

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

GUILHERME ALVES TORRES

**HEMOGLOBINOPATIAS: MANIFESTAÇÕES CLÍNICA E DIAGNÓSTICOS**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado em forma de artigo como  
requisito à formação de bacharel de  
biomedicina, sob a orientação do Prof.  
Milton Rego de Paula Júnior

Brasília

2016

## Hemoglobinopatias: Manifestação Clínica e Diagnóstico

### RESUMO

As hemoglobinopatias são mutações genéticas que ocorrem nos genes que codificam as cadeias globínicas, acarretando em alterações na síntese e na estrutura da hemoglobina, prejudicando sua função. Suas apresentações mais comuns são a Anemia Falciforme e as Talassemias, não sendo as únicas. O surgimento de programas de triagem neonatais possibilitou a detecção precoce destas anormalidades, melhorando a terapia e a qualidade de vida dos afetados. A gravidade destas síndromes variam bastante, e estão diretamente relacionadas com a quantidade de genes afetados. Neste trabalho, são apresentadas por meio de revisão da literatura as definições de hemoglobinopatias, assim como suas classificações, origens, manifestações clínicas, formas de diagnóstico e gravidade da doença. Pode-se observar que são anormalidades bastante comuns em populações da África, Mediterrâneo e China, com diferentes tipos de portadores, que são diferenciados de acordo com a gravidade da hemoglobinopatia. Tem manifestações que variam de formas imperceptíveis até óbito fetal intra-uterino e seu diagnóstico pode ser feito na maioria das vezes por técnicas de eletroforese de hemoglobina, esfregaços de sangue periférico e análise do hemograma.

**Palavras-chave:** hemoglobinopatias; anemias; anemia falciforme; talassemias; talassemia beta; talassemia alfa; hemoglobinas variantes;

## Hemoglobinopathies: Clinical Manifestation and Diagnosis

### ABSTRACT

Hemoglobinopathies are genetic mutations that occurs in genes encoding the globin chain, resulting in changes in the synthesis and structure of hemoglobin, impairing their function. Its most common presentations are the Sickle Cell Disease and thalassemias, not being the only ones. The emergence of neonatal screening programs enabled the early detection of such abnormalities, improving therapy and quality of life of those affected. The severity of these syndromes vary widely, and are directly related to the amount of affected genes. In this text are presented by a literature review hemoglobinopathies settings, as well as their classification, origin, clinical manifestations, diagnosis forms and severity of disease. It may be noted that abnormalities are common in people of Africa, Mediterranean and China with different types of carriers, they are differentiated according to the seriousness of the hemoglobinopathy. It has manifestations ranging from unnoticeable ways to intrauterine fetal death and its diagnosis can be done in most cases by hemoglobin electrophoresis techniques, peripheral blood smears and analysis of blood count.

**Keywords:** hemoglobinopathies; anemias; sickle cell anemia; thalassemia; beta thalassemia; alpha thalassemia; variants hemoglobin.

## 1.INTRODUÇÃO

No ser humano, o transporte de oxigênio é realizado por metaloproteínas localizadas nos eritrócitos, essas são compostas pela conjugação de uma cadeia heme, e de um tetrâmero de proteínas, que são as denominadas globinas. A hemoglobina (Hb) é uma das proteínas mais abundantes e importantes do corpo humano, conseqüentemente sendo bastante estudada, proporcionando boa parte do conhecimento que hoje temos sobre as doenças genéticas e as interações genótipo/fenótipo. É o principal transportador de oxigênio na corrente sanguínea, o que permite garantir as funções metabólicas das células, exercendo papéis fundamentais no transporte de CO<sub>2</sub> e no equilíbrio ácido-básico (LEHNINGER; COX 2006).

Sua estrutura molecular é determinada geneticamente, e o equilíbrio da síntese das globinas que a constituem desempenham um papel fulcral na manutenção da sua função, devendo estar preservadas. A estrutura de uma hemoglobina é basicamente composta por 4 cadeias polipeptídicas e um grupo heme ligado a cada uma dessas cadeias. Esse grupo de quatro cadeias polipeptídicas que se juntam através de ligações covalentes é chamado de globina, existindo após o nascimento quatro tipos de cadeias diferentes que são alfa, beta, gama e delta (existindo também outros tipos que se restringem apenas à fase embrionária), sendo que uma hemoglobina tem 2 tipos de cadeias. O grupo heme é formado por 4 anéis pirróticos ligados a um átomo de ferro (TEIXEIRA, 2014).

Com o surgimento dos primeiros primatas há 70 milhões de anos, os genes que codificam as cadeias globínicas estavam bem definidos. Com o passar do processo de evolução, foi possível pressupor que a existência de fatores, situações e pressão seletiva contribuíram para o desenvolvimento de alterações e adaptações da hemoglobina. Ao longo deste processo, os genes responsáveis por determinar a estrutura da hemoglobina foram alvos de várias mutações, tanto na sua região de expressão quanto na região codificadora do gene. As alterações nesses genes e conseqüentemente na estrutura da hemoglobina deram origem ao que chamamos de Hemoglobinopatias (OLIVEIRA; MORAES 2009).

