 2001). Um indivíduo heterozigótico possuía uma boa protecção contra a forma mais letal da malária, devido à rapidez com que os eritrócitos infectados são degradados. Em regiões assoladas pela malária, um heterozigótico tem uma eficiência reprodutiva 15% superior a uma pessoa com hemoglobina normal. De facto, os lugares mais afectados pela malária são também os locais onde se encontra uma maior presença do gene anormal. Isso deve-se a selecção natural, onde o homozigótico recessivo morre e o heterozigótico, por ter uma vantagem, sobrevive, promovendo a continuidade na propagação do gene anormal (Aidoo M et al., 2002; Nagel RL, 2001).

### 3. FACTORES GENÉTICOS

A drepanocitose é uma  $\beta$ -hemoglobinopatia hereditária caracterizada pela presença de uma hemoglobina anormal (HbS). A produção de HbS tem origem monogénica, resultando de uma mutação no gene que codifica a  $\beta$ -globina. A mutação é uma transversão por substituição de uma base azotada no DNA (A→T), que leva à alteração do codão GAC por GTC, o que acarreta a troca do aminoácido codificado de ácido glutâmico (Glu) para valina (Val), no aminoácido número 6 da  $\beta$ -globina (Ingram VM, 1957). O gene que codifica  $\beta$ -globina está localizado na região cromossómica 11p15.5 (Sanders-Haigh L et al., 1980).

Como resultado desta mutação, a drepanocitose pode manifestar-se de duas maneiras: em heterozigotia (HbS/HbA), o indivíduo é portador de anemia falciforme, mas não apresenta sintomas da doença, visto que somente 1% das suas hemácias é falciforme. Estes indivíduos heterozigóticos levam uma vida normal embora as suas hemácias tenham uma semi-vida mais curta; em homozigotia (HbS/HbS) o indivíduo tem doença falciforme, em que as células falciformes chegam a atingir 50% de deformação. Isto impede que as hemácias circulem livremente pelos capilares, podendo haver interrupção de fluxo sanguíneo e morte tecidual.

No entanto, o fenótipo da doença é multigénico (Chui DH e Dover GJ, 2001). Outros genes, não relacionados com o locus do gene da  $\beta$ -globina, participam nos eventos patológicos (rápida destruição das células falciformes, formação de células densas e adesão ao endotélio), podendo levar a fenótipos mais leves ou mais graves. Entre estes genes secundários poderão estar: os haplótipos associados ao gene da HbS, os níveis de hemoglobina fetal (inversamente associados à gravidade evolutiva da doença) (Watson J, 1948) e a concomitância de  $\alpha$ -talassémia (Serjeant GR, 1995). Os haplótipos associados à drepanocitose (gene da HbS) são:

Senegal, Benin, Bantu, Camarões e Árabe-Indiano (Embury SH e Steinberg MH, 1994). Cada haplótipo apresenta uma evolução clínica característica: quando associada aos haplótipos Senegal e Árabe-Indiano, a drepanocitose apresenta evolução mais benigna do que aquela associada aos outros haplótipos, sendo que o haplótipo Bantu pode ser, provavelmente o que leva a um quadro clínico mais grave (el-Hazmi MA et al., 1999).

#### 4. MECANISMOS DE DEFORMAÇÃO E HEMÓLISE CELULAR

A substituição de aminoácidos que leva à HbS, provoca alteração da sua carga eléctrica, pois a valina é um aminoácido de carga neutra e o ácido glutâmico apresenta carga negativa. Tal facto resulta numa menor mobilidade da HbS quando comparada com a HbA normal, em electroforese de pH alcalino (Pauling et al., 1949). Esta troca de aminoácido altera a estrutura da molécula, pois se na HbA o ácido glutâmico auxilia no afastamento das moléculas de hemoglobina desoxigenadas, a entrada da valina nesta posição favorece a polimerização e a formação de tactóides sob condições de baixo teor de oxigénio ou baixo pH. Os tactóides são cristais rígidos alongados capazes de deformar o eritrócito, fazendo com que o mesmo assumira a forma de foice e conseqüente hemólise. Quando completamente oxigenada a HbS é solúvel, mas quando o oxigénio é retirado ocorre polimerização com conseqüente falcização das hemácias (hemácias em forma de foice), ocasionando endurecimento e conseqüente encurtamento da semi-vida dos glóbulos vermelhos, fenómenos de vaso-oclusão e episódios de dor e lesão dos órgãos. A falcização é um processo reversível. Com a re-oxigenação o eritrócito volta à sua forma normal, desde que a membrana da célula não esteja definitivamente alterada (Eaton WA e Hofrichter J, 1990; Ferrone F e Nagel RL, 2001).

