

ISABELA MORAIS BENTO
KAREN DOS REIS BRACCI
DANIELLY BERALDO DOS SANTOS SILVA
GÉRSIKA BITENCOURT SANTOS BARROS

HEMO GLOBINO PATIAS

CAUSAS, SINTOMAS E TRATAMENTOS



ISABELA MORAIS BENTO
KAREN DOS REIS BRACCI
DANIELLY BERALDO DOS SANTOS SILVA
GÉRSIKA BITENCOURT SANTOS BARROS

HEMO GLOBINO PATIAS

CAUSAS, SINTOMAS E TRATAMENTOS



 Atena
Editora

Ano 2025

Editora chefe

Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira Scheffer

Assistente editorial

Flávia Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Yago Raphael Massuqueto Rocha

2025 by Atena Editora

Copyright © 2025 Atena Editora

Copyright do texto © 2025, o autor

Copyright da edição © 2025, Atena

Editora

Os direitos desta edição foram cedidos

à Atena Editora pelo autor.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

A Atena Editora mantém um compromisso firme com a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, assegurando que os padrões éticos e acadêmicos sejam rigorosamente cumpridos. Adota políticas para prevenir e combater práticas como plágio, manipulação ou falsificação de dados e resultados, bem como quaisquer interferências indevidas de interesses financeiros ou institucionais. Qualquer suspeita de má conduta científica é tratada com máxima seriedade e será investigada de acordo com os mais elevados padrões de rigor acadêmico, transparência e ética.

O conteúdo da obra e seus dados, em sua forma, correção e confiabilidade, são de responsabilidade exclusiva do autor, não representando necessariamente a posição oficial da Atena Editora. O download, compartilhamento, adaptação e reutilização desta obra são permitidos para quaisquer fins, desde que seja atribuída a devida autoria e referência à editora, conforme os termos da Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Os trabalhos nacionais foram submetidos à avaliação cega por pares realizada pelos membros do Conselho Editorial da editora, enquanto os internacionais foram avaliados por pareceristas externos. Todos foram aprovados para publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

Hemoglobinopatias: causas, sintomas e tratamentos

Autoras: Isabela Morais Bento,

Karen dos Reis Bracci

Danielly Beraldo dos Santos Silva

Gérsika Bitencourt Santos Barros

Revisão: As autoras

Diagramação: Thamires Camili Gayde

Capa: Luiza Alves Batista

Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

H489 Hemoglobinopatias: causas, sintomas e tratamentos /
Isabela Morais Bento, Karen dos Reis Bracci, Danielly
Beraldo dos Santos Silva, et al. – Ponta Grossa – PR:
Atena, 2025.

Outra autora
Gérsika Bitencourt Santos Barros

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-3523-5

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.235251707>

1. Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos. I.
Bento, Isabela Morais. II. Bracci, Karen dos Reis. III. Silva,
Danielly Beraldo dos Santos. IV. Título.

CDD 616.15

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

+55 (42) 3323-5493

+55 (42) 99955-2866

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DO AUTOR

Para fins desta declaração, o termo 'autor' é utilizado de forma neutra, sem distinção de gênero ou número, salvo indicação em contrário. Da mesma forma, o termo 'obra' refere-se a qualquer versão ou formato da criação literária, incluindo, mas não se limitando a artigos, e-books, conteúdos on-line, acesso aberto, impressos e comercializados, independentemente do número de títulos ou volumes. O autor desta obra declara, para todos os fins, que: 1. Não possui qualquer interesse comercial que constitua conflito de interesses em relação à publicação; 2. Participou ativamente da elaboração da obra; 3. O conteúdo está isento de dados e/ou resultados fraudulentos, todas as fontes de financiamento foram devidamente informadas e dados e interpretações de outras pesquisas foram corretamente citados e referenciados; 4. Autoriza integralmente a edição e publicação, abrangendo os registros legais, produção visual e gráfica, bem como o lançamento e a divulgação, conforme os critérios da Atena Editora; 5. Declara ciência de que a obra será publicada sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0), a qual permite o compartilhamento, armazenamento, reprodução, adaptação e disponibilização em repositórios digitais e outras plataformas, desde que sejam devidamente atribuídos a autoria e os créditos à editora; 6. Assume total responsabilidade pelo conteúdo da obra, incluindo originalidade, veracidade das informações, opiniões expressas e eventuais implicações legais decorrentes da publicação.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação está licenciada sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0), que permite copiar, distribuir, exibir, executar, adaptar e criar obras derivadas para quaisquer fins, inclusive comerciais, desde que sejam atribuídos os devidos créditos ao(s) autor(es) e à editora. Trata-se de uma forma alternativa de licenciamento autorizada pela Lei de Direitos Autorais (Lei nº 9.610/98), adotada com base nos princípios do acesso aberto, promovendo a livre circulação e reutilização do conteúdo acadêmico. 2. Os autores mantêm integralmente seus direitos autorais e são incentivados a divulgar esta obra em repositórios institucionais, plataformas digitais e outros meios, desde que haja a devida atribuição de autoria e menção à editora, conforme os termos da Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0). 3. A editora reserva-se o direito de disponibilizar a publicação em seu site, aplicativo e demais plataformas, bem como de comercializar exemplares impressos ou digitais, quando aplicável. Nos casos de comercialização, seja por livrarias, distribuidores ou plataformas parceiras, o repasse dos direitos autorais será efetuado conforme as condições previstas em contrato específico firmado entre as partes. 4. Em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados, a editora não cede, comercializa ou autoriza o uso de dados pessoais dos autores para finalidades que não tenham relação direta com a divulgação desta obra e seu processo editorial.

Conselho Editorial

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof^a Dr^a Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof^a Dr^a Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Cirênia de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Prof. Dr. Cláudio José de Souza – Universidade Federal Fluminense

Prof^a Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Prof^a Dr^a. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof^a Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPar

Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Prof^a Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás

Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas

Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins

Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Prof^a Dr^a Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Prof^a Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade Federal de Itajubá

Prof^a Dr^a Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse
As informações contidas nesse e-book têm objetivo estritamente
educacional e informativo. Em hipótese alguma pretende substituir
a consulta médica, realização de exames e/ou o tratamento

O presente e-book foi elaborado com o intuito de oferecer uma visão clara, objetiva e acessível sobre as principais alterações genéticas que afetam a estrutura ou a produção da hemoglobina - proteína essencial para o transporte de oxigênio no organismo humano.

As hemoglobinopatias, apesar de terem ampla incidência, especialmente em populações específicas, ainda são temas cercados de dúvidas e desconhecimento, inclusive entre profissionais da saúde. A proposta deste material é, portanto, servir como um recurso educacional e informativo, capaz de auxiliar estudantes, profissionais da área e demais interessados no aprofundamento deste assunto tão relevante.

Nele, abordamos de forma didática as características moleculares da hemoglobina, a base genética das principais variantes, os mecanismos patológicos envolvidos e os avanços nos métodos de diagnóstico e terapias. É importante destacar que, embora tragam impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados, muitas dessas condições podem ser manejadas eficazmente com diagnóstico precoce e acompanhamento adequado.

Reforçamos que as informações aqui contidas não substituem, em nenhuma hipótese, a consulta médica ou a realização de exames laboratoriais. Toda e qualquer conduta diagnóstica ou terapêutica deve ser individualizada e orientada por um profissional de saúde qualificado.

Desejamos a você uma leitura proveitosa e enriquecedora.

Apoio e agradecimentos

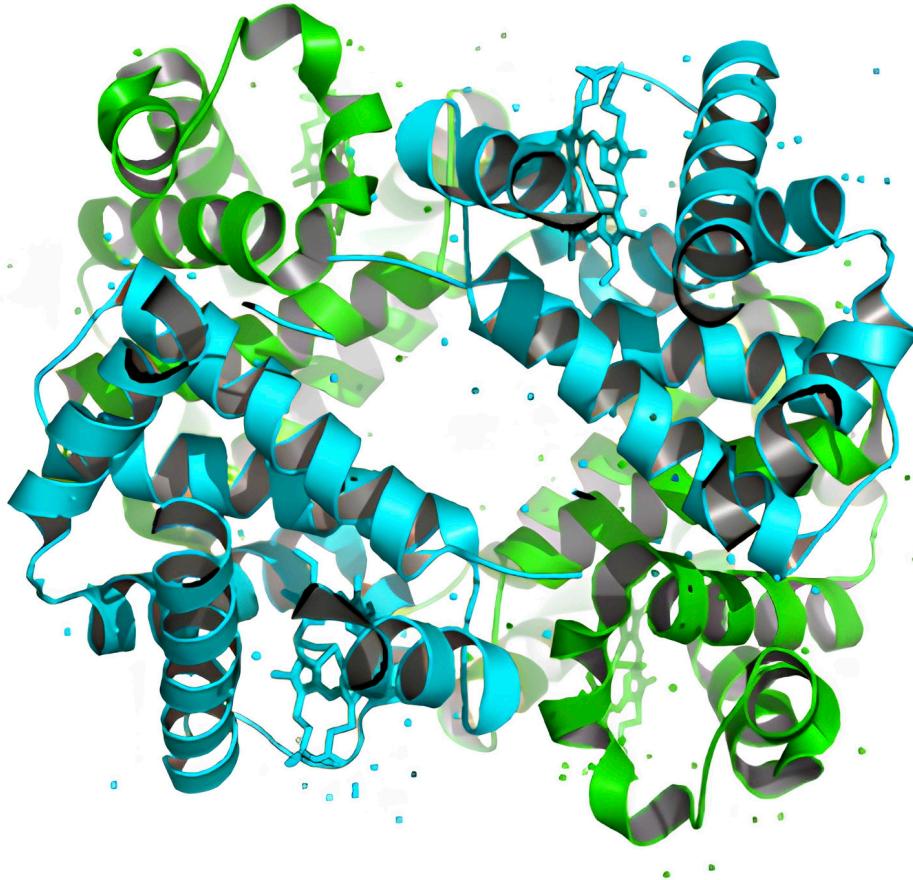
Universidade Prof. Edson Antônio Velano - UNIFENAS, Alfenas,
MG, Brasil

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico -
CNPq, Brasília, DF, Brasil

SUMÁRIO

HEMOGLOBINA	1
HEMOGLOBINOPATIAS	4
DOENÇA FALCIFORME	7
Hemoglobinopatia SC (HbSC)	10
Hemoglobinopatia SD (HbSD)	11
Hemoglobinopatia SE (HbSE).....	11
S-talassemias	11
DOENÇA DA HEMOGLOBINA C	14
DOENÇA DA HEMOGLOBINA D	17
DOENÇA DA HEMOGLOBINA E	20
TALASSEMIAS	23
REFERÊNCIAS	31
SOBRE AS AUTORAS	35

HEMOGLOBINA



PDB: 1gzx

Hemoglobina é uma proteína que compõe as hemárias e tem como função o transporte de oxigênio pelos tecidos, sendo fundamental para o equilíbrio do organismo e sobrevivência das células (DAMASCENO, 2021; MARTINHO, POLAINAS, 2017; MARTINS, 2010).

A hemoglobina possui formato quase esférico e estrutura quaternária, formada por quatro subunidades proteicas (globinas), cada uma é ligada à um grupo heme, o qual contém um átomo de ferro que forma seis ligações: quatro com átomos de azoto do grupo planar de porfina; uma com átomo de azoto da proteína; uma com o oxigênio.(WEATHERALL, 2001).

As globinas são sintetizadas por famílias gênicas, as quais são agrupadas em genes do tipo α e tipo β (Figura 1A e B) (WEATHERALL, 2013). O agrupamento α contém três genes funcionais (α_1 , α_2 e ζ_2); três pseudogenes e um gene de função indeterminada. O agrupamento β contém cinco genes funcionais (β , δ , γ , α_y e ϵ) e dois pseudogenes. Dentro de cada complexo, os genes estão dispostos na ordem em que são expressos durante o desenvolvimento (Figura 1C), formando os diferentes tipos de hemoglobina (WEATHERALL, 2001).

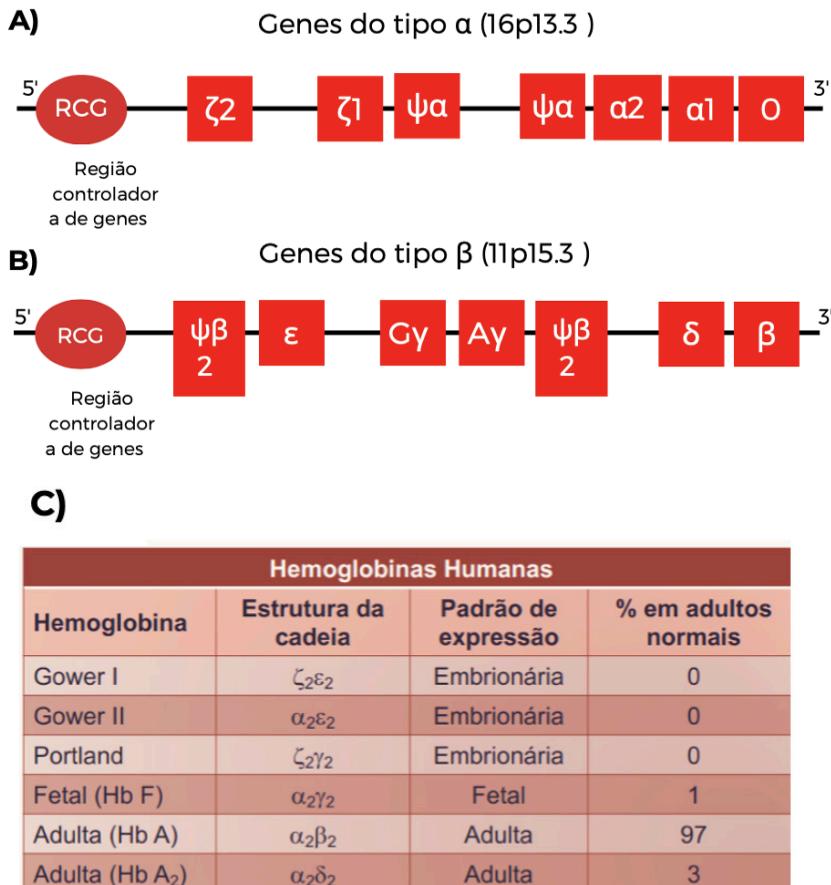


Figura 1: Estrutura das famílias gênicas das globinas. A) Agrupamento de genes α. B) Agrupamento de genes β. C) Tipos de hemoglobinas humanas sintetizadas de acordo com o desenvolvimento. Fonte: Adaptado de NAOUM

Existem diferentes tipos de globinas (Figura 1C), sendo que as hemoglobinas do adulto (HbA) são compostas por duas cadeias α (141 aminoácidos em cada uma) e duas β (com 146 aminoácidos em cada uma). As cadeias α contêm sete α-hélices sendo que as cadeias β possuem oito - Figura 2 - (MARTINHO, POLAINAS, 2017; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008; MARTINS, 2010; TAHER, MUSALLAM, CAPPELLINI, 2021).