As hemoglobinopatias estão entre as doenças hereditárias mais comuns existentes, incluindo um complexo grupo de anemias com diferentes quadros de gravidade, podendo variar de quase imperceptível para letal. Elas ocorrem devido a

mutações nos genes que são responsáveis pela síntese das cadeias de globina da hemoglobina, podendo resultar em alterações estruturais ou em uma síntese reduzida. Em tese, as hemoglobinopatias são distúrbios genéticos que dão origem a alterações estruturais e funcionais em moléculas de hemoglobina, sendo um grupo heterogêneo de mais de 100 doenças hereditárias, que em sua maioria são autossômicas recessivas, com mais de 1.000 alelos mutantes diferentes caracterizados em nível molecular (SILVA; BALDIM ; ESTEVÃO 2015).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 5% da população mundial é portadora do gene causador de hemoglobinopatias, mais de 300.000 bebês com hemoglobinopatias severas nascem a cada ano (sendo 83% anemias falciformes e 17% talassemias), e esses distúrbios representam 3,4% das mortes em crianças com menos de 5 anos. Além disso, cerca de 7% das grávidas carregam alguma talassemia ou as hemoglobinas S, C, D punjab ou E (OMS, 2008),. No Brasil, é estimado que pelo menos 15 milhões de pessoas são portadoras de algum tipo de hemoglobinopatia, sintomática ou não. Esses números estão relacionados com a grande movimentação migratória e grande miscigenação do país. Devido à grande variabilidade genética e grande contribuição de vários grupos raciais na população brasileira, existe um número aumentado de portadores em relação a outros países. É um distúrbio que predomina no mediterrâneo e em algumas regiões africanas, muitas vezes estando relacionada com a epidemia do *Plasmodium falciparum* (parasita causador da malária). Foi descrita no Brasil pela primeira vez em 1835 por Cruz Jobim, no Rio de Janeiro (ALMEIDA et al., 2011).

Genericamente, as hemoglobinopatias podem ser divididas em 2 grandes grupos de acordo com sua alteração: alteração na estrutura da hemoglobina e alteração na síntese de hemoglobina. A alteração na estrutura da hemoglobina é caracterizada pela formação de uma hemoglobina anormal, geralmente causadas por substituições simples que alteram regiões codificantes do gene, levando a troca de aminoácidos na cadeia proteica. Já nas alterações da síntese da hemoglobina, decorrem da ausência ou diminuição da produção de um dos tipos de cadeia globínica, causando o acúmulo de uma cadeia que a síntese está normal. Essas cadeias, quando em excesso, são instáveis e causam precipitação, o que levará a distúrbios na membrana eritrocitária e a destruição precoce das células (SONATI, 2008).

Nos casos de alterações na estrutura globínica que dão origem às hemoglobinas anormais (Hb S, Hb C, Hb D, Hb E), a mais comum é a presença da Hb S, sendo que a presença do gene mutante em homozigose causa uma condição denominada anemia falciforme. Decorre uma mutação pontual no gene formador da cadeia beta da globina, onde o gene se localiza no cromossomo 11, gerando uma hemoglobina anormal denominada Hemoglobina S (LEAL; MARTINS; BALARIN, 2016). Nesta hemoglobinopatia, as moléculas da hemoglobina vão se organizar em feixes poliméricos quando desoxigenados, dando o aspecto denominado de hemácia em forma de foice. Após o processo de falcização, a hemácia apresentará na sua superfície alteração nas proteínas da membrana levando a adesão das hemácias ao endotélio, desencadeando inflamação, ativação da coagulação, hipóxia, isquemia, infarto local, redução da sobrevivência da hemácia, hemólise crônica e anemia (OLIVEIRA, 2015).

Já nos casos de alteração da síntese da hemoglobina, a condição clínica causada é a Talassemia. A Talassemia é uma das hemoglobinopatias mais comuns, representando cerca de 17% dos casos, podendo ser dividida em Alfa Talassemia (deficiência ou ausência da cadeia alfa), Beta Talassemia (deficiência ou ausência da cadeia beta), Delta Talassemia (deficiência ou ausência da cadeia Delta) e a Gama Talassemia. As síndromes clínicas relacionadas às talassemias são originadas da combinação de produção inadequada de um par de cadeias globínicas (que resultarão em anemia, hipocromia e microcitose) e de acúmulo de outro par (dando origem a eritropoese ineficiente e hemólise). Os defeitos genéticos subjacentes são em sua maioria mutações pontuais, mas podem também ser deleções de um ou mais nucleotídeos, inversões ou rearranjos das cadeias de DNA, que podem ocorrer em um dos genes das cadeias globínicas. O indivíduo pode ser apenas portador do traço talassemico, ou pode ser sintomático (ALMEIDA; et al, 2011).

O objetivo do presente trabalho, é descrever as definições e origens das hemoglobinopatias, assim como suas manifestações clínicas, diferenciações e formas de diagnóstico. Esta revisão foca principalmente nas principais hemoglobinopatias existentes, como a Anemia Falciforme, Alfa e Beta Talassemias e Hemoglobina C.

## 2. METODOLOGIA

Este é um estudo descritivo, com o foco de pesquisa em hemoglobinopatias e suas manifestações clínicas e diagnóstico. Para esta revisão narrativa, foram feitas pesquisas principalmente de artigos em base de dados como BVS, PubMed, WHO (OMS), Google Acadêmico, CAPES e EBSCO. Foram usadas as palavras chaves “hemoglobinopatias” “falciforme” “talassemias” “hemoglobinas” “ hemoglobina mutante” “anemia falciforme”. Foram feitas pesquisas em sites de base de dados epidemiológicas do Ministério da Saúde e também foram utilizados livros para pesquisa de dados para o trabalho. O período de busca dos dados variou entre os meses de abril e novembro do ano de 2016, e a data de publicação dos artigos, livros e trabalhos utilizados para esta revisão variou entre os anos de 1999 e 2016.