O fenómeno de afoçamento dos eritrócitos é responsável por todo o quadro fisiopatológico apresentado pelos pacientes portadores da doença (Bunn HF, 1997). Este processo de falcização é desencadeado por diferentes tipos de crises hemolíticas.

Vários factores influenciam o grau de polimerização da desoxiHbS nas células vermelhas: o grau de desidratação celular, o tempo de trânsito dos glóbulos vermelhos na microcirculação, a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), entre outros. As hemácias deformadas e enrijecidas sobrevivem menos na circulação sanguínea (10 a 20 dias) comparativamente com o período normal de vida de uma hemácia (120 dias), e a sua destruição precoce é a principal causa de anemia (Glader BE, 1994). A desidratação celular aumenta a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), facilitando a falcização, por aumentar a possibilidade de contacto entre as moléculas de HbS (Nagel RL et al., 2003). O espaço de tempo durante o qual a HbS permanece desoxigenada é importante, pois quanto maior o tem-

po sem oxigénio maior a possibilidade de polimerização (Nagel RL et al., 2003). A acidose também diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigénio, aumentando a polimerização (Kaul DK et al., 1996).

## 5. SINAIS E SINTOMAS

As manifestações clínicas que os pacientes falcémicos apresentarão no decorrer da vida devem-se a dois fenómenos principais: o da oclusão vascular pelos glóbulos vermelhos seguida de enfarte nos diversos tecidos e órgãos, e o da hemólise crónica e seus mecanismos compensadores. Desta maneira, estes eventos associados acabam por lesar progressivamente diversos tecidos e órgãos como: pulmões, coração, ossos, rins, fígado, retina e pele. Este fenómeno de vaso-oclusão também leva à destruição progressiva do baço e conseqüentemente à autoesplenectomia, sendo responsável pela susceptibilidade aumentada a infecções graves (Leikin SL et al., 1989).

A doença falciforme é caracterizada por anemia hemolítica crónica acompanhada de icterícia. Os pacientes apresentam episódios de infecções e enfartes pulmonares, crises dolorosas (dores abdominais e dores ósteo-articulares), baixo desenvolvimento, úlceras nas pernas, acidente vascular cerebral e comprometimento crónico de múltiplos órgãos, sistemas ou aparelhos (Neville BW et al., 1998).

As infecções favorecem as crises e a destruição do baço pode levar a morte principalmente nos primeiros anos de vida, já que os pacientes se tornam mais susceptíveis a infecções bacterianas (Zago M, 2001).

As alterações bioquímicas mais frequentes na drepanocitose são: baixa hemoglobina, baixo hematócrito, aumento de reticulócitos e diminuição do tempo de vida dos eritrócitos. Outras alterações bioquímicas indicativas de hemólise aumentada também podem ocorrer, como o aumento de bilirrubina indirecta e de lactato desidrogenase e diminuição da haptoglobina. As hemácias falciformes entopem pequenos vasos sanguíneos, impedindo a circulação e provocando danos em vários órgãos.

A ocorrência de atraso no crescimento e desenvolvimento em pacientes com anemia falciforme tem sido relatada na literatura e observada na prática clínica. O atraso da maturação óssea neste grupo aumenta progressivamente com a idade. No entanto, a época em que tal atraso se inicia não está bem estabelecida (Stopler T, 2005).