A redução da hemoglobina pode provocar uma deficiência na capacidade de transporte de oxigênio aos tecidos. Se a quantidade de hemoglobina cai abaixo dos valores que são considerados em estado de normalidade, ocorre o aparecimento do quadro de anemia (SANTOS, 2021). Uma das causas mais importantes de anemia são alterações nos genes que regulam a produção da hemoglobina (assunto discutido no capítulo 2)

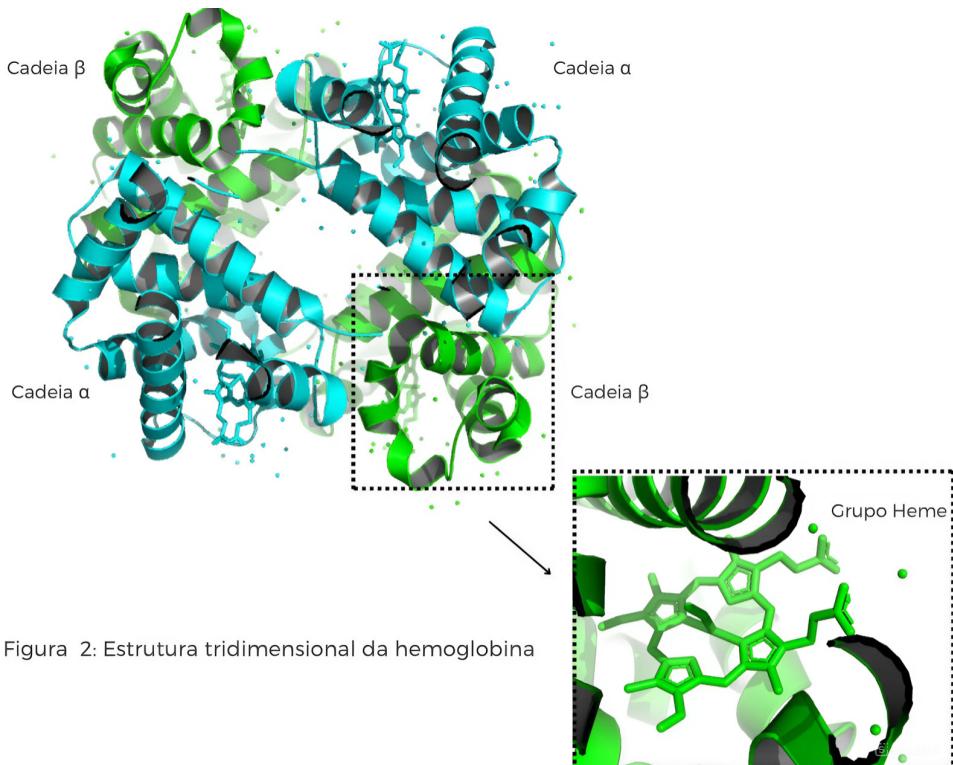
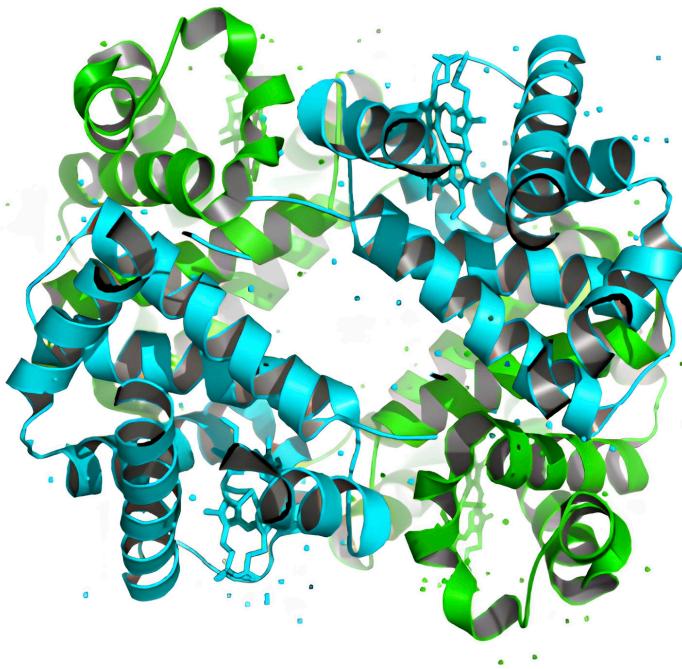


Figura 2: Estrutura tridimensional da hemoglobina

HEMOGLOBINOPATIAS



PDB: 1gzx

Quando o número de glóbulos vermelhos em circulação ou a sua capacidade de transporte de oxigênio é insuficiente para atender às necessidades do organismo, tem-se uma anemia (SANTOS, 2021).

As anemias podem ser de origem ambiental (carência nutricional, por exemplo) ou de origem genética, as quais se enquadram as hemoglobinopatias (MARTINS, 2010; SANTOS, 2021).

Portanto, as hemoglobinopatias são um grupo de doenças genéticas em que são observadas alterações estruturais, de produção das hemoglobinas ou persistência hereditária da hemoglobina fetal (HPFH). Essas alterações são causadas por mutações que ocorrem nos genes que codificam uma ou mais globinas (MARTINHO, POLAINAS, 2017).

As alterações estruturais são aquelas em que a hemoglobina produzida não funciona da forma adequada, o que leva a redução na vida útil dos glóbulos vermelhos e a outras complicações (Tabela 1), como por exemplo a anemia falciforme (HbS) (Figura 3). As alterações de produção são aquelas que resultam em uma diminuição na taxa de produção da hemoglobina, o que leva a graus variados de anemia (Tabela 2), como por exemplo as talassemias. A HPFH é caracterizada por níveis elevados de HbF e um aumento do número de células contendo hemoglobina fetal. (MARTINS, 2010; SANTOS, 2021).

O Programa Nacional de Triagem Neonatal, incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) em 1992, possibilita a investigação oportuna de várias doenças genéticas, incluindo doença falciforme e outras hemoglobinopatias. Dessa forma, crianças diagnosticadas com alguma hemoglobinopatia são acompanhadas com as medidas terapêuticas de controle e estimulação, de forma a reduzir os danos, proporcionando melhor desenvolvimento, qualidade de vida e integração social (BRASIL, 2023).

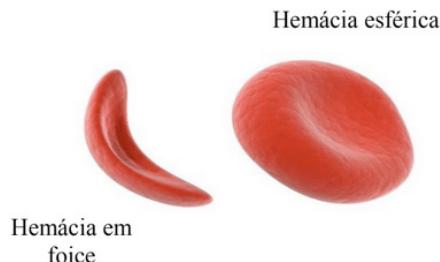


Figura 3: Estrutura da hemácia esférica e em forma de foice. Fonte: BVSMS

Tipos	Variante patogênica	Cadeia da Hemoglobina	Efeito fisiopatológico
HbS	Glu6Val ou Glu7Val	β-globina	HbS desoxigenada polimerização- células falciformes- oclusão vascular e hemólise.
HbC	Glu6Lys ou Glu7Lys	β-globina	Pode causar anemia livre.
HbD	Gln121glu	β-globina	Não há alteração hematológica ou manifestação clínica na forma homozigota
HbE	Glu26Lys ou Glu27Lys	β-globina	Pode causar anemia livre.
Hb Hammer smith	Phe42Ser ou Phe43Ser	β-globina	Hb instável - precipitação da Hb- hemólise e baixa afinidade pelo oxigênio
Hb Hyde Park (HbM)	His92Tyr ou His93Tyr	β-globina	A substituição torna o ferro oxidado do heme resistente à meta-hemoglobina redutase - HbM. não pode transportar oxigênio - cianose (assintomático)
Hb Kempsey	Asp99Asn ou Asp100Asn	β-globina	A substituição mantém a Hb na estrutura de seu estado de alta afinidade pelo O2 - menos O2 para os tecidos - policitemia

Tabela 1: hemoglobinopatias provenientes de mutações pontuais

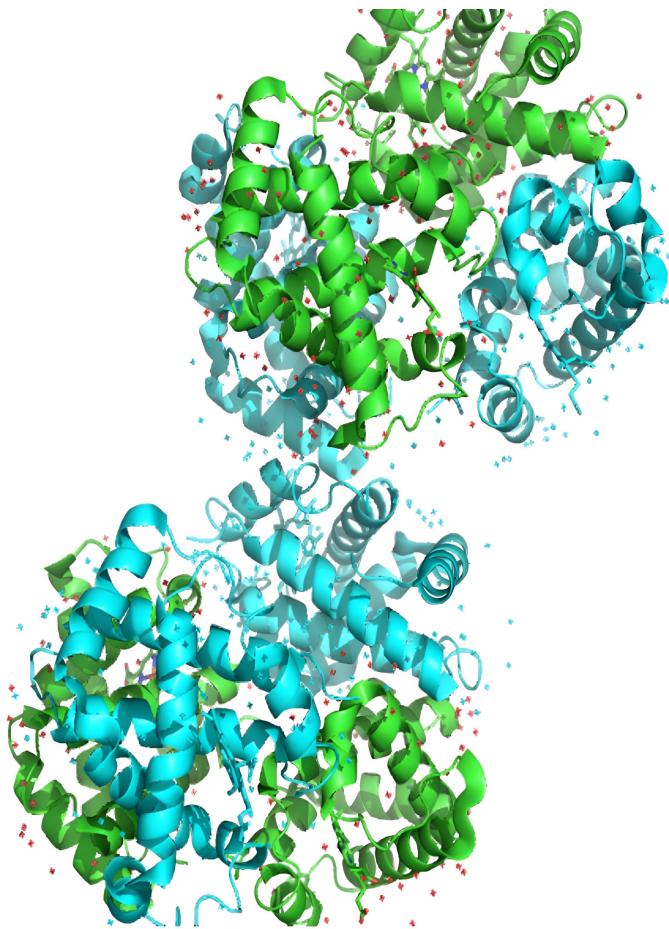
Por serem as formas mais comuns e terem relevância clínica, as hemoglobinas S, C, D e E são descritas com maiores detalhes nos capítulos 3,4,5 e 6

As talassemias foram descritas com maiores detalhes no capítulo 7

Tipos	Alteração genética	Cadeia da Hemoglobina	Efeito fisiopatológico
Talassemia-α (Hidropsia fetal)	Mutações ou deleções nos genes HBA1 ou HBA2 no cromossomo 16p13.3, deleção de ZF, síndrome ATR-Z (mutações que deletam apenas o LCR do complexo α-globina, também têm sido apontadas como uma possível causa).	α-globina	Hidropsia fetal: edema, grande hepatoesplenomegalia. A ausência de cadeias α leva a morte poucas horas pós nascimento ou ao final da gestação, pois não há HbA ou HbF. Doença da HbH: anemia hemolítica crônica (grau variado), alterações ósseas e esplenomegalia (neonatos: predominio de HbF, 10-20% de Hb Bart's, pouca quantidade de HbH). Adultos: predominio de HbA e 5-30% de HbH). Traço α-talassêmico: não apresentam sintomas e o ferro sérico é normal, porém, há presença de microcitose e hipocromia (neonatos: 5-10% de Hb Bart's). Portador silencioso: assintomáticos. Pode haver hipocromia leve de difícil detecção (neonatos: podem ter 1-2% de Hb Bart's).
Talassemia-β	Cromossomo 11 na posição p13-pter.	β-globina	Diferentes graus de anemia microcítica hipocrômica hemolítica, hipodesenvolvimento somático e sexual, menor crescimento pôndero-estatural, redução da massa muscular, anormalidades ósseas, alterações dentárias, faciais e articulares, aumento da facilidade de ocorrer fraturas esqueléticas, alterações cardíacas, lesões hepáticas, sobrecarga de ferro, alterações endócrinas, esplenomegalia, hiperesplenismo, hiperplasia de medula óssea, úlceras nos membros inferiores, deficiência de ácido fólico, trombose, ...

Tabela 2: Hemoglobinopatias provenientes pela redução parcial ou total dos genes das globinas

DOENÇA FALCIFORME



PDB: 2HBS

Segundo o Ministério da Saúde (MS, 2018), a doença falciforme é umas das alterações genéticas mais frequentes no Brasil e constitui- se em um grupo de doenças genéticas caracterizadas pela predominância da hemoglobina S (HbS) nas hemácias: anemia falciforme (HbSS), HbSC, HbSD, HbSE e S-talassemias.

O diagnóstico da doença falciforme é realizado por meio de cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), eletroforese por focalização isoelétrica (IEF) (Figura 4) e também testes genéticos. Caso o primeiro exame seja positivo para o diagnóstico de alguma das doenças falciformes na triagem neonatal, o IEF deve ser realizado para confirmação do resultado (BRASIL., 2018).