## 3. DESENVOLVIMENTO

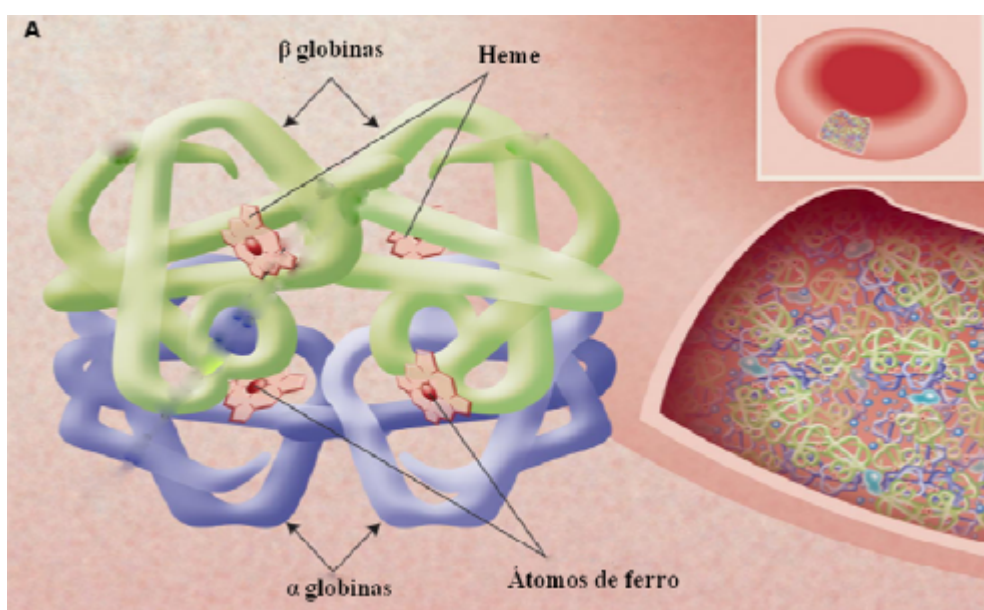
A Hemoglobina é a proteína responsável por fazer o transporte do oxigênio pelo sangue, permitindo sua chegada para tecidos do corpo humano. Exerce também importante papel no transporte de dióxido de carbono e no equilíbrio ácido-básico do corpo. A hemoglobina que se encontra em livre circulação é metabolizada e eliminada pelo rim em pouco tempo, sendo que é fundamental a sua inserção no eritrócito para que sua estrutura seja preservada pelos próximos 120 dias. É uma proteína tetramérica, ou seja, tem sua estrutura composta por 2 pares de cadeias polipeptídicas, sendo que seu tamanho aproximado é de 64.000 Da, e cada uma dessas cadeias se encontra ligada a um grupo heme (quatro anéis pirróticos ligados à um átomo de ferro responsável pela ligação com o oxigênio).As cadeias globínicas podem ser alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), zeta ( $\zeta$ ), gama ( $\gamma$ ), epsilon ( $\epsilon$ ) ou delta( $\delta$ ) e são produzidas durante o desenvolvimento do corpo humano, em quantidades variáveis. As cadeias  $\alpha$  (alfa) tem em sua estrutura 141 aminoácidos, e as cadeias não- $\alpha$  possuem 146 aminoácidos em sua estrutura. É possível observar que alguns aminoácidos da cadeia globínica não foram alterados ao longo do processo de evolução, o que contribui para sua estabilidade (TORRES, 2005).

### 3.1 Características Da Hemoglobina

Existem vários tipos de hemoglobina e que se encontram presentes no corpo em determinados períodos da vida. Na fase embrionária, são encontradas as Hb Gower 1 ( $\zeta_2\varepsilon_2$ ), Hb Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ ), Hb Gower 2 ( $\alpha_2\varepsilon_2$ ). No período fetal e no primeiro ano de vida, é possível encontrar em maior quantidade a Hb Fetal ou Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Já na fase adulta, 95% da hemoglobina encontrada é a Hb Adulta (Hb A) ( $\alpha_2\beta_2$ ), e a Hb Adulta *minor* (Hb A<sub>2</sub>) ( $\alpha_2\delta_2$ ) constitui 2,5% das hemoglobinas totais (AMMIRATI, 2010).

Como se encontra representado na Figura 1 (SCHECHTER, 2008), a Hemoglobina adulta (Hb A) é composta por duas cadeias globínicas alfa e duas cadeias beta (ilustradas na Figura 1), com um peso total de 64 kDa. Faz parte também da composição da hemoglobina o grupo prostético Heme, existindo um para cada cadeia globínica. A síntese destas cadeias é regulada por dois agrupamentos de gene, que estão localizados nos cromossomos 16 e 11. Os genes codificadores de cadeia que se encontram no cromossomo 16 são os gene zeta ( $\zeta$ ), e os genes alfa 1 e alfa 2, que, no ser humano, estão duplicados, devendo-se este fato provavelmente à duplicação gênica no decorrer do processo evolutivo. Estes genes duplos são responsáveis pela codificação das cadeias globínicas alfa. Já no cromossomo 11, se encontram os genes-beta que são responsáveis pela codificação da cadeia beta (NETO, 2002).

Figura 1: Estrutura da hemoglobina adulta (Hb A)



Fonte: Schechter, (2008)

### 3.2 Hemoglobinopatias

Hemoglobinopatias são mutações genéticas associadas com a síntese das cadeias globínicas da hemoglobina. É um grande grupo de doenças que de forma geral, são divididas pelo seu tipo de alteração, que podem ser alterações quantitativas de alguma cadeia globínica, ou podem ser alterações na estrutura de alguma globina, levando a formação de uma hemoglobina anormal (distúrbio qualitativo). Hoje, estão registradas mais de 1000 variações hemoglobínicas, entretanto, a maioria não vai expressar algum significado clínico para o portador (MURAO, 2015).