No passado era normalmente uma doença fatal, onde os afectados morriam antes dos trinta anos. A morte ocorria devido a infecções, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e trombose.

As manifestações clínicas que envolvem e comprometem o aparelho locomotor, ou seja ossos, músculos e articulações, e o aparelho cardiopulmonar merecem atenção especial. O paciente sentirá dificuldade para deambular, correr, praticar desportos, enfim acções realizadas normalmente por qualquer pessoa sadia. Já o comprometimento do sistema cardiopulmonar irá influenciar a respiração, levando a dispneia, cansaço em actividades como tomar banho, subir escadas, andar, entre outras.

As manifestações osteomioarticulares mais comuns são a Dactilite ou Síndrome mão-pé que é uma patologia que aparece entre o primeiro e o quarto ano de vida e constitui o resultado de isquemia na medula das mãos e pés comprometendo falanges metacarpais e /ou metatarsais, tendo como manifestações clínicas edema das partes moles acompanhado de dor, osteomielite, geralmente causada por *Salmonella*, periostite, artralguas, enfarte ósseo, necrose avascular na cabeça do fémur, deformação nas vértebras chamada de “boca de peixe”, alterações esqueléticas e osteoporose numa idade mais avançada.

Entre as manifestações cardiocirculatórias há comprometimento cardíaco resultante de hipoxia crónica do miocárdio e trombose arteriolar coronária. O aumento do débito cardíaco e do volume minuto são frequentemente acompanhados de elevação moderada da pressão arterial sistólica e venosa. O aumento da área cardíaca também é frequente, assim como malformações vasculares congénitas e outras anormalidades cardiovasculares graves.

Sobre as manifestações pulmonares, os enfartes pulmonares múltiplos não são raros, possivelmente secundários a trombozes venosas ou embolismo, atingindo às vezes vários lobos. Constituem a base patológica da *cor pulmonale* que, eventualmente, se instala nesses pacientes. A histopatologia evidencia congestão e edema com áreas de enfisema compensatório como lesões mais frequentes, assim como hemorragias intravasculares, com a presença dos característicos eritrócitos em forma de foice. O aumento da frequência destas complicações pode ser resultado do elevado número de glóbulos vermelhos anormais e micropartículas de fosfatidilserina circulantes que se encontram aumentadas particularmente após a esplenectomia (Westerman M et al., 2008).

Ainda não é certo afirmar que o traço falciforme esteja associado com morte súbita durante o exercício. É possível que os pacientes morram devido a obstrução microvascular numa fase tardia da doença ou que anormalidades dos eritrócitos que contêm HbS não tenham nenhum papel directo.

O espectro clínico da doença pode variar muito de paciente para paciente. Os efeitos patológicos da anemia falciforme demonstrados em tecidos mineralizados e conjuntivos em várias áreas do corpo, também surgem em tecidos bucais. As descrições mais frequentemente descri-

tas na literatura, envolvendo a região oral são: palidez da mucosa, atraso na erupção dentária, grau de periodontite pouco comum, alterações das células da superfície da língua, hipomaturação e hipomineralização em esmalte e dentina, calcificações pulpares, hiper cementose e alterações ósseas, resultando em protusão maxilar e formação de um padrão trabecular grosseiro (Bishop K et al., 1995; Taylor LB et al., 1995).

A osteomielite mandibular é a mais comum das complicações da anemia falciforme, aparecendo em 79% a 100% dos casos. Esta complicação raramente se manifesta ao mesmo tempo que outras complicações, o que facilita a sua utilização no diagnóstico e tratamento (Rosa LJ e Magalhães MHCG, 2002; Kavadia-Tsatala S et al., 2004). Este fenómeno está relacionado com a irrigação sanguínea relativamente limitada da mandíbula, proporcionando um maior risco de levar algumas áreas a enfarte isquémico e a osteonecrose, o que por sua vez, leva à formação de um ambiente favorável à proliferação bacteriana. As infecções por *Streptococcus sp* e *Staphylococcus sp* são as mais frequentes na osteomielite mandibular, devido à disseminação directa no tecido ósseo através de focos de infecção dentária e/ou periodontal (Rosa LJ e Magalhães MHCG, 2002; Demirbas Kaya A et al., 2004).