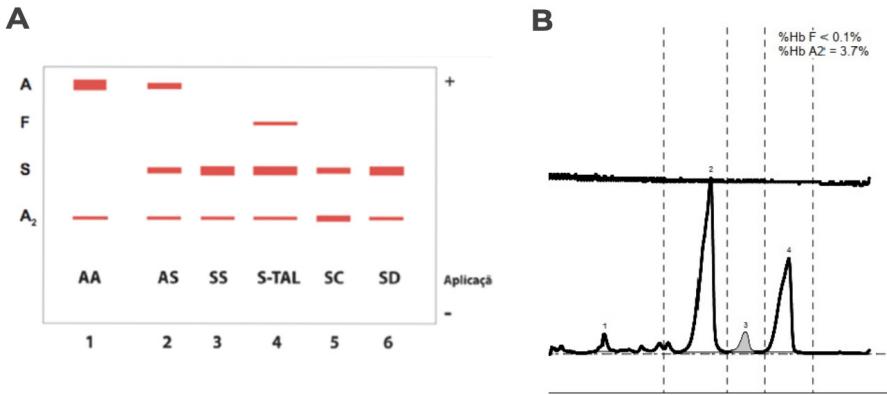


Figura 4: Exames realizados para diagnóstico da doença falciforme. A) Eletroforese por focalização isoelettrica de uma hemoglobina (AA- Hemoglobina padrão normal - Hb AA; AS- Portador assintomático - Hb AS; SS - Anemia Falciforme - HbSS; S-Tal - Aumento hemoglobina A2 e hemoglobina F; SC- HbSC; SD - HbSD). Fonte: INGOH 2020. B) Cromatografia líquida de alta resolução de hemoglobina (1-Hemoglobina Glicada 2- HbA; 3- HbA2; 4- Hb S).Fonte:LGBM

A Anemia Falciforme (HbSS) é condicionada uma mutação de caráter autossômico recessivo, a qual pode ocorrer ao acaso durante a gametogênese ou herdada em homozigose por meio dos dois genitores heterozigóticos (Figura 5). Essa mutação acarreta a formação de uma hemoglobina anormal (formato de foice), ver figura 3 (BRASIL., 2018). Quando a alteração é herdada por um único genitor, observa-se o traço falciforme (HbAS). Pessoas com HbAS não apresentam sintomas clínicos relevantes e não necessitam de tratamentos.

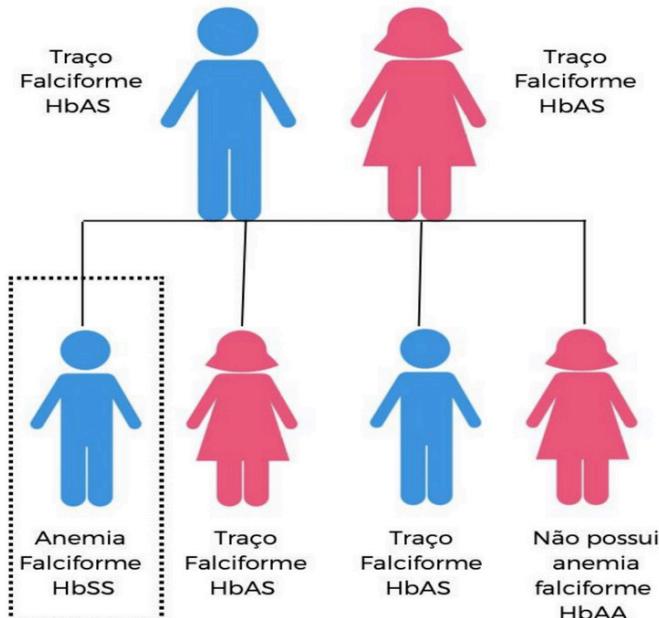


Figura 5: Padrão de herança da anemia falciforme (HbSS). Fonte: Adaptado de NUPAD

A mutação que causa a HbSS é do tipo pontual que substitui Adenina (A) por Timina (T) causando a mudança do ácido glutâmico para o aminoácido valina no códon 6 da cadeia β -globina - Figura 6- (ARISHI et al., 2021). O ácido glutâmico é hidrofílico e a valina é hidrofóbica. Essa modificação leva à formação de polímeros insolúveis que “dobram” a hemoglobina.

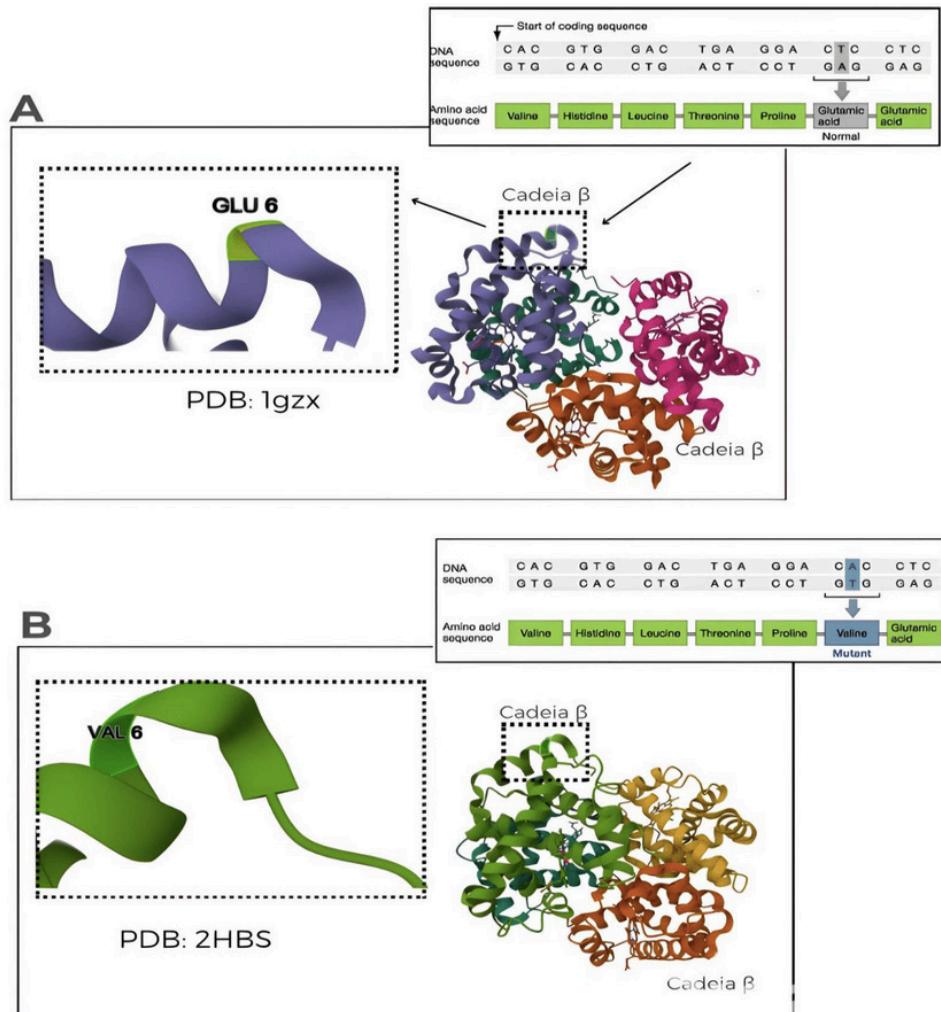


Figura 6: Estruturas 3D das hemárias. A) Hemoglobina sem mutação. B) Hemoglobina S (anemia falciforme)

A HbSS faz com que as hemárias assumam uma configuração em forma de foice (depranocito), quando expostos a um baixo limiar de oxigênio, ou em meio ácido com o pH reduzido ou em temperaturas elevadas. Esse formato é resultado de uma interação hidrofóbica da HbSS com outras moléculas de hemoglobinas, desencadeando formas gelatinosas de polímeros (Figura 7), chamados tactoides (MARÇAL et al., 2022)

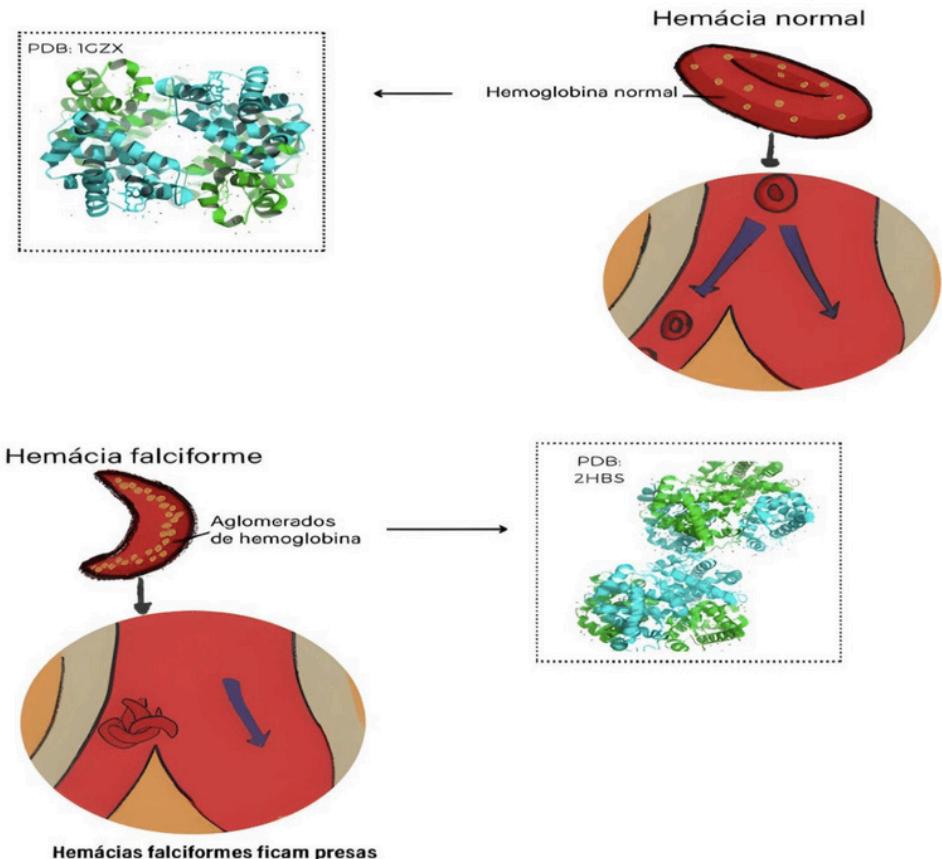


Figura 7: Hemácias esféricas e em forma de foice. Fonte: Adaptado de GREGORIO

O processo de falcização, inicialmente, pode ser reversível caso ocorra uma reoxigenação. Porém, se esse processo é repetido, pode provocar danos na membrana da hemácia, tornando a forma de foice irreversível (MARÇAL et al., 2022). Os sintomas da anemia falciforme podem variar entre leves ou graves de acordo com o paciente. Alguns sintomas frequentes são crise de dor, síndrome mão-pé, infecções, úlcera na perna e também sequestro do sangue no baço (SOUZA et al., 2021).

HEMOGLOBINOPATIA SC (HbSC)

A HbSC ocorre em heterozigose, ou seja, o indivíduo herda em um alelo a mutação HbS (descrita anteriormente), e em outro alelo, a mutação no gene da β -globina no códon 6 ($GAG \rightarrow AAG$), resultando na substituição do ácido glutâmico pela lisina na cadeia da β -globina (mais detalhes no capítulo 3). Normalmente esses indivíduos apresentam sintomas mais leves da doença (PECKER et al., 2017).

HEMOGLOBINOPATIA SD (HbSD)

Heterozigotos HbSD resultam quando HbS é herdado de um dos pais e a mutação HbD é herdada do outro. HbD é um grupo de pelo menos 16 variantes na cadeia da β -globina. A variante mais comum é derivada de uma mutação pontual no gene da β -globina na primeira base do códon 121 (GAA \rightarrow CAA) com a substituição de glutamina por ácido glutâmico na cadeia β -globina (mais detalhes no capítulo 4). Quando o indivíduo possui o genótipo HbSD, o resultado são manifestações clínicas moderadas a graves (Tabela 3); esta associação pode ser clinicamente semelhante à HbSS (ADEKILE et al., 2010). São observados dores decorrentes de eventos vaso-occlusivos (complicações mais comuns). Além disso, acidente vascular cerebral e síndrome torácica aguda podem ocorrer em portadores desse genótipo (TORRES et al., 2015).

HEMOGLOBINOPATIA SE (HbSE)

A HbE é uma variante que resulta de uma substituição de lisina por ácido glutâmico na posição 26 da cadeia da β -globina (mais detalhes no capítulo 5). Essa anormalidade nucleotídica também resulta em talassemia leve devido à diminuição da produção da cadeia β globina (mais detalhes capítulo 5). Quando associados, HbS e HbE, resulta no genótipo HbSE. À medida que a quantidade de hemoglobina fetal diminui e a hemoglobina S aumenta, uma anemia hemolítica leve aparece no estágio inicial do desenvolvimento. Os pacientes HbSE apresentam alguns dos sintomas da anemia falciforme, incluindo anemia leve a moderada, aumento do risco de infecção e crises dolorosas de falcização (KHAMEES et al., 2021)

S-TALASSEMIAS

S-talassemias são causadas por diferentes mutações. Basicamente é a junção de um alelo HbS com outro alelo mutado que condiciona para algum tipo de talassemia α ou β (mais detalhes no capítulo 6). Por exemplo, no caso da β -talassemia, as mutações podem resultar em perda parcial (alelo β^+) ou perda completa (alelo β^0) da função da β -globina. Portanto, as manifestações da HbS- β -talassemia dependem se o indivíduo tem um alelo β^+ ou β^0 . A HbS- β^0 se manifesta de maneira semelhante à HbSS, enquanto a HbS- β^+ causa sintomas que geralmente são menos frequentes e menos graves que a HbSS (FIGUEIREDO, 2015)

Diagnóstico	Gravidade Clínica	Hb (g/dL)	VCM	Reticulócitos (%)	Morfologia	Eletroforese de Hb (%)
SS	moderada a grave	7,5 (6,0-9,0)	93	11 (4-30)	Hemárias em foice, em alvo e eritroblastos frequentes	S: 80-90 F: 2-20 A2<3,5
SC	leve a moderada	11,0 (9,0-14,0)	80	3 (1,5-6,0)	Hemárias em alvo frequentes hemárias em foice raras	S: 45-55 C: 45-55 F: 0,2 -8,0
S/Beta+	leve a moderada	11,0 (8,0-13,0)	76	3 (1,5-6,0)	Discreta hipocromia microcitos e, hemárias em foice	S: 55-45 A1: 15-30 F: 1-20 A2> 3,6
S/BetaO	leve a grave	8,0 (7,0-10,0)	69	8 (3-18)	Acentuada hipocromia microcitos e, hemárias em alvo e foice	S: 50-85 F: 2-30 A2> 3,6
AS	Assintomático	normal	normal	normal	normal	S: 38-45 A1: 55-65 A2: 1-3

Tabela 3: Diferencial laboratorial das doenças falciformes

Fonte: Adaptado do INGOH

Os medicamentos que são utilizados no tratamento, de modo geral, da doença falciforme variam a cada situação. Nos momentos de crises e complicações são utilizados Hidroxiureia, ácido fólico, analgésicos, anti-inflamatórios e também quelantes de ferro, além dos medicamentos, também pode ser necessária a transfusão sanguínea. O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) (Figura 8) é o único tratamento curativo da doença falciforme (BRASIL., 2018). Pessoas HbSS ou HbS-β-talassemia com complicações graves não infecciosas relacionadas a vasoclusão são potencialmente candidatos ao procedimento.

TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

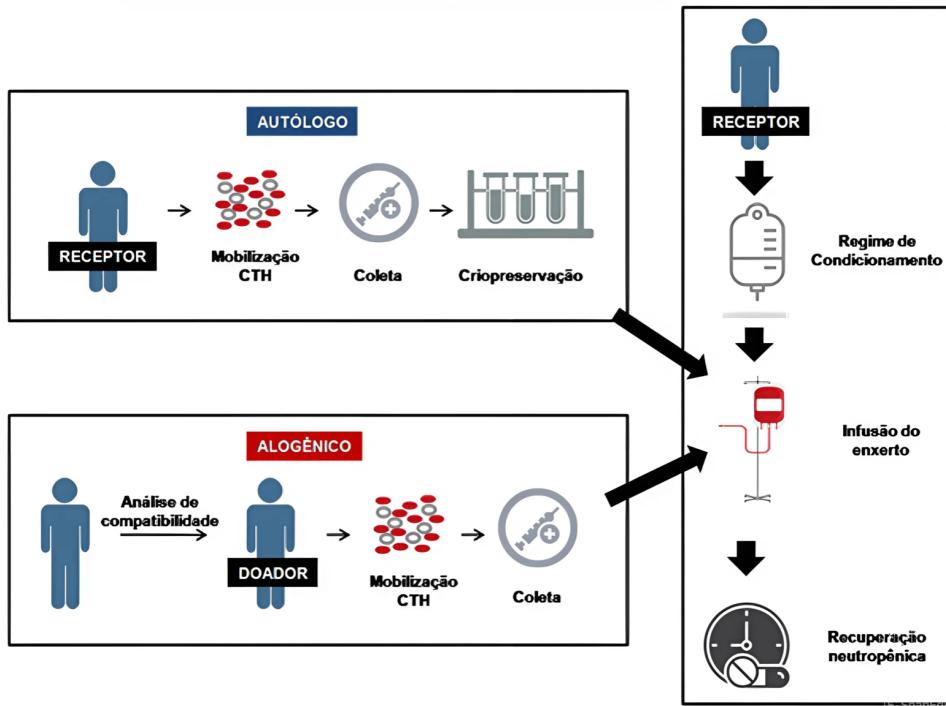
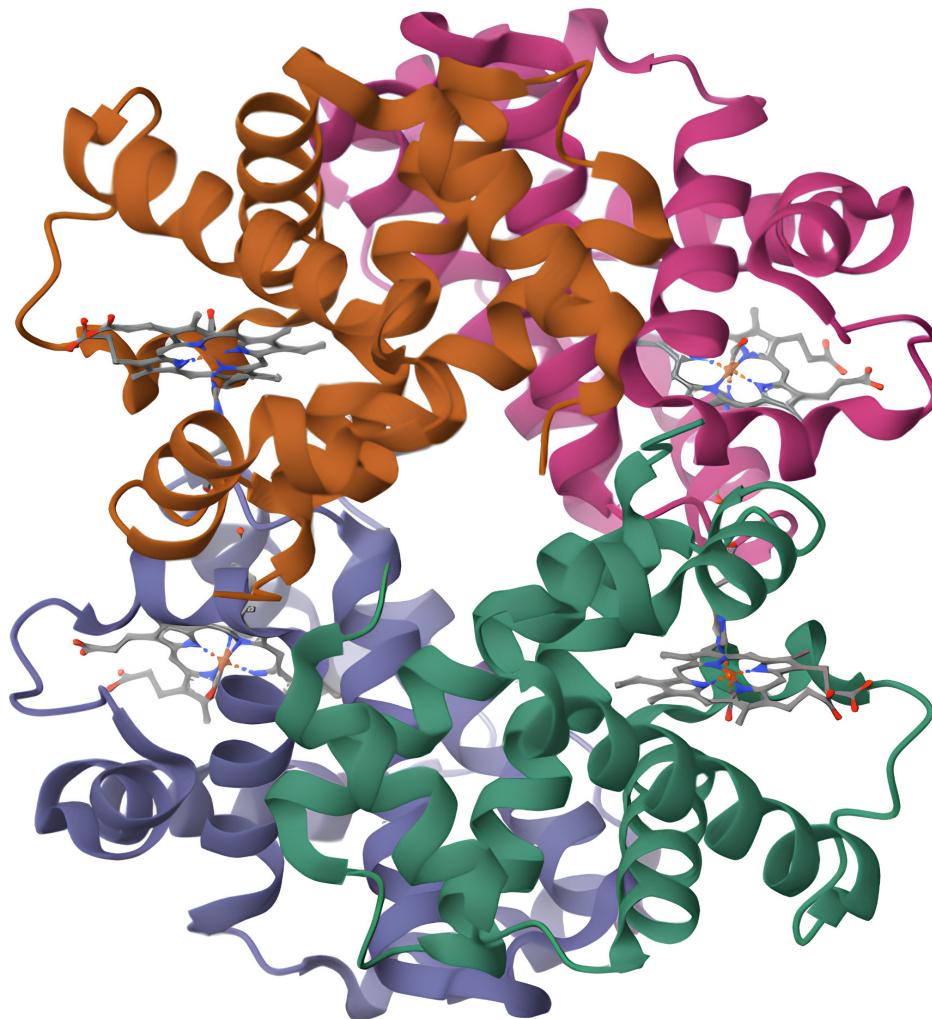


Figura 8: Transplante de Células Tronco Hematopoieticas. Fonte: Baeta, 2020

DOENÇA DA HEMOGLOBINA C



PDB: 3S65

A hemoglobina C (HbC) é uma das variantes estruturais de hemoglobina mais comuns. A HbC é uma mutação no gene da β -globina, no códon 6 (GAG-AAG), ocasionada na substituição do ácido glutâmico por lisina (figura 9). A afinidade da HbC por oxigênio é ligeiramente reduzida (ANGULO, PICADO, 2009; PIEL et al., 2013; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

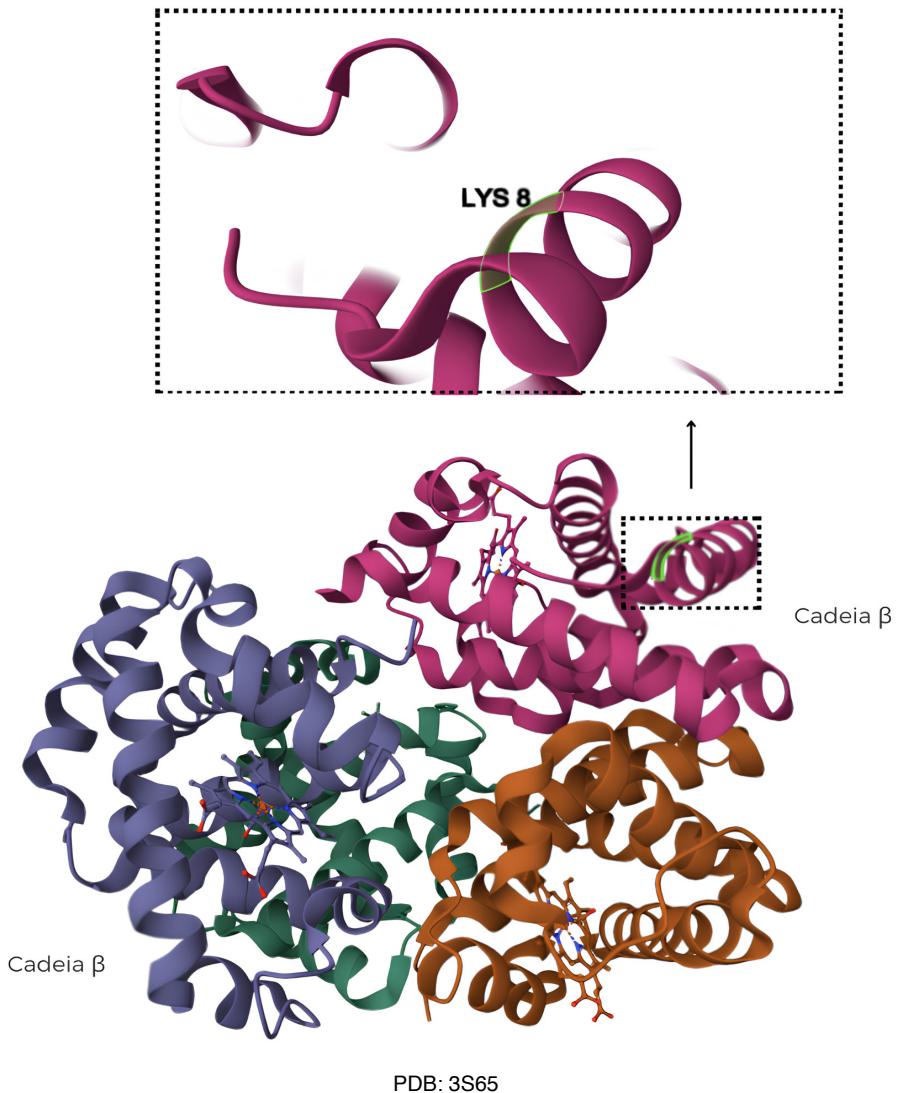


Figura 9: Estrutura 3D da Hemoglobina C

As mutações podem ocorrer em homozigose ou heterozigose, sendo que esta última pode ocorrer em associação com outras mutações como a HbS ou Talassemias.

O homozigoto HbCC pode manifestar anemia hemolítica leve/moderada; esplenomegalia; cristais de hemoglobina C (Figura 10); reticulocitose e baixo VCM; tempo de vida reduzido dos eritrócitos, além de poder haver traços de diseritropoiese e certo grau de eritropoiese ineficaz. Apesar de todos os sintomas, a expectativa de vida é normal e não há falcização das hemácias. O indivíduo HbAC (heterozigoto) é assintomático (ANGULO, PICADO, 2009; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

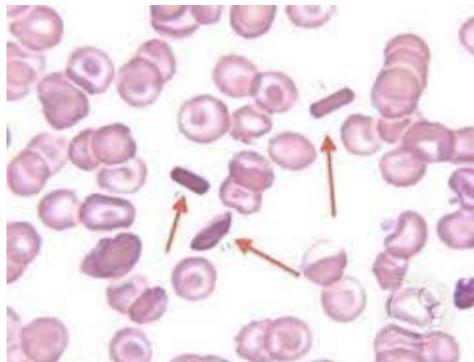


Figura 10: Cristais de hemoglobina C. As setas indicam os cristais.

Fonte: LAZARCHICK, 2008

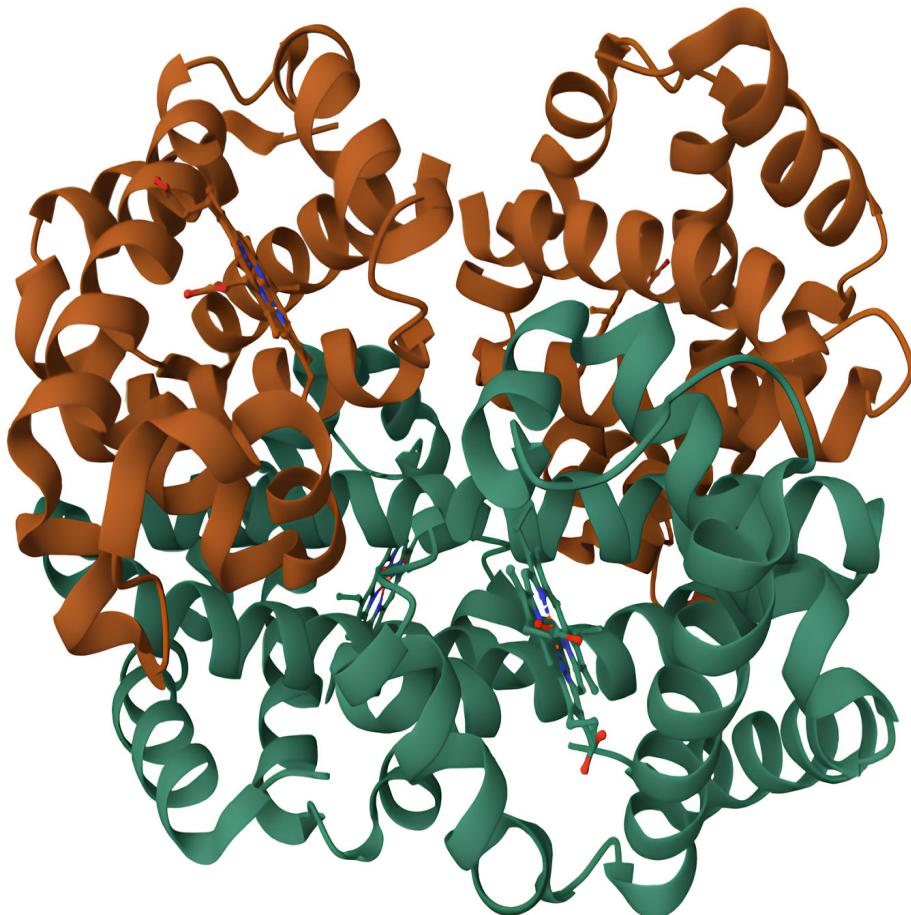
Para a maioria das pessoas com HbCC, é necessário a suplementação de ácido fólico para amenizar os sintomas de anemia. Embora haja esplenomegalia, profilaxia antibiótica de longo prazo não é indicada, já que a função do fígado permanece normal (KARNA, JHA, AL ZAABI, 2023).

