



**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS - FEF
FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS - FIFE**

**ADRIELY PEIXOTO GONÇALVES
MARIELLY GASPAR SOUZA AQUINO
VERONICA AKERLEY SABUGARI**

**DIAGNÓSTICO E OS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS DAS
HEMOGLOBINOPATIAS**

**FERNANDOPOLIS - SP
2022**

**ADRIELY PEIXOTO GONÇALVES
MARIELLY GASPAR SOUZA AQUINO
VERONICA AKERLEY SABUGARI**

**DIAGNÓSTICO E OS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS DAS
HEMOGLOBINOPATIAS**

Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em biomedicina.

Orientadora: Prof. Ms. Vânia Luiza Ferreira Lucatti Sato.

**FERNANDOPOLIS - SP
2022**

“Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois, o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar. ”
Josué 1:9

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaríamos de agradecer a Deus, por até aqui ter nos sustentado. Deixamos também um agradecimento especial a nossa orientadora Vânia Luiza Ferreira Lucatti Sato, pelo incentivo e pela dedicação do seu escasso tempo ao nosso projeto de pesquisa. A todos os nossos professores do curso de Biomedicina, e também a familiares e amigos que nos apoiaram durante nossa trajetória.

Agradecemos a todos pela presença neste momento de grande importância para nós neste dia especial, agradecemos a Deus pela oportunidade de estar aqui vivendo e realizando este sonho de cursar Biomedicina e poder estar concluindo este curso. Agradecemos também a Vânia Luiza Ferreira Lurati Sato, pelo incentivo neste trabalho, pelo seu tempo dedicado e pela paciência que teve em ajudar e estar ali presente, agradecemos também aos demais professores pois sem vocês não estaríamos aqui realizando este sonho e não teríamos o conhecimento que temos diante ao ensinamento que vocês nos concederam durante estes quatro anos de faculdade a vocês nosso muito obrigada.

DIAGNOSTICO E OS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS DAS HEMOGLOBINOPATIAS DIAGNOSIS AND AVAILABLE TREATMENTS OF HEMOGLOBINOPATHIES

¹GONÇALVES, Adriely Peixoto; ¹AQUINO, Marielly Gaspar Souza; ¹SABUGARI, Verônica Akerley; ²SATO, Vânia Luiza Ferreira Locate.
E-mail: adrielygoncalves122@gmail.com

RESUMO: As hemoglobinopatias são doenças de origem genética provenientes de alterações da hemoglobina, que é uma proteína presente nas hemácias. Dentre essas doenças são mais frequentes a anemia falciforme e as talassemias, que se apresentam como talassemia alfa ou beta. Ambas as doenças têm graves consequências, e é fundamental diagnosticá-la e tratá-la. Com um diagnóstico mais preciso contamos com a triagem neonatal que é realizada nas primeiras horas de vida, também temos exames como o Hemograma, Dosagem de ferro sérico, Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), Eletroforese de hemoglobina alcalina e ácido, focalização isoeletrica e reação em cadeia da polimerase (PCR). Faz-se necessário, realizar um tratamento adequado para que essas doenças não se agravem e o paciente venha a óbito. Dentre esses tratamentos estão o uso de alguns medicamentos, uso de hidroxuréia, analgésicos, ingerir bastante água, evitar alguns alimentos oxidantes. São realizadas também transfusões sanguíneas, transplante de medula óssea, e pôr fim a terapia gênica que é um método que está sendo ainda estudado, e por ser objeto de estudo e aprimoramento, não está disponível para todos. É fundamental, que seja realizado corretamente cada procedimento de acordo com o grau da doença, para fornecer uma vida mais saudável e evitar mortes.

Palavras-chaves: Hemoglobinopatias; diagnóstico; tratamento

ABSTRACT: Hemoglobinopathies are diseases of genetic origin resulting from changes in hemoglobin, which is a protein present in red blood cells. These diseases are often faciform anemia and among the thalasseмии, which present more like alpha or beta thalasseμία. Both diseases have serious consequences, and it is essential to diagnose and treat them. With a more accurate diagnosis, we have neonatal screening that is performed in the first hours of life, we also have tests such as the blood count, serum iron dosage, HPLC, alkaline and acid hemoglobin electrophoresis, isoelectric focusing and PCR. It is necessary to carry out an adequate treatment so that these diseases do not worsen and the patient dies. Among these treatments are the use of some medications, use of hydroxyurea, analgesics, ingesting plenty of water, avoiding some oxidizing foods. Blood transfusions, bone marrow transplantation, and putting an end to gene therapy are performed, which is a method that is still being studied. It is essential that each procedure is performed correctly according to the degree of the disease, to provide a healthier life and avoid deaths.