## 6. DIAGNÓSTICO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O diagnóstico da doença pode ser feito no feto ou até à idade adulta.

O diagnóstico a nível molecular baseia-se no desaparecimento de um local de restrição para a enzima MstII como resultado da mutação no gene codificante da  $\beta$ -globina. Assim sendo, após restrição de DNA genómico com a referida enzima, seguido de southern blotting, é possível distinguir indivíduos normais de doentes pelo tamanho dos fragmentos de restrição obtidos: o fragmento normal tem 1,1kb e o fragmento anormal é de 1,3kb (Old JM, 2001; Ducrocq R et al., 2001).

O diagnóstico pode também ser feito pelo médico dentista que deve estar familiarizado com as alterações bucais que ocorrem nos pacientes portadores de anemia falciforme, a fim de não cometer enganos. Sanger RG e Bystrom EB (1977) citam as seguintes alterações radiográficas nos maxilares, que podem apresentar-se isoladas ou combinadas, indicando anemia falciforme: o número de trabéculas ósseas pode estar reduzido; as trabéculas ósseas restantes parecem grosseiras e nitidamente definidas; ocasionalmente, trabéculas ósseas horizontais proeminentes entre os dentes conferem o aspecto de uma escada. Vale lembrar que as alterações ósseas são comuns em pacientes com anemia falciforme. Por vezes a projecção maxilar e consequente *overjet* acentuado revelam um perfil de prognatismo maxilar que se deve principalmente à

expansão compensatória da medula (Neville B et al., 1998; Juhl JH et al., 2000; Sonis ST et al., 1996).

Este diagnóstico é uma poderosa ferramenta capaz de proporcionar informações fundamentais sobre a condição do paciente e seu prognóstico, podendo também em muitos casos auxiliar o médico na escolha do melhor tratamento. Além disso, em muitos casos, o diagnóstico molecular pode indicar que indivíduos são portadores de determinado alelo mutante, mesmo que o indivíduo em questão não apresente qualquer sintoma.

No entanto, também é preciso mencionar que existe muito debate em torno da questão do diagnóstico molecular de doenças genéticas hereditárias por diversas razões. A análise genética pode expor uma pré-condição anteriormente desconhecida pelo indivíduo, podendo levar a sérias implicações psicológicas.

A maioria das doenças genéticas hereditárias ainda não possui tratamento e por isso muitos indivíduos argumentam que não faz sentido procurar uma informação que poderá apenas trazer danos psicológicos ao indivíduo, não sendo de nenhuma forma útil para o tratamento do paciente. Além disso, em muitos países já existe a preocupação de que este tipo de informação possa ser usado por seguradoras de saúde na hora de negar cobertura ao indivíduo sob a alegação de que se trata de condição médica pré-existente.

De qualquer forma, as pessoas que apresentam risco de gerar filhos com síndromes falciformes têm o direito de serem informadas, através do aconselhamento genético, a respeito dos aspectos hereditários e demais conotações clínicas dessa doença. O aconselhamento genético não é, portanto, um procedimento opcional ou de responsabilidade exclusiva do geneticista, mas um componente importante da conduta médica, sendo a sua omissão considerada uma falha grave. Por outro lado, o aconselhamento genético apresenta importantes implicações psicológicas, sociais e jurídicas, acarretando um alto grau de responsabilidade às instituições que o oferecem. Assim sendo, é imprescindível que ele seja fornecido por profissionais habilitados e com grande experiência, dentro dos mais rigorosos padrões éticos.

A prevenção deste tipo de anemias faz-se através do rastreio e do aconselhamento genético aos portadores da doença. O objectivo é levar as pessoas – mulheres e homens – a tomar decisões conscientes e equilibradas a respeito da procriação.