A HbC, pode ser herdada em combinação com outras anomalias, tornando-se mais clinicamente relevante:

1. **HbS** (dando origem, nesse caso, à uma forma de doença falciforme): causa anemia hemolítica crônica e crises intermitentes de células falciformes.
2. **β -talassemia** (talassemia da hemoglobina C- β): causa anemia hemolítica moderada com esplenomegalia (PIEL et al., 2013; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

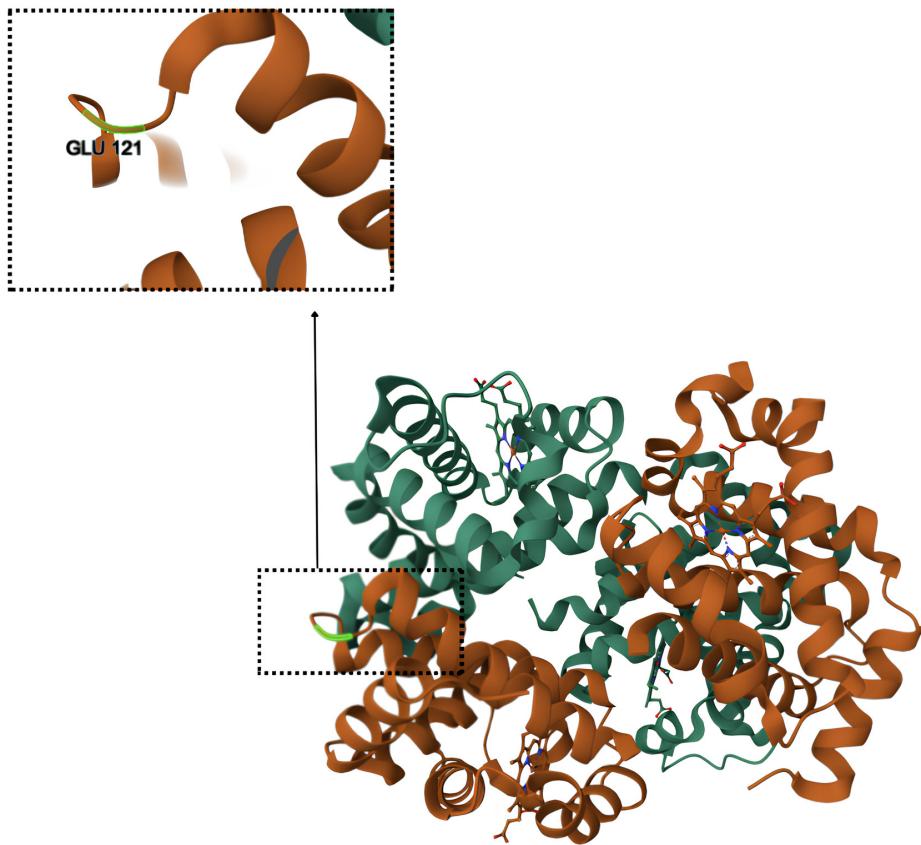
Outro fato interessante é que a hemoglobina C confere proteção quase total contra malária por *Plasmodium falciparum* em homozigotos e em heterozigotos. A principal relação evidente entre a anemia falciforme e a malária está relacionada à alta incidência de casos da doença em locais endêmicos da malária. Porém, ainda não se sabe, ao certo, a causa para tal (ANGULO, PICADO, 2009; PIEL et al., 2013; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

DOENÇA DA HEMOGLOBINA D



PDB: 1V75

A doença da hemoglobina D possui 15 variantes conhecidas, a mutação pontual no gene da beta-globina, localizado na primeira base do códon 121 da substituição da glutamina pelo ácido glutâmico (Figura 11) pode ser encontrada em 5 tipos sendo eles,HbD-Punjab, HbD-Los-Angeles, HbD-North-Carolina, HbD-Portugal e HbD-Chicago (SINGH et al., 2023).



PDB: 1V75

Figura 11: Estrutura 3D da hemoglobina D

A doença da hemoglobina D pode ocorrer em quatro formas diferentes: HbDD; HbAD; HbSD e HbD/ β -talassemia. A HbDD é rara e geralmente se apresenta com anemia hemolítica leve e esplenomegalia leve a moderada.

A HbAD é uma condição benigna, ou seja, sem sintomas aparentes, mas quando a HbD está associada à HbS ou β -talassemia, condições clínicas como doença falciforme e anemia hemolítica moderada podem ser observados.

A HbD herdada em conjunto com HbS pode levar a polimerização aumentando o risco de falcização devido a um menor tempo de trânsito dessas células nos capilares sanguíneos. Portanto, pessoas com a associação HbS/HbD-Punjab podem ter anemia severa; eventos vasos-occlusivos; síndromes torácicas agudas e acidentes vasculares cerebrais; como também serem assintomáticos (TORRES et al., 2015; DENIC et al., 2021)

A associação HbD-Punjab/β-talassemia pode levar a um quadro de anemia microcítica (Figura 12) e hipocrômica leve, entretanto não apresenta alterações hematológicas e clínicas relevantes (DENIC et al., 2021).

O tratamento consiste no alívio dos sintomas associados que aparecem ao decorrer da vida. Alguns tratamentos são medicamentosos ou cirúrgicos, sendo a transfusão sanguínea o mais utilizado em determinados casos. Portanto, podem variar a cada paciente e a cada evolução da doença (KOHNE.,2011).

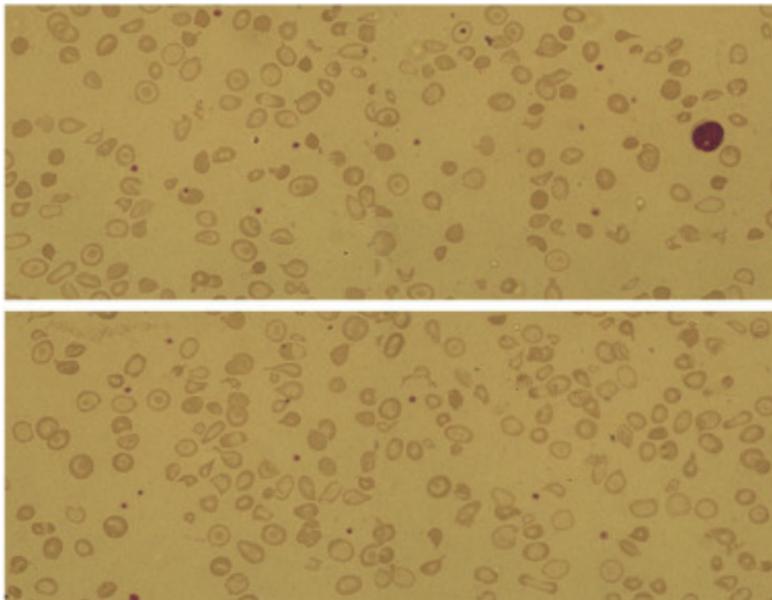
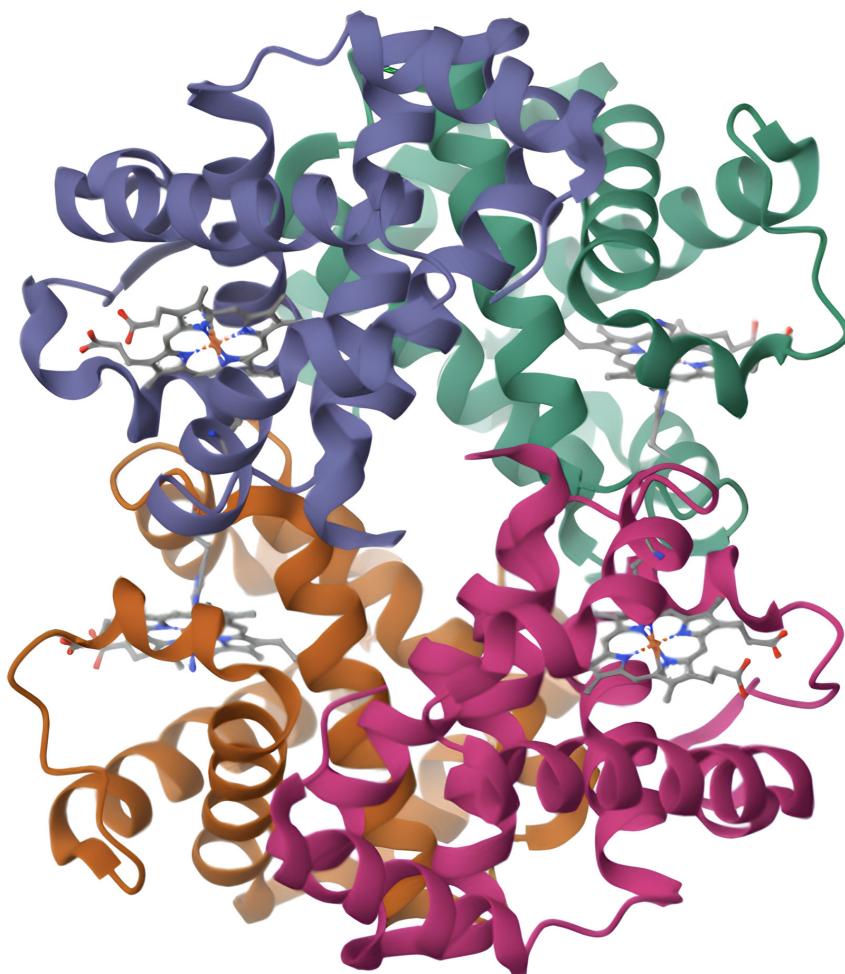


Figura 12: hemoglobina com microcitose. Fonte: Goretti, 2022

DOENÇA DA HEMOGLOBINA E



PDB: 1NQP

A hemoglobina E é causada pela mutação pontual no gene da β -globina, que resulta na substituição de lisina por ácido glutâmico na posição 26 (figura 13).. Como resultado, a produção de β -globina é diminuída. A HbE apresenta defeitos estruturais e proporciona fenótipo semelhante a talassemia. A HbE é instável e pode formar corpos de Heinz sob estresse oxidativo (VICHINSKY., 2007).

Essa mutação é comum do mundo, principalmente na região da Ásia. Em 1954 a HbE foi considerada a quarta maior hemoglobina anormal identificada (FUCHAROEN et al., 2012).

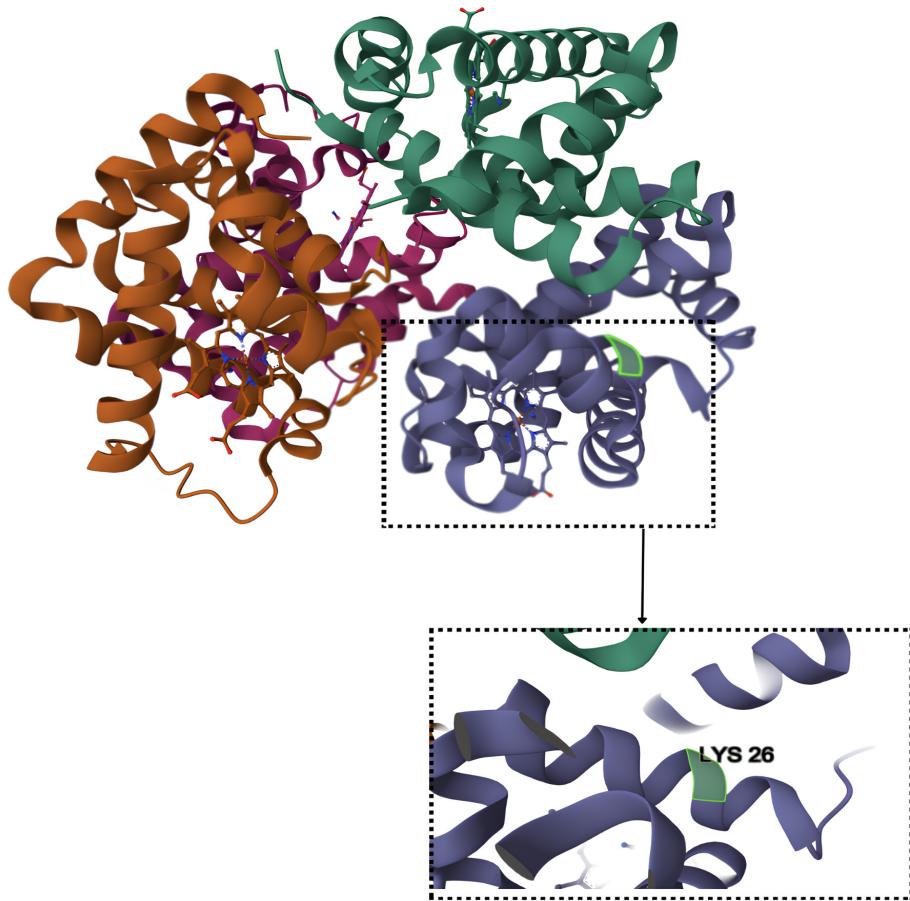


Figura 13: Estrutura 3D da hemoglobina E

O genótipo HbAE está associado a microcitose moderadamente grave, mas geralmente não há anemia. Entretanto, indivíduos com HbEE, apresentam anemia moderada semelhante ao traço da talassemia.

