

# CAPÍTULO 6

## OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS: HbS e HbC

---

**Ana Luisa Cunha de Paula Lima**

**Giovanna Alves Ferreira**

**Maria Luisa Morais Silva**

**Danielly Beraldo dos Santos Silva**

Professora orientadora

### INTRODUÇÃO

O teste do pezinho é um exame de triagem neonatal essencial para a detecção precoce de diversas doenças genéticas e metabólicas, incluindo as hemoglobinopatias como a hemoglobina S (HbS) e a hemoglobina C (HbC). Essas condições estão relacionadas a mutações pontuais no gene HBB, que codifica a cadeia beta da hemoglobina, resultando em variantes anormais com implicações clínicas significativas. A triagem permite identificar neonatos com risco de desenvolver doenças como anemia falciforme ou hemoglobinopatia C, possibilitando o início precoce de intervenções médicas e acompanhamento adequado (PIEL *et al.*, 2017).

### BASES GENÉTICAS

A hemoglobina S (HbS) e a hemoglobina C (HbC) estão associadas a mutações no gene HBB, localizado no cromossomo 11, e seguem um padrão de herança autossômica recessiva, em que a doença ocorre apenas quando o indivíduo herda duas cópias mutadas do gene (homozigose), uma de cada progenitor. Indivíduos com apenas uma cópia mutada (heterozigotos) são portadores e, no caso da HbS, apresentam o traço falciforme (HbAS), geralmente assintomático. No entanto, sob condições extremas, como altitudes elevadas, desidratação ou esforço físico intenso, essas pessoas podem apresentar sintomas leves devido à deformação de algumas hemácias (PIEL *et al.*, 2017).

Já a anemia falciforme (HbSS), caracterizada pela presença de duas cópias do gene HbS, resulta em hemácias em formato de foice, levando a crises vasocclusivas, anemia e outras complicações graves. Outra condição relacionada, a doença HbSC, ocorre quando há uma cópia do gene HbS e outra do gene

HbC, com manifestações clínicas geralmente mais brandas que a anemia falciforme. A detecção precoce dessas variantes, por meio do teste do pezinho utilizando técnicas como a eletroforese de hemoglobinas ou HPLC, é essencial para prevenir complicações, permitir tratamentos profiláticos e garantir melhor qualidade de vida aos pacientes (PIEL *et al.*, 2017).