Afeta atualmente 7% da população mundial e tem uma distribuição extremamente heterogênea, onde tem maior ocorrência em determinadas regiões e países do mundo. São comumente encontradas em países tropicais e do mediterrâneo, e devido a todo o processo de migração que ocorreu durante os séculos, hoje se encontra espalhada por todo o mundo (OMS, 2012).

São vários fatores que estão relacionados com a alta taxa de hemoglobinas anormais em determinadas regiões do planeta. A principal teoria para justificar essa grande frequência de hemoglobinas mutantes em algumas regiões da África por exemplo, é que as hemoglobinas variantes fornecem um tipo de proteção contra o estado grave da malária (causada pelo *Plasmodium Falciparum*), em um portador que é heterozigoto, essas hemoglobinas acabam sendo mantidas nestes locais simplesmente pelo mecanismo de seleção natural, já que os portadores vão sobreviver à doença e os não portadores tem chance de morte. O fato de haver vários portadores heterozigotos em uma região associado com o casamento consanguíneo, acaba gerando uma preocupação com o surgimento de portadores homozigotos, que conseqüentemente vão expressar uma forma mais grave da doença. Estima-se que 300.000 a 400.000 bebês nascem anualmente com uma hemoglobinopatia grave, sendo que 90% destes nascimentos ocorrem em países com um sistema de saúde precário (CANÇADO, 2006).

### 3.3 Classificação Das Hemoglobinopatias

As Hemoglobinopatias podem se apresentar de duas formas diferentes: as que cursam com ausência ou diminuição de alguma cadeia globínica, e as que cursam com alteração estrutural qualitativa na globina. Apesar da maioria das



hemoglobinas anormais não causarem sintomas ou características clínicas nos seus portadores, algumas expressam fenótipos clínicos característicos. No caso de ocorrer uma alteração qualitativa na estrutura da hemoglobina, esse distúrbio vai dar origem à doenças como: Anemia Falciforme, Hemoglobinas Instáveis, Hemoglobinas com alta ou com baixa afinidade pelo oxigênio e Metahemoglobinemia. Já nos casos em que ocorrem alterações quantitativas nas cadeias globínicas, podem dar origem a distúrbios como:  $\alpha$ -talassemia e  $\beta$ -talassemia (que pode ser dividida em maior, intermediária ou menor)(CHABNER, 2010).

### 3.3.1 $\alpha$ -Talassemia

A  $\alpha$ -talassemia faz parte de um grande grupo de doenças hereditárias com uma distribuição mundial, sendo causada devido a ausência de uma ou mais cadeias alfa da hemoglobina, sendo que o primeiro registro de sua descrição ocorreu em 1950. Em 1970 com o avanço da tecnologia molecular, foi possível analisar a estrutura e a localização dos genes alfa, demonstrando que indivíduos normais possuem 4 genes que codificarão as cadeias alfa da hemoglobina, que se encontram no cromossomo 16. As diferentes manifestações da  **$\alpha$ -talassemia** vão estar associadas ao tipo de deficiência, que ocorrem devido a deleção de um, dois, três ou até quatro genes codificadores da cadeia alfa. De acordo com a classificação clínica, existem três tipos de talassemia alfa: traço telassêmico (decorre da deleção de um ou dois genes alfa), doença da Hb H (deleção de três genes alfa) e hidropsia fetal (quando todos os quatro genes alfa estão afetados). A doença da hemoglobina H é caracterizada por mutação e perda da função de 3 genes alfa, o seu portador vai ter de 5 a 30% da Hemoglobina H circulante. Já no caso de Hidropsia Fetal, quando ocorrem mutações que inviabilizam os 4 genes codificadores da cadeia alfa, é uma condição incompatível com a vida (MENEZES, 2015).

### 3.3.2 $\beta$ -talassemia

A  $\beta$ -talassemia é um tipo de hemoglobinopatia que é definida pela diminuição na produção ou ausência da cadeia beta. Ocorre devido a um grande número de mutações no gene beta, que se localiza no cromossomo 11. É estimado que 1,5% da população mundial seja portadora da  **$\beta$ -talassemia**, e 60.000 bebês por ano nasçam com esse distúrbio, possui uma alta taxa de morbidade e mortalidade. É caracterizada clinicamente em beta talassemia maior, beta talassemia menor e beta

talassemia intermediária. A beta talassemia maior ocorre em indivíduos homocigotos e que tem todos os genes codificadores de cadeia beta afetados, é a forma mais grave da doença e vai permitir a formação de uma quantidade excessiva de cadeias alfa, pois vai ocorrer a ausência da síntese das cadeias beta. A beta talassemia intermediária é a condição entre traço talassemico e a talassemia maior, tem quadro clínico mais favorável do que a forma mais grave. A beta talassemia menor é também denominada traço talassemico e se caracteriza pela heterocigose, a síntese das cadeias beta é diminuída mas não o suficiente para causar um alto grau de anemia e grandes prejuízos para o portador, já que não são todos os genes codificadores que são afetados por uma mutação (MARTINS, 2010).

É mostrado que até 5% da população mundial seja talassêmica, sendo que em países como a China em algumas regiões, até 40% da população pode ser portadora, e em outras regiões do norte da Índia e da Nova Guiné a prevalência pode chegar a 80%. As talassemias alfa ainda podem ser divididas em deletoriais ou não-deletoriais. A forma deletorial é caracterizada pela deleção completa do gene, e representa a maior parte dos portadores (cerca de 80%). A forma não-deletorial é caracterizada por mutações no gene alfa, existindo mais de 70 mutações conhecidas, embora nem todas causem a doença (SONATI, 2008).