## 7. TRATAMENTO

Não existe tratamento específico que cure a Anemia Falciforme. A Hidroxiureia, uma droga citotóxica, tem sido usada para aumentar a concentração de HbF em pacientes com anemia falciforme (Platt OS et al., 1991; Steinberg MH e Rodgers GP, 2001).

Suplementos de ácido fólico e vitaminas B12 e B6 são administrados a pacientes com anemia falciforme, de modo a regular os níveis de homocisteína e diminuir o risco de dano endotelial (van der Dijs FP et al., 2002).

As transfusões de sangue também ajudam no tratamento e a prevenir algumas das complicações da anemia. No entanto, pacientes com doença falciforme que requerem transfusões regulares ou intermitentes de hemácias desenvolvem, inexoravelmente, sobrecarga de ferro com aumento da concentração hepática de ferro (CHF) e de ferritina sérica (Porter JB, 2001). Harmatz et al. (2000) estudando vinte pacientes com anemia falciforme em transfusão crónica de hemácias, demonstraram que repetidas transfusões levam à sobrecarga de ferro, que é um factor determinante de maior risco de morbilidade e mortalidade nestes pacientes. Por esta razão, deve-se evitar medicamentos que contenham ferro. Nos episódios de crises agudas dolorosas faz-se uso de analgésicos opiáceos.

Estes pacientes devem manter boa higiene corporal e bucal, repouso, alimentação adequada, protecção contra infecções e fazer visitas periódicas ao médico. Estes cuidados têm permitido uma expectativa e qualidade de vida crescente.

Tratamentos com anti-inflamatórios ou por moléculas anti-adesão têm também bom potencial na melhoria da doença falciforme. Uma vez que o endotélio é o local onde ocorre a adesão, estratégias de inibição fornecendo máximo benefício podem ter como alvo moléculas únicas (como selectina-P), que estão envolvidas em interações célula-endotélio (Robinson SD et al., 1999). Esta teoria foi suportada por estudos de Matsui NM et al. (2002).

O transplante de células hematopoiéticas é a única potencial terapia de cura para a doença falciforme disponível hoje em dia (Vichinsky E, 2002; Hope CC e Walters MC, 2001; Amroliya P et al., 2003).

Há esperanças de cura definitiva através de novas investigações na área da engenharia genética (Pawliuk R et al., 2001).

### **7.1. Riscos e Benefícios do Exercício Físico**

Durante anos, eram incertos os perigos do exercício nas pessoas portadoras de anemia falciforme. Actualmente, afirma-se que os pacientes devem ser encorajados a participar e monitorizar os seus programas de condicionamento.

Existem grandes evidências de que o exercício físico, se praticado intensamente, produz mudanças fisiológicas que induzem a formação de polímeros, devido à hemoglobina S, aumentando a possibilidade de complicações. O aumento da temperatura corporal, induzido pelo exercício físico, não ocorre devido a uma alteração da termorregulação, mas sim devido

a uma produção de calor maior do que a perda. Essa hipertermia pode causar um sintoma chamado de rhabdomiólise, que é uma necrose muscular proeminente, e que também pode surgir sem a presença de hipertermia. Essa necrose, quando surge, liberta muitas substâncias, como por exemplo a mioglobina, que em altas concentrações, gera inúmeros distúrbios metabólicos, entre os quais, necrose tubular renal aguda, que geralmente é a principal causa de morte.

## 8. CONCLUSÕES

As constantes crises de dor, os internamentos hospitalares e as frequentes consultas médicas interferem na vida profissional de grande parte dos pacientes, afectando de forma semelhante ambos os sexos. A situação financeira precária e a dificuldade em conseguir emprego são apontadas como as principais causas do aparecimento de estados depressivos nos falcémicos adultos. Criar medidas viáveis para que os pacientes falcémicos possam participar do mercado de trabalho, desde que estejam sob tratamento médico e exerçam funções compatíveis com as suas limitações e potencialidades, é algo que precisa ser feito. A interferência da drepanocitose na vida afectiva-sexual é, por motivos óbvios, mais difícil de ser avaliada.