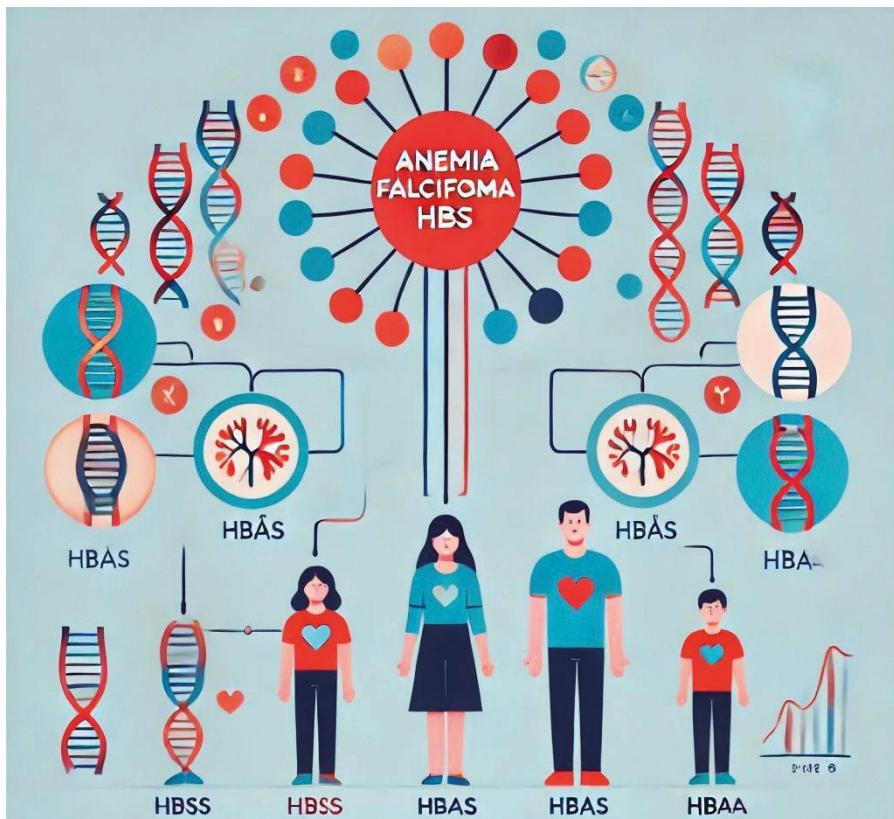


Imagen 1. Herança Genética da Anemia Falciforme (HbSS): diagrama ilustrando o padrão de herança da anemia falciforme. Quando ambos os pais são portadores do traço falciforme (HbAS), há 25% de chance de a criança herdar a condição (HbSS), 50% de chance de ser portadora do traço falciforme (HbAS) e 25% de chance de não apresentar a mutação (HbAA).

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia das hemoglobinopatias HbS e HbC estão relacionadas às mutações genéticas que resultam em alterações estruturais na hemoglobina, modificando suas funcionalidades. Na hemoglobinopatia HbS, após as modificações genéticas, a hemoglobina se torna mais suscetível a formar polímeros quando expostas a situações adversas como hipóxia, acidose ou desidratação. Quando isso ocorre, a HbS se polariza e forma fibras lineares alongadas que alteram a conformação dos glóbulos vermelhos, causando a anemia hemolítica crônica e dor aguda devido a obstrução vaso-oclusiva (VOC) do fluxo sanguíneo e isquemia tecidual (PACE *et al.*, 2021).

Essa isquemia gera espécies reativas de oxigênio (EROS), aumento da expressão de moléculas de adesão e ativação de células do sistema imune, como neutrófilos, plaquetas e monócitos. (PACE *et al.*, 2021). Ademais, a hemólise intravascular de hemácias falciformes gera uma perda de óxido nítrico pela Hb livre, pois são mais rígidas, frágeis, com vida útil menor (10-20 dias) e, portanto, mais propensas a lise. Esses fatores aumentam ainda mais o processo inflamatório crônico causado na anemia falciforme (CONNES *et al.*, 2023).

Além da mudança da conformação, a polimerização da hemoglobina também danifica a membrana das hemácias devido a peroxidação lipídica, que expõe a hemácia à fosfatidilserina, gerando um estado de hipercoagulação. Todos esses fatores juntos contribuem para os sintomas crônicos aos órgãos, como nefropatia falciforme, hipertensão pulmonar e doença pulmonar crônica (PACE *et al.*, 2021).

A hemoglobinopatia HbC é uma condição genética resultante de uma mutação no gene beta-globina que resulta em uma hemoglobina com menor solubilidade se comparada com a hemoglobina A. A diferença entre a HbS e a HbC é que em condições adversas, como hipóxia, a HbC se precipita e forma cristais nos eritrócitos, os tornando mais rígidos, menos maleáveis, com maior densidade e mais desidratados, formando células em forma de alvo ou cristal, o que dificulta a passagem das hemácias pelos capilares estreitos, corroborando para uma maior porcentagem de hemólise (SEGBEFIA E LUCHTMAN-JONES, 2024).

## SINTOMAS

Os sintomas da hemoglobinopatia HbS estão muito relacionados com a fisiopatologia e com a anemia falciforme, então os principais sintomas são: anemia; fadiga; fraqueza; palidez; obstrução do fluxo sanguíneo; dor nos ossos, tórax e abdômen devido a oclusão microvascular e necrose; isquemia tecidual; infecções graves, como pneumonia; embolia pulmonar por obstrução de pequenos vasos e hipóxia (YAWN E JOHN-SOWAH, 2015).