### **3.3.3 Manifestações Clínicas**

As manifestações clínicas das talassemias envolvem uma gama de sintomas, que variam de imperceptível até alguma síndrome fatal in útero. A gravidade dos sintomas vai estar diretamente relacionada com a quantidade de genes afetados. Os portadores do traço talassemico alfa e beta talassemia menor vão cursar a doença praticamente assintomáticos, com uma leve anemia quase imperceptível, apresentando algumas vezes hemácia hipocrômica e microcítica. Os portadores da forma intermediária vão apresentar uma anemia moderada (Hb de 6-10 g/dL), no caso da beta talassemia podem ocorrer deformidades ósseas e osteoporose, em ambas podem ocorrer icterícia, esplenomegalia, hipocromia, microcitose e em alguns casos poiquilocitose e atraso no crescimento. Já os indivíduos com a beta talassemia maior, que é a forma mais grave da doença, terão sintomas como: Anemia grave (Hb 3-5 g/dL), fadiga, irritabilidade, atraso no crescimento, respostas imunológicas prejudicadas, hepatoesplenomegalia, disfunção endócrina, expansão

da medula óssea, deformidade óssea e litíase biliar, consequência da hemólise crônica. Devido ao grande número de transfusões e ao aumento de absorção de ferro pelo intestino, pode ocorrer também um acúmulo de ferro em órgãos e tecidos, o que acarretará em disfunção orgânica e morte celular. Esses sintomas podem aparecer de forma mais branda nas talassemias intermediárias. A forma mais grave da alfa talassemia é incompatível com a vida, causando morte intra-uterina (TEIXEIRA, 2014).

### 3.3.4 Diagnóstico

Em caso de suspeita tanto de alfa quanto beta talassemia, é necessário fazer um estudo do histórico familiar do paciente. Também é necessário fazer um hemograma completo e uma eletroforese em acetato de celulose ou eletroforese capilar. A alfa talassemia tem um diagnóstico mais complicado em relação à beta talassemia, pois não tem elevação de  $HbA^2$  (podendo até estar baixa) e nem da Hb. Deve ser feito um teste genético em pacientes que apresentam microcitose ou anemia hemolítica inexplicada, níveis normais de  $HbA^2$ , origem étnica sugestiva e não possuem deficiência de ferro. A avaliação da hemoglobina de forma qualitativa e quantitativa pode ser feita através da eletroforese em acetato de celulose ou pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência, porém, os testes devem ser feitos em amostras que foram recentemente coletadas, pois em amostras congeladas ou com orgânicos a Hemoglobina H pode não ser detectada devido a sua instabilidade. Em recém-nascidos o diagnóstico é ainda mais complicado, a eletroforese pode não detectar a Hemoglobina H, então o diagnóstico definitivo é genético-molecular (WAGNER, 2005).

Na beta talassemia o hemograma, esfregaço de sangue periférico, eletroforese e quantificação de HbF e  $HbA^2$  fazem parte da abordagem inicial. Uma anemia microcítica e hipocromica, baixa quantidade de  $HbA^2$  e grande proporção de HbF podem indicar um caso de beta talassemia maior, já em ocasiões que são detectadas HbF,  $HbA^2$  e uma baixa quantidade de HbA, pode estar indicando uma beta talassemia intermediária. Em relação ao indivíduo heterozigoto, quando HCM(Hemoglobina Corpuscular Média) é menor que 27pg e a  $HbA^2$  é maior que 3,5%, é excluído o diagnóstico de beta talassemia(MARTINS, 2010).

### 3.4 Anemia Falciforme

A síndrome falciforme é caracterizada pela falciformação dos eritrócitos (adquirindo forma de foice), com uma agregação de uma hemoglobina anormal, que é a Hb S, gerando consequências fisiológicas muito importantes. A hemoglobina sofre alteração estrutural devido a uma mutação na posição 6 da extremidade N do cromossomo 11, ocorrendo uma substituição de um ácido glutâmico por uma valina. As hemácias em forma de foice não circulam adequadamente, não levando o oxigênio necessário aos tecidos e causando obstrução capilar, além da sua destruição precoce, causando sérias manifestações clínicas. O termo anemia falciforme é utilizado para os indivíduos homocigotos para a Hb S, indivíduos que são heterocigotos são apenas portadores da doença. O processo de falcização ocorre com a transformação do formato eritrocitário de uma célula anucleada e bicôncava, para outra com formato de foice. Essa transformação vai alterar a bomba de sódio e potássio, causando perda do potássio e água, fazendo com que as hemácias fiquem mais densas e aumentando o polímero, devido a adesão da Hb S que é bem maior que a hemoglobina normal. Ocorre também a adesão de leucócitos no endotélio, o que vai gerar obstrução sanguínea e hipóxia local, ocorrendo a polimerização dos eritrócitos e piorando o quadro. O acúmulo de leucócitos vai causar a liberação de interleucinas, que vão desencadear fortes dores no paciente (MANFREDINI et al., 2007)

Foi descrita primeiramente por Herrick, em 1910. Essa mutação atinge grande parte da população do Mediterrâneo, Caribe, África, América Central, Índia e Arábia. A prevalência desta hemoglobinopatia é de mais de 40% da população africana, acredita-se que os portadores desta hemoglobina anormal tenham um certo grau de resistência à malária, já que a forma de foice que a hemoglobina adquire acaba dificultando a penetração do parasita na mesma, dificultando sua reprodução (SANTOS, 2012).