Em primeiro lugar é importantíssimo que haja para este paciente uma atenção multiprofissional, com ênfase na prevenção das crises dolorosas e consequentes sintomas clínicos. Para isso, o paciente deve contar com o apoio dos seus familiares e com a compreensão e esclarecimento da sociedade sobre a patologia. Estes pacientes não devem ser discriminados nem excluídos das actividades da vida diária, como desporto e lazer. Por fim os avanços do conhecimento sobre essa patologia enchem a comunidade científica e a leiga de esperanças de que, num futuro não muito distante, será possível ao paciente com anemia falciforme ter uma vida normal e livre da doença. Apesar de todas essas promessas tecnológicas, não podemos esquecer, independente de nossa especialidade, de saber não só diagnosticar, como de tratar eficientemente estes doentes, de modo a permitir que tenham melhor qualidade de vida.

## 9. BIBLIOGRAFIA

Aidoo M, Terlouw DJ, Kolczak MS, McElroy PD, ter Kuile FO, Kariuki S, Nahlen BL, Lal AA, Udhayakumar V, Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet* 2002 359:1311-1312.

Amrolia PJ, Almeida A, Halsey C, Roberts IA, Davies SC, Therapeutic challenges in childhood sickle cell disease, *Br J Haematol*, 2003, 120(5): 725-736.

- Bishop K, Briggs P, Kelleher M, Sickle cell disease: a diagnostic dilemma. *Int Endod J* 1995; 28: 297-302.
- Bunn HF, Pathogenesis and treatment of sickle cell disease, *N Engl J Med* 1997, 337:762-769.
- Chui DH, Dover GJ, Sickle cell disease: no longer a single gene disorder. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13:22-27.
- Demirbas Kaya A, Aktener BO, Unsal C. Pulpal necrosis with sickle cell anaemia. *Int Endod J* 2004, 37(9): 602-606.
- Ducrocq R, Pascaud O, Bévier A, Finet C, Benkerrou M, Elion J, Strategy linking several analytical methods of neonatal screening for sickle cell disease. *J Med Screen* 2001, 8:8-14.
- Eaton WA, Hofrichter J. Sickle cell hemoglobin polymerization. *Adv Protein Chem* 1990, 40: 63-279.
- el-Hazmi MA, Warsy AS, Bashir N, Beshlawi A, Hussain IR, Temtamy S, Qubaili F. Haplotypes of the beta-globin gene as prognostic factors in sickle-cell disease. *East Mediterr Health J*, 1999, 5(6):1154-1158.
- Embury SH, Steinberg MH, Genetic modulators of disease. In: Embury H, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg MH (eds). *Sickle cell disease: basic principles and practice*. New York: Raven Press, 1994; 279-298.
- Ferrone F, Nagel RL, Sickle haemoglobin polymerisation. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, eds. *Disorders of haemoglobin: genetics, pathophysiology, clinical management*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2001, 577-610.
- Glader BE, Anemia. In: Embury H, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg MH (eds). *Sickle cell disease: basic principles and practice*. New York: Raven Press, 1994; 545-553.
- Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, Williams R, Ferrell L, Moyer T, Golden D, Neumayr L, Vichinsky E, Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood*. 2000; 96(1):76-79.
- Herrick J (1910) Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med* 6:517-521.
- Hoppe CC, Walters MC, Bone marrow transplantation in sickle cell anemia, *Curr Opin Oncol*, 2001, 13(2): 85-90.
- Ingram VM, Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle haemoglobin. *Nature* 1957, 180: 326-328.
- Juhl JH, Crummy AB, Kuhlman JE, eds. *Paul & Juhl: interpretação radiológica*. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