Quando associados, HbS e HbE, resulta no genótipo HbSE. Os pacientes HbSE apresentam alguns dos sintomas da anemia falciforme, incluindo anemia leve a moderada, aumento do risco de infecção e crises dolorosas de falcização(KHAMEES et al.,2021)

Quando a β -talassemia é combinada com HbE, como na Hb E/ β 0 -talassemia, os pacientes podem ter anemia significativa que requer transfusão sanguínea de forma semelhante aos pacientes com β -talassemia intermediária.

Devido a grandes variações é possível encontrar diferentes sintomas, principalmente, aumento do baço (Figura 14) e do fígado; anemia moderada; icterícia (FUCHAROEN et al., 2000). De maneira geral, existe uma série de tratamentos diferentes, mas a maioria requer transfusão sanguínea e suplementação com ácido fólico (VICHINSKY, 2007).

Pessoas que não necessitam de transfusão devem ser medidos a ferritina sérica pelo menos duas vezes por ano, caso os níveis de ferro aumentem, eles devem ser controlados por cursos intermitentes de agentes quelantes para manter os níveis de ferritina normais (FUCHAROEN et al., 2012).

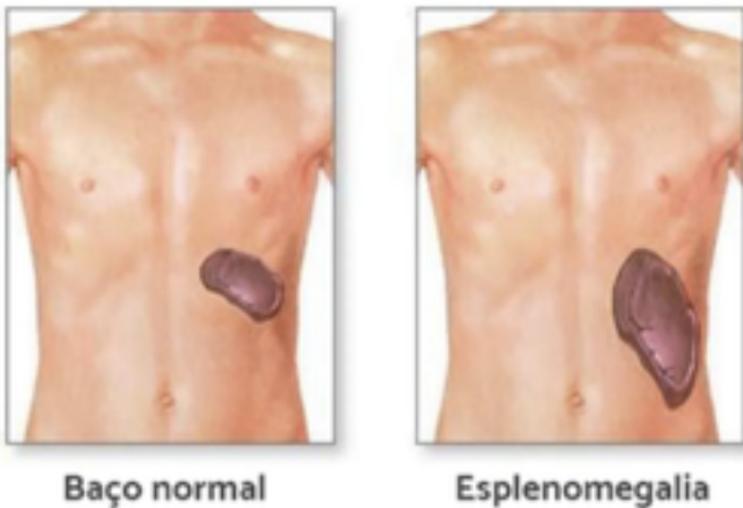
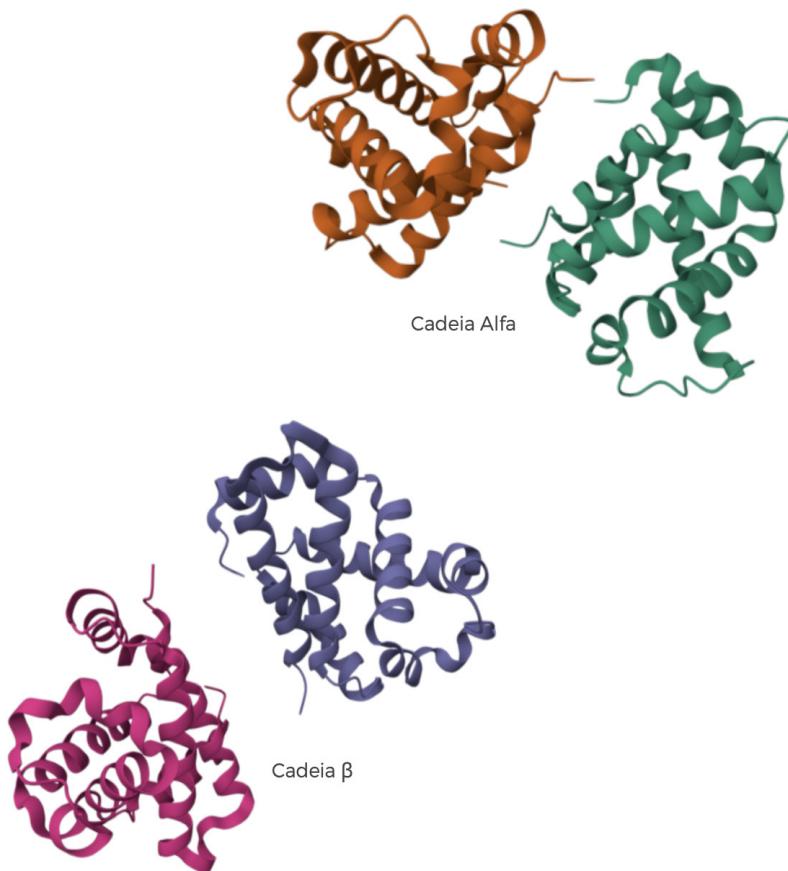


Figura 14: Aumento do baço. Fonte: ABRASTA

TALASSEMIAS



As talassemias são decorrentes de mutações genéticas e estão entre as hemoglobinopatias mais prevalentes do mundo (SHAFIQUE et al. 2023; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013). Foram associadas mais de 200 variantes diferentes ao fenótipo da doença (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

As talassemias são divididas em dois grupos, alfa e beta, caracterizadas por hipocromia e microcitose (decorrentes da produção inadequada de hemoglobina), e também eritropoiese ineficiente e anemia hemolítica (causadas pelo acúmulo desequilibrado de globina) (figura 15) (SHAFIQUE et al. 2023; FERRIS, 2018; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

Nas talassemias o paciente tem redução ou ausência da síntese de um ou mais tipos de cadeias de globina que constituem as hemoglobinas, podendo ser heterozigoto (apenas um gene talassêmico), homozigoto (dois genes talassêmicos) ou heterozigoto composto (FERRIS, 2018; MARTINHO, POLAINAS, 2017; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008), ver tabela 2.

Já a cadeia que é produzida normalmente, pela ausência da outra cadeia, com a qual se combinaria, começa a se acumular e precipitar na hemácia, causando lesão na membrana e destruição prematura da célula (SHAFIQUE et al. 2023; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

Todos os sintomas são oriundos do desequilíbrio dessa síntese, e a gravidade é diretamente proporcional à gravidade desse desequilíbrio (MARTINHO, POLAINAS, 2017; PONDARRE, 2021; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

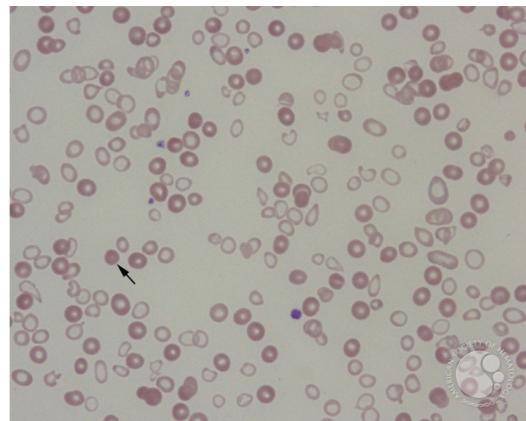


Figura 10: Hemograma de um paciente portador de talassemia contendo microcitose e hipocromia

Fonte: LAZARCHICK, 2009

As cadeias α -globina são codificadas por quatro genes diferentes, dois genes HbA1 e HbA2 em cada cópia do cromossomo 16 (16p13.3) homólogo (Figura 1). Pessoas com α -talassemia apresentam variantes nos dois ou em um destes genes (Figura 16) (MARTINHO, POLAINAS, 2017; CARLOS, 2018; PONDARRE, 2021).

O gene HbA1 é responsável por um terço da síntese total da α -globina e o gene HbA2, por dois terços, portanto, mutações localizadas no HbA2 resultarão em consequências mais graves do que mutações no gene HbA1 (MARTINHO, POLAINAS, 2017; CARLOS, 2018; PONDARRE, 2021).

São quatro as possibilidades genéticas de uma pessoa apresentar este tipo de talassemia. Um indivíduo normal apresenta quatro genes ativos, enquanto que portadores silenciosos, três. Pessoas com traço α -talassêmico possuem dois genes ativos, e, portadores da doença da HbH, apenas um. A hidropsia fetal é incompatível com a vida e os portadores não possuem nenhum gene ativo, essa condição também é conhecida como HbBart's (FERRIS, 2018; PONDARRE, 2021; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

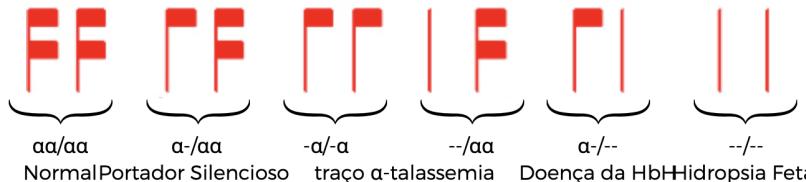


Figura 16. Alterações genéticas no gene α -globina que condicionam para os diferentes tipos de α -talassemias Fonte: <http://www.talassemias.com.br/talassemias/tal-alfa.htm>

Alterações genéticas	Normal $\alpha\alpha/\alpha\alpha$	Portador silencioso $\alpha/\alpha\alpha$	traço α -talassemia $\alpha/\alpha\alpha \alpha/\alpha \text{--}/\alpha\alpha$	Doença da HbH $\alpha/\text{--}$	Hidropsia Fetal $\text{--}/\text{--}$
Produção da cadeia α -globina	100%	75%	50%	25%	0%

Tabela 4. Produção de α -globina de acordo com a alteração genética encontrada

Fonte: Adptado de Thompson & Thompson, p. 943

Apesar de determinadas mutações pontuais em regiões críticas desses genes resultarem em α -talassemias, elas são provocadas, mais comumente, por deleções de 3,7 e 4,2 kb de DNA (Figura 16) em apenas um gene em cada cromossomo homólogo (Fichera et al., 1997).

Além dos dois genes α idênticos em cada cromossomo 16, as sequências intrônicas ao redor deles também são similares, isso facilita com que haja um alinhamento errado, e posterior recombinação entre o domínio do gene $\alpha 1$ em um cromossomo e a região correspondente do gene $\alpha 2$ no outro cromossomo (Figura 17) (PONDARRE, 2021; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

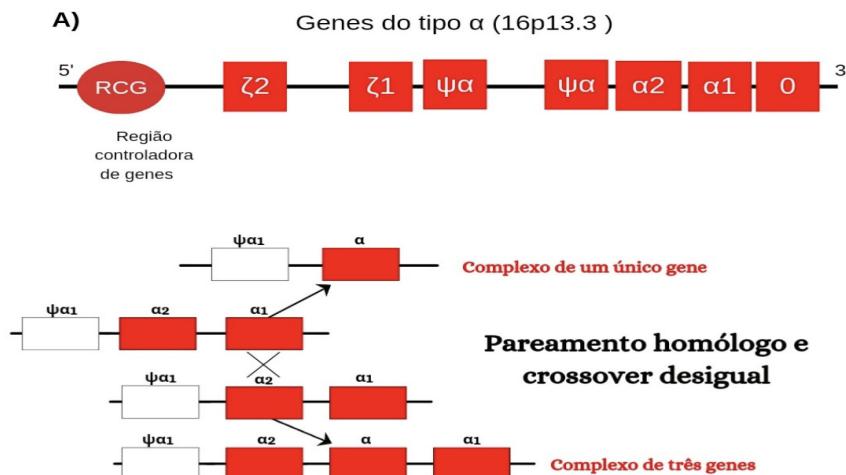


Figura 17. Pareamento homólogo e crossinover desigual

Fonte: Thompson & Thompson, p. 943 (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

“O provável mecanismo que fundamenta a forma mais comum de α-talassemia, que é decorrente de deleções de um dos dois genes de α-globina em um cromossomo. Mau alinhamento, pareamento homólogo e recombinação entre o gene α 1 em um cromossomo e o gene α2 no cromossomo homólogo resultam na deleção de um gene α” (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

Ademais, mutações que deletam apenas a RCG do complexo de α-globina também têm sido apontadas como uma possível causa de α-talassemia (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

Além das causas de α-talassemia supracitadas, outras duas, menos comuns, ilustram importantes mecanismos da doença:

- Deleção de ZF

A deleção de ZF remove a extremidade 3' do gene LUC7L (incluindo o sítio de término de transcrição, portanto, ao invés de terminarem normalmente, se estendem através do ponto crítico de α-ZF dentro da ilha CpG de α2-globina), o que faz com que haja a transcrição de um RNA anti sentido de α2-globina. Essa transcrição do anti-sentido é fortemente associada à metilação da ilha CpG da α2-globina e ao silenciamento da expressão do gene α2-globina (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

- Síndrome ATR-X

A Síndrome ATR-X é causada por mutações no gene ATRX (cromossomo X). O ATRX é responsável pela codificação de uma proteína de remodelagem de cromatina fundamental para a expressão correta do complexo de α-globina. Mutação neste gene faz com que haja redução de atividade ou expressão da proteína ATRX e consequentemente redução da expressão do complexo de α-globina (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

Até agora, todas as mutações identificadas nesse gene são associadas à perda parcial de função. Estudos sugerem que ATRX regula a expressão de muitos outros genes, ainda desconhecidos, além das α-globinas, devido aos fenótipos e anomalias dos portadores da síndrome (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

De modo geral, para todos os tipos de α-talassemias, o diagnóstico pode ser feito, inicialmente, por meio da análise qualitativa e quantitativa de hemoglobina. Caso seja positivo para uma possível α-talassemia, é necessário novos exames capazes de identificar o grau de deficiência da cadeia α-globina:

- Portador silencioso: testes genéticos.
- Traço α-talassêmico: mensuração da relação sintética α/β de 0,7 ou testes genéticos.
- Doença da HbH: eletroforese; coloração supravital de sangue com azul brilhante de cresil ou testes genéticos. (DE OLIVEIRA, VIEIRA, FERNANDES, 2023; PONDARRE, 2021; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

Portadores silenciosos ou com traço α-talassêmia não apresentam sintomatologia, portanto não exigem tratamentos. Entretanto, pessoas com Doença da HbH necessitam de tratamento específico, o qual poderá ser feito por transfusões de heritrócitos ocasionais ou regulares. Recomenda-se transfusões a cada 2-5 semanas, mantendo-se o nível de Hb pré-transfusional entre 9 e 10,5 g/dL (DE OLIVEIRA, VIEIRA, FERNANDES, 2023; PONDARRE, 2021; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008).