Devido à grande miscigenação no Brasil, estima-se que até 1% da população apresente a anemia falciforme (homocigotos), e 6% seja portadora do traço (heterocigotos). Mas essas são estimativas que variam de região para região, no Nordeste até 10% da população carrega a Hemoglobina S, já no Sul apenas 3% da população é portadora (CANÇADO, 2007).

### 3.4.1 Manifestações Clínicas

De uma forma geral, quanto maior a quantidade da Hemoglobina S circulante, mais grave será o quadro do portador da doença (a gravidade clínica pode piorar se o paciente for portador de uma talassemia), os portadores da Anemia Falciforme (homozigotos) terão entre 55 a 90% de Hb S circulante, já os portadores do traço falciforme terão entre 35 a 40% de Hb S. As manifestações primárias da doença são a anemia hemolítica crônica, dores recorrentes e lesões agudas e crônicas de órgãos. O paciente pode sofrer de um estado inflamatório crônico, já que vai ocorrer liberação de endotelina-1 pelo endotélio, que tem atividade pró-inflamatória. A anemia é uma das principais manifestações, que vai ocorrer devido a hemólise e a menor sobrevivência da hemácia (ZAGO, 2007).

Nos primeiros meses pode ocorrer níveis altos de Hb S circulante, o que pode causar complicações como o sequestro esplênico, septicemia e síndrome torácica aguda, sendo uma das principais causas de morte desses pacientes nos primeiros 2 anos. Ao longo da infância e da adolescência, são comuns quadros de ulcerações dos membros inferiores, retinopatia, icterícia, crises de dor óssea e necroses avasculares. No decorrer da fase adulta, hipertensões pulmonares e insuficiência cardíaca assim como os níveis de Hb que vão gradualmente diminuindo, são manifestações recorrentes. Os quadros de dores vão decorrer da isquemia tecidual causada pela vaso-oclusão, com episódios tanto nos membros superiores quanto inferiores. Quanto a um portador do traço falciforme, a doença normalmente cursa sem sintomas clinicamente relevantes (FATTORI, 2015).

### 3.4.2 Diagnóstico

No Brasil, temos disponível o exame de triagem neonatal, que também é conhecido como teste do pezinho, que está disponível na rede pública de saúde e faz uma série de testes com a finalidade de detectar possíveis doenças no recém-nascido, incluindo a Anemia Falciforme e outras hemoglobinopatias. A existência desses exames diminuiu bastante a necessidade de identificar a anemia falciforme clinicamente. Um hemograma, esfregaço de sangue periférico, teste de falciformação (que não deve ser realizado antes dos 6 meses de vida, pois a HbF que é predominante neste período pode gerar falsos positivos) e análise da história

clínico fazem parte do procedimento de diagnóstico básico, sendo que para um diagnóstico preciso, é necessária também a realização de técnica eletroforética alcalina e ácida. A realização da eletroforese é importante para determinar a existência da Hemoglobina S, assim como uma estimativa da sua porcentagem. É comum ocorrer anemia ( de 6 a 9 g/dL) normocrômica e com VCM de normal para aumentado, são comuns também indicadores de hemólise e o esfregaço se apresentar com células falciformes abundantes e normalmente, os glóbulos brancos e as plaquetas estão aumentadas. Além de todos os outros testes, é importante também a realização do teste de solubilidade (FERRAZ, 2007)

### **3.5 Hemoglobina C**

É uma hemoglobina que se originou no oeste de África e se trata de uma hemoglobinopatia de alteração estrutural. Decorre de uma mutação da cadeia beta no códon 6, resultando da substituição do ácido glutâmico, o sexto aminoácido da cadeia, pela lisina. A afinidade que a Hemoglobina C tem com o oxigênio é levemente reduzida, tem um alteração de volume discreta e são bem mais densas que os normais. Estes eritrócitos são bem mais viscosos e com menos deformações, devido a grande relação que a Hemoglobina C tem com as proteínas de superfície de membrana do eritrócito, o que pode ocasionar o aumento resistência periférica. Apesar disso, não é comum a doença causar episódios de vaso-oclusão, assim como não existem documentadas lesões epiteliais causadas pela hemoglobina C. A Hb C tem a propriedade de alterar a troca de ions pela membrana do eritrócito e mudar sua conformação, apresentando no esfregaço sanguíneo o aspecto de hemácias em alvo. Essa alteração na hemoglobina confere também um certo grau de resistência à infecção pelo *Plasmodium Sp.*, mas menor que a resistência da Hemoglobina S. A Hemoglobina C está presente em pelo menos 2% dos negros americanos, e tem uma incidência de um a cada 76 nascimentos aqui no Brasil. O portador do traço C (heterozigoto) não é anêmico, é assintomático e seu tempo de vida é normal, possuem 42% de Hb C e geralmente só se descobre esta hemoglobina quando é feito o exame, mas nos casos dos homozigotos, são apresentados sintomas (ÂNGULO, 2009).

### 3.5.1 Manifestações Clínicas

Apenas os homozigotos para Hemoglobina C vão apresentar manifestações clinicamente relevantes. Os pacientes homozigotos para a Hb C com aproximadamente 100% desta hemoglobina, podem apresentar uma anemia hemolítica leve ou moderada, esplenomegalia, cristais de Hemoglobina C, hemácias em alvo, microcitose, hipocromia e esferócitos. Além dessas manifestações, podem ocorrer reticulocitose e VCM baixo, sendo que essas hemácias vão ter tempo de vida reduzido. Pode ocorrer também diseritropoese e eritropoese ineficaz, assim como interrupção da eritropoese pela infecção do parvovírus B19. É considerada mais benigna que a doença falciforme, o portador tem uma expectativa de vida normal e raramente ocorrem episódios de ruptura do baço. A associação com outras hemoglobinopatias é comum, principalmente com Hb S e beta talassemia (BACHIR, 2004).