- Kaul DK, Fabry ME, Nagel RL. The pathophysiology of vascular obstruction in the sickle syndromes, *Blood Rev* 1996, 10:29-44.
- Kavadia-Tsatala S, Kolokytha O, Kaklamanos EG, Antoniadis K, Chasapopoulou E, Mandibular lesions of vasoocclusive origin in sickle cell hemoglobinopathy. *Odontology* 2004, 92(1): 68-72.
- Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W, Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease, *Pediatrics*. 1989; 84(3):500-508.
- Matsui NM, Vaski A, Embury SH, Heparin inhibits the flow adhesion of sickle red blood cells to P-selectin, *Blood* 2002, 100(10): 3790-3796.
- Nagel RL, (2001) Malaria and hemoglobinopathies. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL eds. Disorders of haemoglobin: genetics, pathophysiology, clinical management. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev* 2003, 17:167-178.
- Neville BW, Damm DD, Allen C, Bouquot JE, *Patologia oral & maxilofacial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- Old JM. DNA-based diagnosis of haemoglobin. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL eds. Disorders of haemoglobin: genetics, pathophysiology, clinical management. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2001, 941-957.
- Pauling L., Itano HA, Singer SJ, Wells IC (1949) Sickle cell anemia: a molecular disease. *Science* 111:543-548.
- Pawliuk R, Westerman KA, Fabry ME, Payen E, Tighe R, Bouhassira EE, Acharya SA, Ellis J, London IM, Eaves CJ, Humphries RK, Beuzard Y, Nagel RL, Leboulch P. Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy. *Science*, 2001 294(5550):2368-2371.
- Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, Kinney TR, Pain in sickle cell disease: rates and risk factors, *N Engl J Med* 1991; 325:11-16.
- Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115:239-252.
- Robinson SD, Frenette PS, Rayburn H, Cummiskey M, Ullman-Culleré M, Wagner DD, Hynes RO, Multiple targeted deficiencies in selectins reveal a predominant role for P-selectin in leucocyte recruitment, *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96(20): 11452-11457.
- Rosa LJ, Magalhães MHCG. Aspectos gerais e bucais da anemia falciforme e suas implicações no atendimento odontológico. *Revista da APCD* 2002, 56(5): 377-381.

Sanders-Haigh L, Anderson WF, Francke U. The beta-globin gene is on the short arm of human chromosome 11. *Nature* (1980) 283.5748:683-686.

Sanger RG, Bystrom EB, Radiographic bone changes in sickle cell anemia, *J Oral Med* (1977) 32(2): 32-37.

Serjeant GR. Natural history and determinants of clinical severity of sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 1995; 2(2):103-108.

Sonis ST, Fazio RC, Fang L, Princípios e prática de medicina oral, 2ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996.

Steinberg MH, Rodgers GP, Pharmacologic modulation of fetal hemoglobin. *Medicine* 2001, 80(5): 328-344.

Stopler T. Terapia nutricional para anemia. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. *Krause, Alimentos, Nutrição e Dietoterapia*. 11ª ed. São Paulo: Roca; 2005. p. 816-817.

Taylor LB, Nowak AJ, Giller RH, Casamassimo PS, Sickle cell anemia: a review of the dental concerns and a retrospective study of dental bone changes. *Spec Care Dentist* 1995; 15(1): 38-42.

Van der Dijks FP, Fokkema MR, Dijk-Brouwer DA, Niessink B, van der Wal TI, Schnog JJ, Duits AJ, Muskiet FD, Muskiet FA. Optimization of folic acid, vitamin B(12) and vitamin B(6) supplements in pediatric patients with sickle cell disease, *Am J Hematol* 2002, 69(4):239-246.

Vichinsky E, New therapies in sickle cell disease, *Lancet* 2002, 360(9333): 629-631.

Watson J, The significance of the paucity of sickle cells in newborn negro infants. *Am J Med Sci*, 1948, 215(4):419-423.

Westerman M, Pizzey A, Hirschman J, Cerino M, Weil-Weiner Y, Ramotar P, Eze A, Lawrie A, Purdy G, Mackie I, Porter J, Microvesicles in haemoglobinopathies offer insights into mechanisms of hypercoagulability, haemolysis and the effects of therapy. *Br J Haematol* 2008; 142(1):126-135.

Zago M. A anemia falciforme e doenças falciformes. Manual de doenças mais importantes por razões étnicas na população afro-descendente. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. p. 13-35.