A hemólise que ocorre pode ser intravascular e extravascular (baço e fígado), diminuindo a vida útil das hemácias para aproximadamente 30-40 dias. Isso resulta em uma anemia crônica que pode variar entre leve e moderada, apresentando sintomas como fadiga, palidez, cansaço e fraqueza. Além dos sintomas da anemia, como também ocorre hemólise extravascular, o baço pode se tornar hipertrófico devido ao aumento da remoção de células danificadas e com menor vida útil, aumentando os riscos de infecção e de esplenomegalia por alterar a função imunológica. Assim como a HbS, a formação de Hb em forma de cristais também pode obstruir a microvasculatura e causar isquemia e necrose, porém, isso ocorre em menor frequência se comparado a outra hemoglobinopatia (SEGBEFIA E LUCHTMAN-JONES, 2024).

## DIAGNÓSTICO

O teste do pezinho, utilizado para o diagnóstico precoce das hemoglobinopatias HbS (anemia falciforme) e HbC (hemoglobina C) é extremamente importante para que seja feito um tratamento mais eficaz. A eletroforese de hemoglobina (Hb) é o teste onde as moléculas de Hb, em uma solução alcalina, possuem carga negativa, migram em diferentes velocidades, e quando comparadas a HbA (hemoglobina normal), são classificadas em HbS ou HbC. No Brasil, os métodos mais utilizados são a eletroforese por FIE ou HPLC (PILAR e MANFREDINI, 2018).

No método FIE, as hemoglobinas são separadas em um gradiente de pH estável e as frações de HbS, em neonatos, são facilmente visualizadas nesse método. O HPLC é uma metodologia automatizada, por isso possui maior acurácia quando comparada a outras técnicas. Segundo o Ministério da Saúde, podem ser utilizadas para a triagem neonatal qualquer uma das duas técnicas isoladamente (PILAR e MANFREDINI, 2018).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Os tratamentos disponíveis atualmente e considerados eficazes para a anemia falciforme são o transplante de medula óssea (TMO) e a hidroxiureia (HU). A HU é um medicamento indutor da síntese de HbF, que ao aumentar a concentração desta na corrente sanguínea, reduz a polimerização da HbS e, consequentemente, o número de eritrócitos deformados, densos ou danificados (PILAR e MANFREDINI, 2018). O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é o único tratamento curativo, podendo ser realizado através do TMO ou do sangue de cordão umbilical, visando estabelecer a eritropoiese, restaurar a função de órgãos afetados e reduzir morbimortalidade (SILVA e SALIM, 2022).

Os pacientes que possuem indicação para realizar o transplante estão inseridos nesses critérios: aumento da recorrência de crises vaso-occlusivas e/ou priapismo mesmo usando hidroxiureia (2 ou mais episódios ao ano), vasculopatia cerebral identificada por ressonância nuclear magnética (RNM), presença de oclusão ou estenose observada em RNM ou exame angiográfico, osteonecrose em mais de uma articulação, aloimunização, AVE sem alteração cognitiva grave, fluxo sanguíneo na artéria cerebral média aumentado ( $>200 \text{ cm/s}^2$ ) ao ultrassom doppler transcraniano, e síndrome torácica aguda precoce (SILVA e SALIM, 2022).

De forma complementar, a transfusão de eritrócitos representa uma possibilidade terapêutica para os pacientes com anemia falciforme. A transfusão reduz a parcela de HbS (menor que 30%) por diluição e aumento do hematócrito devido a supressão relativa da produção de hemácias. Essa intervenção melhora o transporte de oxigênio para os tecidos e diminui os efeitos na vascularização referente à falcização. Nos casos de crise de dor, a transfusão é contra indicada exceto em casos onde houver uma baixa da hemoglobina maior que 20% em relação ao valor basal. Crianças menores que 5 anos de idade, é indicado o esquema de transfusão crônica ou hipertransfusão, onde são feitas de forma programada com o objetivo de manter os níveis de hemoglobina S menor que 30% (BARROS *et al.*, 2019).