### 3.5.2 Diagnóstico

Icterícia e anemia moderada (9 a 12 g/dL) são achados comuns em homozigotos. A presença da hemoglobina C pode ser detectada através da sua migração lenta na técnica de eletroforese alcalina de acetato de celulose, não ocorrendo a separação desta com a parte A<sub>2</sub> (Hb A<sup>2</sup>). Pode ocorrer a separação destas frações em técnica de eletroforese ácida e isoelétrica. Em Cromatografia de alto desempenho, é possível fazer a separação completa das partes C e A<sub>2</sub>, permitindo caracterizar alguma associação com outra hemoglobinopatia (SMYRNOVA, 2014).

### 3.6 Outras Variantes

As hemoglobinopatias são um grupo muito extenso de doenças, justamente por se tratar de mais de 500 anormalidades na hemoglobina, entretanto, a maioria não causa manifestação clínica alguma. Uma das hemoglobinas variantes com manifestação clínica quase imperceptível é a Hb E, que tem sua origem a partir de uma substituição do ácido glutâmico por uma lisina na posição 26 da cadeia globínica beta. Indivíduos que são homozigotos para essa hemoglobina são quase

completamente assintomáticos, apresentando raramente evidências de hemólise ou alguma esplenomegalia, porém, a sua associação com alfa talassemia deve ser investigada, assim como sua coexistência com outras hemoglobinas anormais, causando manifestações de grande importância e gravidade clínica (TCHERNIA, 2004).

A Hemoglobina D-Punjab é derivada de uma mutação pontual no gene codificador da cadeia beta, que ocorre na primeira base do códon 121 devido a troca de uma glutamina por ácido glutâmico. É bastante comum em países como Itália, Bélgica, Turquia e Austria. Mesmo em sua forma homozigota, não causa manifestação clínica ou alteração hematológica alguma, mas, o grande problema desta variante é quando está associada com a Hemoglobina S. Nestes casos um indivíduo portador da Hemoglobina S e D-Punjab cursará a doença da mesma forma que um paciente que é homozigoto para Hb S, causando as manifestações da Anemia Falciforme (TORRES et al., 2015).

Outras hemoglobinas anormais como HbO-Arab, Hb Lepore, e HbM vão se apresentar quase que completamente assintomáticas, mesmo em sua forma homozigota. Mas essas hemoglobinas associadas com talassemias ou Hb S podem causar complicações maiores do que apenas a de um portador heterozigoto (NAGEL et al., 2001).

O diagnóstico destas variantes, assim como as principais hemoglobinas anormais, é feito principalmente pelo método de eletroforese de hemoglobina. Se trata de uma técnica em que as hemoglobinas normais são separadas das anormais devido a diferença de carga elétrica existente entre as duas, que ocorre por causa da troca do aminoácido na hemoglobina mutante, sendo formadas bandas pigmentadas distintamente em um meio de gel de amido ou acetato de celulose (NAOUM, 1999). Outro meio de determinar a existência de hemoglobinopatias bastante efetivo é a Cromatografia Líquida de Alta Resolução, que separa várias hemoglobinas variantes por meio de uma coluna cromatográfica, se tratando de um método bastante sensível. O diagnóstico também pode ser feito através dos exames de triagem neonatal, já que são distúrbios quase imperceptíveis mas que laboratorialmente vão evidenciar diferenças em relação a outras hemoglobinas. A descoberta destes distúrbios na maioria das vezes é feita por acidente através destes exames, já que não existem sintomas clinicamente relevante mesmo em sua forma homozigota (PIMENTEL, 2010).



#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os eventos migratórios que ocorreram pelo mundo nos últimos séculos permitiu que várias doenças genéticas hereditárias se espalhassem. Hoje, as hemoglobinopatias são um grande problema de saúde pública, que afetam várias regiões em frequências diferentes. Alguns estudos indicam que a África e Ásia são os continentes de origem destes distúrbios, por mais que seja difícil saber quando e onde ocorreram exatamente.

A implementação de programas de triagem neonatal permite hoje que a detecção de anormalidades na hemoglobina seja feita precocemente, o que melhora a qualidade de vida dos portadores e sendo possível o mapeamento de um gene mutante em uma família. É fundamental a realização destes exames em recém-nascidos, bem como pessoas que pretendem ter filhos, para que seja possível analisar a possibilidade de uma mutação passar para as próximas gerações e o surgimento de formas homozigotas de uma hemoglobinopatia. Nestes testes, é possível diagnosticar vários tipos de hemoglobinopatias, como a Hb S, Hb C, Talassemias e um grande grupo.

As manifestações clínicas tem uma grande variação, diretamente relacionada com a quantidade de genes codificadores de hemoglobinas que foram afetados, as principais são: Anemia moderada-grave, icterícia, dores de displasia óssea, esplenomegalia e episódios de fadiga e irritabilidade. As principais formas de diagnóstico atualmente são a eletroforese de hemoglobina e a cromatografia líquida de alto desempenho, sendo que outros exames como hemogramas, esfregaços e quantificação de hemoglobina também ajudam na construção do diagnóstico.

Os avanços científicos devem ser estimulados, possibilitando novas formas de diagnóstico que podem prever mais precisamente o curso clínico da doença e de terapias para os portadores. É necessário também o um mapeamento mais atual e fidedigno da frequência de hemoglobinopatias em regiões com histórico de grandes eventos de migração, para que sejam tomadas as devidas ações quanto ao diagnóstico precoce de pessoas que carregam hemoglobinas anormais.