Keywords: Hemoglobinopathies; diagnosis; treatment

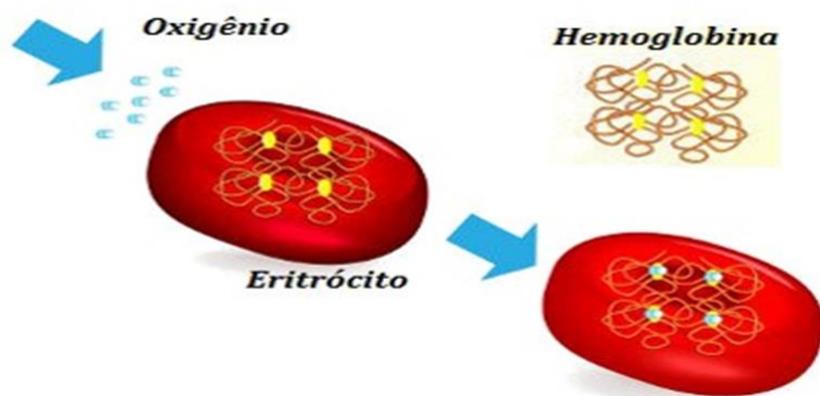
¹Acadêmico (a) do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

²Mestre em Ciências, orientadora e professora do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

INTRODUÇÃO

A hemoglobina é uma proteína presente nos glóbulos vermelhos, são elas que transportam oxigênio dos pulmões para os tecidos, além disso é responsável por dar a cor avermelhada ao sangue. As alterações das moléculas de hemoglobina resultam em doenças de origem genética, em que ocorrem mutações nos genes, levando a alteração na produção da hemoglobina (LOSCHIAVO, 2015).

Figura 1

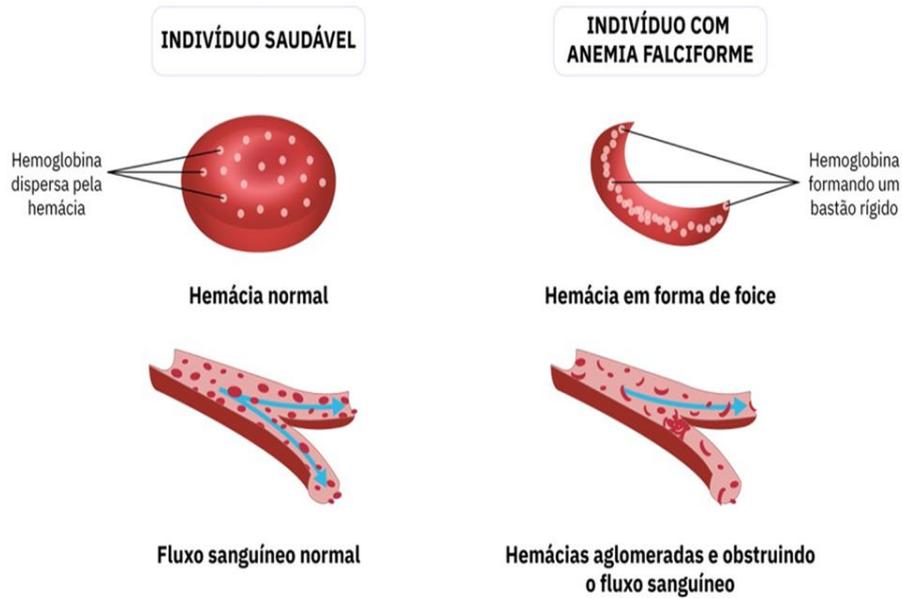


Disponível em: ><https://mundoeducacao.uol.com.br/amp/biologia/hemoglobina.htm><

Essas alterações podem ser divididas em estruturais ou de produção. Nas estruturais a hemoglobina não funciona de maneira apropriada, levando então a redução na vida útil das hemácias. As de produção são aquelas que ocorrem à diminuição na produção de hemoglobina, causando vários tipos de anemia (PAULA 2018).

Entre as hemoglobinopatias mais frequentes está à anemia falciforme. A anemia falciforme é uma doença hereditária caracterizada pela alteração dos glóbulos vermelhos do sangue, que perdem a forma arredondada, tornando-os parecidos com uma foice, daí o nome falciforme. Essas células têm sua membrana alterada e rompem-se mais facilmente, causando anemia (BRASIL, 2015).