A principal complicação das transfusões frequentes em pacientes falciformes é a aloimunização contra os抗ígenos das hemácias. O sistema imune produz anticorpos IgG contra o抗ígeno eritrocitário, causando reações hemolíticas, podendo levar o paciente a óbito em casos mais graves (BARROS *et al.*, 2019).

Além disso, pode ser feito o uso profilático de penicilina e administrado a vacina antipneumocócica para aumentar a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Os avanços no controle da doença e na prevenção de infecções e crises de falcização proporcionam uma sobrevida maior e qualidade de vida essencial aos pacientes (PILAR e MANFREDINI, 2018). Dentre os pacientes que realizam o TMO, 95% sobrevivem e 90% apresentam sobrevida livre da doença, ou seja, são considerados curados (SILVA e SALIM, 2022).

No caso da hemoglobinopatia C, o tratamento vai ser individualizado e depende da gravidade dos sintomas e da anemia. Como a maioria dos casos são leves, podem ser acompanhados apenas por suplementação de ácido fólico e tratamento sintomático. Casos mais graves, podem necessitar de transfusão de concentrado de hemácias, além do tratamento sintomático (CASTRO *et al.*, 2024).

## REFERÊNCIAS

- BARROS, R.F.L. *et al.* Transfusão de hemácias em pacientes falcêmicos. **Scire Salutis**, v. 9, n. 1, p. 50-61, 2019.
- CASTRO, M.E.O. *et al.* Hemoglobinopatia C em associação à beta-talassemia: Relato de caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, n. 4, p. 704-705, 2024.
- CONNES, Philippe *et al.* Fisiopatologia vascular da doença falciforme. **La Presse Médicale**, v. 4, pág. 104202, 2023.
- PACE, Betty S.; STARLARD-DAVENPORT, Athena; KUTLAR, Abdullah. Doença falciforme: progresso em direção à terapia medicamentosa combinada. **British journal of haematology**, v. 194, n. 2, p. 240-251, 2021.
- PIEL, F. B., STEINBERG, M. H., & REES, D. C. (2017). Sickle cell disease. *The New England Journal of Medicine*, 376(16), 1561-1573.
- PILAR, Bruna C; MANFREDINI, Vanusa. Triagem neonatal: aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, p. 30-41, 2018.
- SEGBEFIA, Catherine; LUCHTMAN-JONES, Lori. Seeing haemoglobin SC: Challenging the misperceptions. **British Journal of Haematology**, v. 205, n. 2, p. 404-405, 2024.
- SILVA, Isadora Porto Moreira; SALIM, Thais Rocha. Transplante de medula óssea alógênico para tratamento curativo de anemia falciforme em adolescente. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 6, p. 1-7, 2022.
- YAWN, Barbara P.; JOHN-SOWAH, Joylene. Gestão da anemia falciforme: recomendações do relatório do painel de especialistas de 2014. **American family physician**, v. 92, n. 12, p. 1069-1076A, 2015.

## **PERGUNTAS:**

- 1) Qual é a importância do teste do pezinho na detecção das hemoglobinopatias HbS e HbC, e quais são os métodos laboratoriais utilizados para essa triagem?
- 2) Explique como a mutação no gene HBB resulta na fisiopatologia da anemia falciforme e quais são as principais consequências clínicas dessa condição.
- 3) Qual é o padrão de herança das hemoglobinopatias HbS e HbC?
  - a) Dominante autossômico
  - b) Ligado ao cromossomo X
  - c) Recessivo autossômico
  - d) Multifatorial
- 4) Qual das seguintes opções NÃO é uma manifestação clínica comum de anemia falciforme?
  - a) Crises vaso-occlusivas
  - b) Fadiga e fraqueza
  - c) Hipoglicemias graves
  - d) Infecções frequentes
- 5) Qual é o tratamento terapêutico atualmente disponível para anemia falciforme?
  - a) Uso contínuo de hidroxiureia
  - b) Transplante de células-tronco hematopoiéticas
  - c) Administração de eritropoetina
  - d) Transfusões crônicas de sangue