Um número expressivo de bebês com hemoglobinopatias severas nascem a cada ano, outras morrem durante a gestação ou a mãe tem problemas durante a mesma. Por isso, é preciso voltar as atenções também para gestantes quanto a presença de hemoglobinas variantes. Além da possibilidade da transmissão do gene

para o bebê, problemas relacionados a anemia durante a gravidez em mulheres que carregam alguma hemoglobinopatia costumam ser comuns, se tratando de um problema que não deve ser negligenciado.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA L. P. et al. O laboratório clínico na investigação de hemoglobinopatias, **Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial**, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 271-278, jun. 2011.

AMMIRATI, L. A. et al. Variações dos níveis de hemoglobina de pacientes em hemodiálise tratados com eritropoietina, **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 209-215, jul. 2010.

ANGULO, I. L. Hemoglobina C em homozigose e interação com a talassemia beta, **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo v. 31, n. 4, p. 76-85, jan. 2009.

BACHIR, D.D. Hemoglobin C disease, **Orphanet Encyclopedia**, Paris, v. 10, n. 3, p.29-35, nov. 2004.

CANÇADO, R. D. Talassemias Alfa, **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 28, n. 2. p. 81-87, mar. 2006.

CANÇADO, R. D. A doença falciforme no Brasil, **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 203-206, abr. 2007.

CHABNER, B. A. Classification and clinical manifestations of hemoglobinopathies. In: KAUSHANSKY, K. **Williams Hematology**. 8ª ed. California: The McGraw-Hill. 2010 p-358.

FATTORI, A. et al. Anemia Falciforme e Disfunção Diastólica Latente, **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, São Paulo, v. 104, n. 04, p. 30-34, nov. 2015.

FERRAZ, M. H. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida, **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 209-218, abr. 2007.

LEAL, A. S. et al. Haplótipos da Bs-globina e sua co-relação clínica-hematológica em portadores de anemia falciforme, **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Minas Gerais, v. 52, n. 3, p. 5-10, fev. 2016.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. 4.ed. São Paulo: Sarvier, 2006.

MARTINS, M. F. Caracterização clínica e hematológica do adultos com beta talassemia, Dissertação (Mestrado em Patologia) – Departamento de Patologia e Medicina, **Universidade Federal do Ceará**, Ceará, 2010.

MANFREDINI, V. *et al.* A fisiopatologia da anemia falciforme. **Revista Informa**, Rio Grande do Sul, v.19, n. 2, p. 215-220, nov. 2007.

MURAO, M.; FERRAZ, Maria H. C. Traço Falciforme – heterozigose para hemoglobina S, **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 223-255, nov. 2015.

Naoum, P.C. **Eletroforese, Técnicas e Diagnósticos**. 2.ed. São Paulo: Editora Santos, 1999. p. 47-56.

NAGEL, R. L. The erythrocyte effects of hemoglobin O arab, **British Journal of Haematology**, London, v. 107, n. 3, p. 516-521, dez. 2001.

NETO, G. C. Aspectos moleculares da anemia falciforme, **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 51-56, Set. 2002.

OLIVEIRA, Joze B.; MORAES, Karen C. M. Hemoglobinopatias: uma questão de saúde pública – **Revista Latino Americana de Iniciação Científica**, Paraíba, v. 43, n.3, p. 409-414, jun. 2009.

OLIVEIRA, Jacqueline F. et al. Vitamina D em crianças e adolescents com doença Falciforme – **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 33, n 3, p. 349-355, jan. 2015.

REIS, R. M. Avaliação de Prevalência de Hemoglobinopatias e Talassemias em Goiás **Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa**, Goiânia, v. 10, n. 15, p 5-56, mar. 2005.

SILVA, Camila A., et al. Triagem neonatal de hemoglobinopatias – **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v.33, n. 1, p. 192-197, jan.2015.

SMYRNOVA, G. The prevalence of anemia in rheumatoid arthritis, **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 54, n. 4, p. 257-259, jan. 2014.

SONATI, M. F. The genetic of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. **Jornal de Pediatria**, São Paulo, v.84, n. 4, p. 78-86, mar. 2008.

SANTOS,J.L.; CHIN, M. C. Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. **Revista Química Nova**, São Paulo , v. 35, n. 4, p. 783-790, abr. 2012.

TEIXEIRA, P. M. Hemoglobinopatias – Diagnóstico e Terapêutica, **Revista da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**, Coimbra, v. 26, n. 3, p. 505-597, mar. 2014.

TCHERNIA, G. B. Iron deficiency in infants, study of risk factors **Arch Fr Pediatrics.**, v. 41, n. 32, p. 623, jun. 2004.

TORRES, F. R. Hemoglobinas Humanas – Hipótese malária ou efeito materno?, **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 53-60, abr. 2005.

TORRES, L. S. et al. Hemoglobin D-Punjab: origin, distribution, laboratoy diagnosis, **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 37, n. 2, p. 120-126, fev. 2015.

WAGNER, S. C.; SILVESTRI, M. C.; BITTAR, C. M.; FRIEDRISCH, J. R.; SILLA, L. M. R. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** v. 27, n. 1, p. 37-42, mar. 2005.

World Health Organization, **Sickle Cell disease and other haemoglobin disorders** – Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs308/en/>. Acesso em 15 de maio de 2016.

ZAGO, M. A. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. 1ª ed. São Paulo: Atheneu. 2004.

ZAGO, M. A. Fisiopatologia das doenças falciformes, **Revista Brasileira de Hemoterapia**, São Paulo, v29, nº 3, p. 207-217, abr. 2007.