A hemoglobina β é composta por dois genes β-globina (Figura 1B). As β-talassemias são ocasionadas por mutações que podem ocasionar perda parcial (β^+ -talassemia) ou completa (β^0 -talassemia) da função da β-globina. No último caso a HbA é ausente. A gravidade da diminuição da produção de cadeia β varia em função da natureza dos defeitos moleculares subjacentes localizados no cromossomo 11 (Figura 16) (FERRIS, 2018; MARTINHO, POLAINAS, 2017; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013; BALENSIEFER, YAMAGUCHI, 2018; MARTINS 2010; THEIN, 2018).

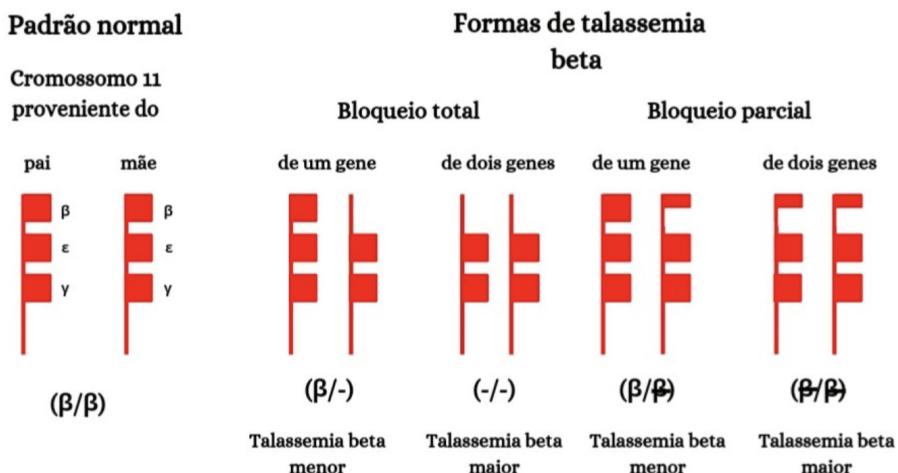


Figura 18. Comparação de padrão genético normal e com talassemia beta. Fonte: DOTTO, 2005.

Formas Clínicas:

- Talassemia maior: é a forma mais grave, o paciente depende de transfusões. Abrange homozigotos ou heterozigotos compostos.
- Talassemia intermediária: sintomática, níveis de hemoglobina 8- 10g/dL, é menos grave.
- Talassemia menor: heterozigotos clinicamente assintomáticos. (MARTINHO, POLAINAS, 2017; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013)

Ao contrário das α-talassemias, que são mais comumente provocadas por deleções, as β-talassemias, geralmente, são resultados de substituições de um único par de bases (MARTINHO, POLAINAS, 2017; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008). Das mais comuns, podemos citar: c.92+6T>C (IVS1-6T>C), c.-138C>T(-88C>T), c.-78A>G(-28A>G), c.-79A>G(-29A>G) (ORIGA, 2021; WEATHERALL, 2001).

Já foram documentadas mais de 300 mutações diferentes, porém, estima-se que apenas 40 são responsáveis por aproximadamente 90% dos casos no mundo. Isso se dá pois, em locais onde a β - talassemia é endêmica, apenas algumas mutações são comuns, portanto, cada população tem seu próprio espectro de alelos de talassemia β (Figura 19) (MARTINS, 2010; TAHER, MUSALLAM, CAPPELLINI, 2021).

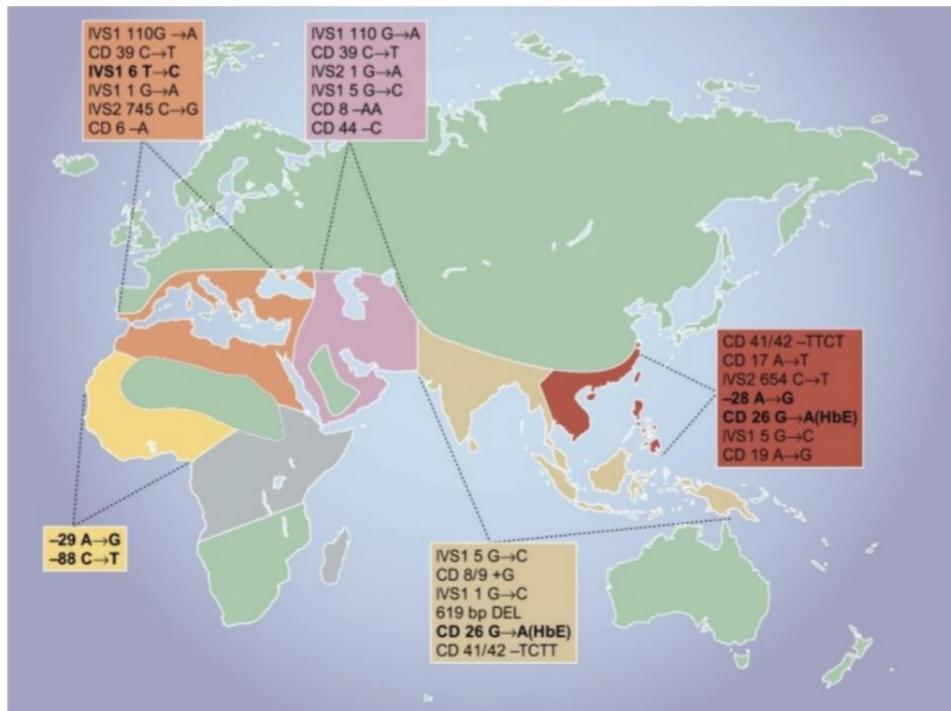


Figura 19. “Distribuição global das mutações na beta talassemia. As mutações comuns são exibidas em negrito”. Fonte: WEATHERALL, 2001.

Segundo Zago et al. (2013), as mutações associadas a β -talassemia são agrupadas, de forma simplificada, em três classes:

- Grandes deleções (entre 600 a mais de 20 mil nucleotídeos);
- Pequenas deleções ou inserções de uma, duas ou quatro bases;
- Mutações pontuais

A maioria das mutações provocam a diminuição da quantidade do mRNA de β -globina.

A talassemia β raramente é causada por deleções (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013), porém, dezoito deleções restritas ao gene β - globina foram descritas, das quais duas são deleções intragênicas no 3' e do IVS1, e duas removem a extremidade 3' do gene, mas deixa a extremidade 5' intacta (THEIN, 2018).

Em relação as substituições de base única; pequenas inserções ou deleções de uma a algumas bases, segundo Thein (2018) aproximadamente, metade delas inativam completamente o gene β resultando em β 0 talassemia. Quando essas mutações ocorrem dentro do gene ou em suas sequências vizinhas, provocam a regulação negativa do gene β -globina através de quase todos os estágios conhecidos da expressão gênica (desde a transcrição até a tradução do mRNA):

- Mutações que afetam a transcrição: geralmente resultam em uma redução leve a mínima na produção de β -globina e podem ser silenciosas. Envolvem as sequências de DNA conservadas que formam o promotor da β globina ou o trecho de 50 nucleotídeos no 5'UTR (THEIN, 2018).
- Mutações que afetam o processamento de RNA: ocorrem nas sequências de dinucleotídeos GT ou AG presentes nas junções de splicing exon-intron, causando β 0 talassemia. As mutações envolvendo sequências adjacentes permitem splicing normal em graus variados e produzem um fenótipo de β -talassemia que varia de leve a grave (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013; THEIN, 2018). Outras mutações que afetam o sinal de poladenilação (ATAA) e o 3' UTR. Estes são geralmente alelos de talassemia β + leves (THEIN, 2018).
- Mutações que afetam a tradução: Cerca de metade dos alelos da β -talassemia inativam completamente o gene, gerando stop códons prematuros (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008; THEIN, 2018). Como parte do mecanismo de reparo que atua no controle da expressão gênica, o mRNA que contém stop códon prematuro é destruído, evitando o acúmulo de mRNAs mutantes que codificam peptídeos truncados (THEIN, 2018).

No entanto, algumas mutações ocorrem mais tarde na sequência β , na metade 3' do exon 2 e no exon 3, escapando desse processo, sendo associados a quantidades substanciais de β -mRNA mutantes, levando a uma síntese de variantes de cadeia β que são altamente instáveis e não funcionais com um efeito negativo dominante (THEIN, 2018). Outras mutações que afetam a tradução envolvem o códon de iniciação (ATG). Nove deles foram descritos, destes, todos são substituições de base única, exceto uma mutação de inserção de 45pb, resultando em talassemia β 0 (THEIN, 2018).

Os alelos da β -talassemia que são herdados tipicamente como recessivos mendelianos, porém, algumas formas são herdadas em heterozigose de maneira dominantemente. Mais de trinta alelos β de herança dominante já foram descritos. Eles incluem um espectro de alterações moleculares: mutações missense de base única e inserções/deleções menores que resultam em β globina truncada ou alongada (THEIN, 2018).

Quanto à sintomatologia, as pessoas com β -talassemia podem cursar com diferentes graus de anemia microcítica hipocrômica hemolítica e suas manifestações concomitantes, como: astenia; palidez; hipodesenvolvimento somático e sexual; menor crescimento pôndero-estatural; redução da massa muscular; anormalidades ósseas; alterações dentárias, faciais e articulares; alterações cardíacas e hepáticas (DE OLIVEIRA, VIEIRA,

FERNANDES, 2023; THURET, 2011; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013). A sobrecarga de ferro, nos β- talassêmicos é a maior causa de óbitos e, é decorrente de maior absorção intestinal e/ou liberado das hemácias recebidas nas transfusões recorrentes.

O diagnóstico é feito inicialmente com base em achados clínicos, que variam de acordo com as formas apresentadas (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

Pacientes homozigotos terão aumento da HbF (no geral, 20-100% do total) e o valor de Hb A2 não tem valor diagnóstico por ser muito variável. No hemograma, anemia hipocrômica com Hb provavelmente menor que 9,0g/dL, intensa anisopoiquilocitose, hemácias em alvo, hemácias e eritroblastos com granulações basófilas, esquizócitos, desvio à esquerda dos granulócitos. Em caso de hiperesplenismo há a possibilidade de plaquetopenia ou leucopenia (THURET, 2011; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013)

Em contraste, pacientes heterozigotos possuirão HbF normal ou pouco aumentadas (<5%) e Hb A2 com uma elevação entre 3,5 e 6,0% (com exceção a uma forma rara, nela, ambas estão aumentadas). Geralmente assintomáticos, com Hb pouco reduzida (entre 10,5 e 13,0g/dL, que podem se tornar mais baixa nos primeiros anos de vida ou durante a gravidez), acompanhada de microcitose, hipocromia e ferro sérico normal ou levemente aumentado (THURET, 2011; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

O diagnóstico final dependerá da análise de Hb por HPLC ou eletroforese (THURET, 2011)

O tratamento pode ser conservador, por transfusões de concentrado de hemácias regulares (em média a cada 20 dias, buscando manter a Hb>10g/dL) combinadas com quelantes de ferro parenteral (desferroxamina), oral (deferasirox) ou combinadas (de preferência de forma regular e precoce), apoio psicológico, e, em alguns casos faz-se necessário a realização de esplenectomia (quando existem sinais de que as complicações são maiores do que os benefícios da presença do baço como plaquetopenia; esplenomegalia vultosa, principalmente se houver dor/desconforto abdominal, elevado consumo transfusional de sangue, excedendo 240 mL de hemácias/kg peso/ano para manter nível mínimo de Hb de 10 g/dL), ou então, por transplante de células-tronco hematopoéticas, sendo este o tratamento curativo para beta talassemia maior (ABRASTA, 2017; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2008; THURET, 2011; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

REFERÊNCIAS

1. ABRASTA- Associação Brasileira de Talassemia. **RETIRAR O BAÇO OU NÃO? SAIBA TUDO SOBRE A ESPLENECTOMIA.**. Disponível em: <<https://abrasta.org.br/retirar-ou-nao-o-baco/>>. Acesso em: 31 jul. 2023.
2. ABRASTA-Associação Brasileira de Talassemia. **Talassemia beta:** Talassemia Maior. Disponível em: <<https://abrasta.org.br/subtipos-sinais-diagnostico-e-tratamento-2/#1487354156829-ea8fd2db-5d6b>>. Acesso em: 13 jul. 2023.
3. Adekile A., Muah-Ali A., Akar N.A. Does elevated hemoglobin F modulate the phenotype in Hb SD-Los Angeles? **Acta haematologica.**2010;123(3):135–139.
4. ANGULO, Ivan L.; PICADO, Sandra B. R. **Homozygous hemoglobin C and its interaction with beta thalassemia.** Disponível em: <[https://www.scielo.br/j/rbhh/a/gsB8cRt8JPSZrX9XFhJXL4s/?lang=pt#:~:text=Introdu%C3%A7%C3%A3o,A%20hemoglobina%20C%20\(Hb%20C\)%20%C3%A9%20origin%C3%A1ria%20do%20este%20da,%C3%A1cido%20glut%C3%A2mico%2C%20 pelo%20amino%C3%A1cido%20lisina](https://www.scielo.br/j/rbhh/a/gsB8cRt8JPSZrX9XFhJXL4s/?lang=pt#:~:text=Introdu%C3%A7%C3%A3o,A%20hemoglobina%20C%20(Hb%20C)%20%C3%A9%20origin%C3%A1ria%20do%20este%20da,%C3%A1cido%20glut%C3%A2mico%2C%20 pelo%20amino%C3%A1cido%20lisina)>. Acesso em: 11 ago. 2022.
5. ARISHI, Wjdan A.; ALHADRAMI, Hani A.; ZOUROB, Mohammed. Techniques for the detection of sickle cell disease: a review. **Micromachines**, v. 12, n. 5, p. 519, 2021.
6. BAETA, Marina. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas.** Disponível <<https://www.sanarmed.com/transplante-de-celulas-tronco-hematopoieticas-colunistas>>. Acesso em: 11 jul. 2023.
7. BALENSIEFER, Thiely Karine; YAMAGUCHI, Mirian Ueda. Triagem neonatal de hemoglobinopatias em Maringá - PR. **RBAC.** Rio de Janeiro, v.50, n.2, p. 8-13, Mai/Ago. 2018.
8. BRASIL, Ministério da Saúde. **Programa Nacional da Triagem Neonatal.** Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn>>. Acesso em: 10 jul. 2023.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme.** Brasília. 2018.
10. BVSMS.**Anemia falciforme**,Disponível em <<https://bvsms.saude.gov.br/anemia-falciforme/>>. Acesso em 04 mar 2024
11. CARLOS, Aline Menezes. **Caracterização genotípica do loci alfa globínico de pacientes com microcitose e hipocromia com ou sem anemia.** Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0,5&as_ylo=2018&q=bases+moleculares+talassemia+alfa#d=gs_qabs&t=1659194881688&u=%23p%3DMcnvRyv02CgJ>. Acesso em: 30 jul. 2022.
12. DAMASCENO, Abinadabe Libni Sama Silva. **Síndromes talassêmicas e o risco gestacional:** uma revisão de literatura. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?q=hemoglobinopatias&hl=pt-BR&as_sdt=0,5&as_ylo=2021&as_rr=1#d=gs_qabs&t=1657517210703&u=%23p%3Dn-XRdihD4jMJ>. Acesso em: 11 jul. 2022.
13. DE OLIVEIRA, Valmir Ferreira; VIEIRA, Shainy de Cássia Bonifácio Monteiro; FERNANDES, Ruan Lucas. **Talassemia:** Aspectos fisiopatológicos e genéticos. 2023. 17f. Dissertação - CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA - POUSO ALEGRE, Pouso Alegre, 2023.

14. DENIC, Srdjan; SOUID, Abdul-Kader. Hemoglobin D-Punjab homozygotes and double heterozygotes in premarital screening: case presentations and minireview. **European Journal of Medical and Health Sciences**, v. 3, n. 1, p. 90-94, 2021.
15. DOTTO, Fátima Rosane Colpo. **Talassemias Alfa e Beta**: Revisão. 2005. 37f. Monografia - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA, Santa Maria/RS, 2005.
16. FERRIS, Daniela Cristina Angelino. **Levantamento dos casos de talassemia em pacientes do município de Mirassol, SP. Período 02/01/2018 à 20/11/2018. 2018.** 10f. Monografia - UNIVERSIDADE PAULISTA, São José do Rio Preto-sp, 2018.
17. Fichera M., Spalletta A.; Fiorenza F., Lombardo T., Schiliro` G., Tamouza R. Lapoumé roulie C., Labie D. & Ragusa A. (1997). **Molecular basis of α-thalassemia in Sicily**. Human Genetics 99,381–386.
18. FIGUEIREDO, Maria Stella. The compound state: Hb S/beta- thalassemia. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 37, p. 150-152, 2015.
19. FUCHAROEN, Suthat et al. Clinical manifestation of β- thalassemia/hemoglobin E disease. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 22, n. 6, p. 552-557, 2000.
20. FUCHAROEN, Suthat; WEATHERALL, David J. hemoglobin E disorders. **Disorders of Hemoglobin**, v. 5, n. 3, p. 417-433, 2009.
21. FUCHAROEN, Suthat; WEATHERALL, David J. The hemoglobin E Thalassemias. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, v. 2,n. 8, p. a011734, 2012.
22. GORETTI, Laurensia; ADIATMAJA, Christophorus Oetama; KAHAR, Hartono. Severe microcytosis in a hemoglobin E/B- thalassemia patient with signs of iron deficiency: A case report. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 78, p. 103826, 2022.
23. GREGORIO, Cleandra. **Anemia falciforme: Quando comer feijão não ajuda a curar a anemia**. Disponível em <<https://blog.meudna.com/anemia-falciforme-quando-comer-feijao-nao-ajuda-a-curar-a-anemia/>>. Acesso em 5 de mar de 2024
24. INGOH. **Doença Falciforme**. Disponível em: <<https://ingoh.com.br/doenca-falciforme/>>. Acesso em: 11 jul. 2023.
25. SINGH, Neha; SETH, Tulika; TYAGI, Seema. Review of clinical and hematological profile of hemoglobin D cases in a single centre. **Journal of Marine Medical Society**, v. 25, n. Suppl 1, p. S74-S79, 2023.
26. KARNA, Bibek; JHA, Suman K.; AL ZAABI, Eiman. **Hemoglobin C Disease**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559043/#article-22730.s8>>. Acesso em: 7 jul. 2023.
27. KHAMEES, Ibrahim et al. Manifestations of HbSE sickle cell disease: a systematic review. **Journal of Translational Medicine**, v. 19, n. 1, p. 262, 2021.
28. KOHNE, Elisabeth. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 108, n. 31-32, p. 532, 2011.
29. LAZARCHICK, John. **RBC morphology in thalassemia - 1**. Disponível em: <<https://imagebank.hematology.org/image/3954/rbc-morphology-in-thalassemia-1>>. Acesso em: 19 jul. 2023.

30. LAZARCHICK, John. **Hemoglobin C crystals - 1** Disponível em: <<https://imagebank.hematology.org/image/3786/hemoglobin-c-crystals--1>>. Acesso em: 24 fev. 2024.
31. LGBM. **Análise Cromatográfica (HPLC) – Quantificação e Caracterização das Hb normais e anormais**. Disponível em: <<https://lgbm.ufms.br/servicos/exames-laboratorias/exames-laboratoriais-para-o-diagnostico-das-hemoglobinopatias/analise-cromatografica-hplc-quantificacao-e-caracterizacao-das-hb-normais-e-anormais/>>. Acesso em: 11 jul. 2023.
32. MARÇAL, Pedro Henrique Ferreira et al. Toxidade da hidroxueria no tratamento da anemia falciforme. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. e51211426264-e51211426264, 2022.
33. MARTINHO, Sara Santana; POLAINAS, Gomes. **Talassemias**: Etiologia, Fisiopatologia, Diagnóstico e Abordagens Terapêuticas. 2017. 56f. Monografia - UNIVERSIDADE DE LISBOA, Lisboa, 2017.
34. MARTINS , Michelle Freitas . **Caracterização Clínica, Hematológica e Molecular dos Adultos com β Talassemia no Ceará**. 2010. 83f. Dissertação - UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, Fortaleza, 2010.
35. MEHTA, Vikita et al. Leg Ulcers: A Report in Patients with Hemoglobin E Beta Thalassemia and Review of the Literature in Severe Beta Thalassemia. **Acta Haematologica**, 2021.
36. NAOUM Paulo Cesar. **Síntese Genética**. Disponível em <<http://www.hemoglobinopatias.com.br/hemoglobina/sintese-gene.htm>>. Acesso em 04 mar 2024
37. NUPAD. Doença Falciforme. Disponível em <<https://www.nupad.medicina.ufmg.br/topicos-em-saude/doenca-falciforme/>>. Acesso em 05 mar 2024
38. NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F.. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
39. ORIGA, Raffaella. **Beta-Thalassemia**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1426/>>. Acesso em: 16 jul. 2023.
40. PANYASAI, Sitthichai; RAHAD, Sarinna; PORNPRASERT, Sakorn. Coinheritance of hemoglobin D-Punjab and β-thalassemia 3.4 kb deletion in a Thai girl. **Asian journal of transfusion science**, v. 11, n. 2, p. 199, 2017.
41. PATNE, Shashikant CU et al. Hemoglobin E disorders in eastern Uttar Pradesh. **Indian Journal of Pathology and microbiology**, v. 52, n. 1, p. 110, 2009
42. PIEL, Frédéric B. et al. The distribution of haemoglobin C and its prevalence in newborns in Africa. **Sci Rep**. Published Online, v.3, n.1671, p. 1-8, Abr/Abr. 2013.
43. PONDARRE, Corinne. **Alfa-talassemia**. Disponível em: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=PT&Expert=846>. Acesso em: 30 jul. 2022.
44. PONDARRE,Corinne. **Alfa-talassemia**. Disponível em: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=PT&data_id=50&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Talassemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Grupo%20de%20doen%E7as%20relacionadas=Alfa-talassemia&title=Alfa-talassemia&search=Disease_Search_Simple>. Acesso em: 8 jul. 2023.

45. SANTOS, Daniela Filipa Claudino. **Caracterização molecular de Hemoglobinopatias na população portuguesa:** um sub-estudo do projeto INSEF. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?as_ylo=2021&q=hemoglobinopatias&hl=pt-BR&as_sdt=0,5#d=gs_qabs&t=1657517058534&u=%23p%3D9R0iyjX3la sJ>. Acesso em: 11 jul. 2022.
46. SHAFIQUE, F. et al. **Thalassemia, a human blood disorder.** Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/bjb/a/73sD7WKNCqMVfBgh6zsTkSQ>>. Acesso em: 29 jul. 2022.
47. SINGH, Neha; SETH, Tulika; TYAGI, Seema. Review of clinical and hematological profile of hemoglobin D cases in a single centre. **Journal of Marine Medical Society**, v. 25, n. Suppl 1, p. S74-S79, 2023.
48. SOUSA, Guilherme Henrique Miranda et al. ANEMIA FALCIFORME. **Revista Ibero-Americana da Humanidades, Ciências e Educação.** v. 7, n. 11, p. 195-209, 2021.
49. TAHER, Ali T; MUSALLAM, Khaled M; CAPPELLINI, M. Domenica. β -Thalassemias. **N Engl J Med.** Massachusetts, v.384, n.8, p. 727-743, Fev/Fev. 2021.
50. TAUSEEF, Usman et al. OCORRÊNCIA DE HEMOGLOBINOPATIAS INCOMUNS NO BALUCHISTÃO: HB SD E HB SE-APRESENTAÇÃO COM OSTEOMIELITE. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 39, 2021.
51. THEIN, Swee Lay. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. **Blood Cells, Molecules And Diseases. New York**, v.70, n.1, p. 54-65, Mai/Jun. 2018.
52. THURET, Isabelle. **Beta-talassemia.** Disponível em: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=PT&data_id=51&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=talassemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Grupo%20de%20doen%E7as%20relacionadas=Beta-talassemia&title=Beta-talassemia&search=Disease_Search_Simple>. Acesso em: 11 jul. 2023.
53. TORRES, Lidiane de Souza et al. Hemoglobin D-Punjab: origin, distribution and laboratory diagnosis. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 37, p. 120-126, 2015.
54. VICHINSKY, Elliott. Hemoglobin E syndromes. **ASH Education Program Book**, v. 2007, n. 1, p. 79-83, 2007.
55. WEATHERALL, D J. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: Lessons from the thalassaemias. **Nature Reviews Genetics.** London, v.2, n.4, p. 245-255, Abr/Abr. 2001.
56. ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de hematologia.** 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

ISABELA MORAIS BENTO: Graduando em Medicina pela UNIFENAS - Universidade Prof. Edson Antônio Vellano. Atualmente membro da Liga de Dermatologia de Alfenas da UNIFENAS e membro da Liga de radiologia e diagnóstico por imagem e aluna bolsista pela PIBIC/CNPQ no projeto de pesquisa de Modelos tridimensionais de hemoglobinas com alterações genéticas

KAREN DOS REIS BRACCI: Discente em medicina pela Universidade Prof. Edson Antônio Velano (UNIFENAS - Alfenas - Minas Gerais) desde de 2020. Monitora bolsista de Histologia II. Membro e presidente da Liga de Reumatologia UNIFENAS Alfenas, membro, cofundadora e coordenadora científica da Liga de Saúde LGBT+ UNIFENAS Alfenas, membro da Liga de Genética Médica UNIFENAS Alfenas e da Liga de Saúde Mental UNIFENAS Alfenas. Vice-presidente do projeto de extensão Projeto Acompanhamento Social e Avaliação Clínica do Lar São Vicente de Paulo.

DANIELLY BERALDO DOS SANTOS SILVA: Possui graduação em Biotecnologia (2013) e mestrado em Biologia Geral/Bioprospecção (2015) pela Universidade Federal da Grande Dourados (Dourados-MS). Doutorado em Genética e Melhoramento Animal (2019) e Pós-Doutorado (2021) pela UNESP-FCAV (Jaboticabal- SP). Atualmente é professora e pesquisadora da Universidade José Rosário Vellano - UNIFENAS (Alfenas, MG). Tem experiência na área de genética e biologia molecular, atuando principalmente nos seguintes temas: marcadores moleculares, expressão gênica, genômica funcional e redes biológicas

GÉRSIKA BITENCOURT SANTOS: Professora das disciplinas de Farmacologia e Bases Celulares e Moleculares na Universidade Prof. Edson Antônio Velano (UNIFENAS - Alfenas), cursos de Medicina, Farmácia, Enfermagem, Nutrição, Odontologia, Psicologia e nos cursos de Especialização em Urgência e Emergência e Especialização em UTI. Membro da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) de Alfenas. Coordenadora das Ligas de Atenção Farmacêutica (LAF) e Farmacologia e Terapêutica (LAFT). Representante docente dos Colegiados dos cursos de Farmácia e Medicina. Possui graduação em Farmácia pela Universidade Prof. Edson Antônio Velano. Mestrado e Doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Possui experiência em estresse oxidativo e testes bioquímicos para avaliação anti-inflamatória e antioxidante de compostos, além disso possui como linha de pesquisa o estudo de substâncias com potencial antidiabético em modelos animais.

HEMO GLOBINO PATIAS

CAUSAS, SINTOMAS E TRATAMENTOS

🌐 www.atenaeditora.com.br

✉️ contato@atenaeditora.com.br

📷 [@atenaeditora](#)

FACEBOOK www.facebook.com/atenaeditora.com.br

HEMO GLOBINO PATIAS

CAUSAS, SINTOMAS E TRATAMENTOS

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉️ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- FACEBOOK www.facebook.com/atenaeditora.com.br