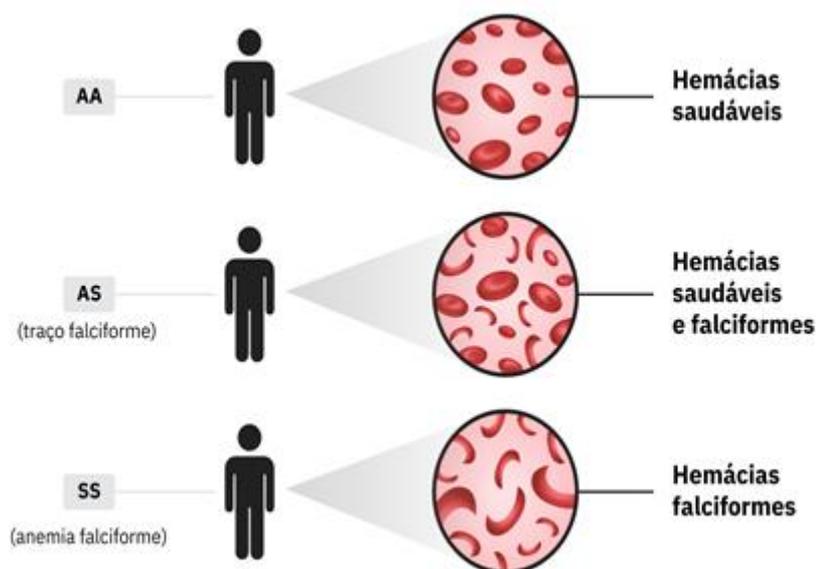
Figura 2



Disponível em: ><https://blog.mendelics.com.br/https-blog-mendelics-com-br-anemia-falciforme><

A doença é causada por uma mutação no gene da globina beta que leva a substituição do ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia da hemoglobina, dando origem a uma hemoglobina anormal, denominada hemoglobina S (HbS), que substitui a hemoglobina A (HbA). A doença falciforme é a união de dois genes SS vindo um do pai e outro da mãe, pessoas que tem apenas um gene S e outro normal A são AS, ou seja, tem o traço falciforme e não tem sintomas. Essa doença é mais comum em pessoas da raça negra, mas devido à intensa miscigenação historicamente ocorrida no Brasil, podemos observar que pessoas de raça branca ou parda podem também ter essa doença (BRASIL, 2015).

Figura 3



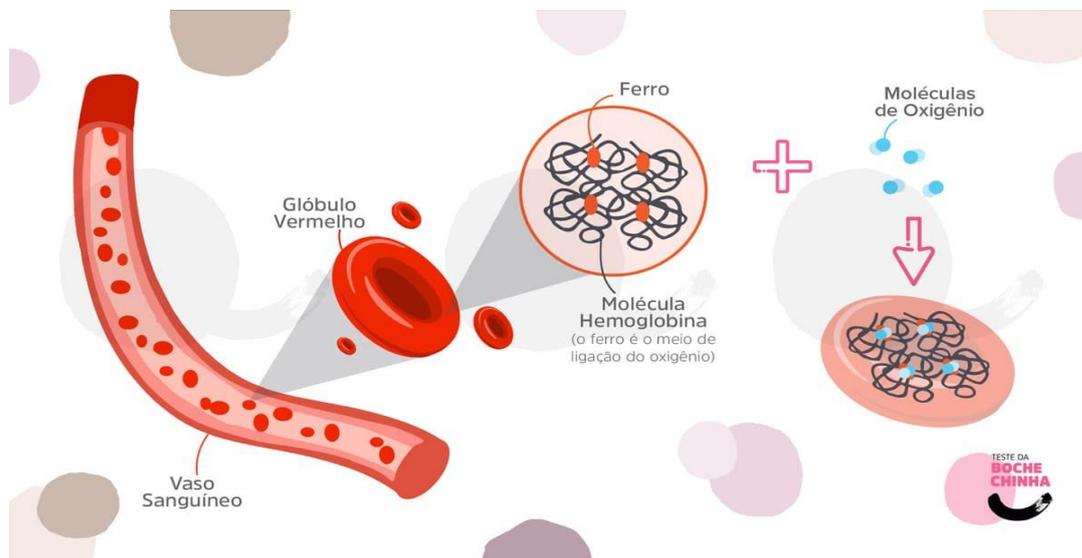
Disponível em: ><https://www.behance.net/gallery/147939523/Ilustracoes-e-Infograficos-Mendelics><

Em cada pessoa pode ser manifestada de maneiras diferentes, alguns com sintomas leves, e outros com variados sinais. Dentre os sintomas estão, dores fortes provocada pelo bloqueio do fluxo sanguíneo e pela falta de oxigenação nos tecidos; dores articulares; fadiga intensa; palidez e icterícia; atraso no crescimento; feridas nas pernas; tendência a infecções; cálculos biliares; problemas neurológicos, cardiovasculares, pulmonares e renais, dentre outros (BONINI-DOMINGOS, 2010).

Outra hemoglobinopatia frequente são as talassemias, são um tipo de anemia hereditária, transmitida de pais para filhos, a talassemia acontece quando há um defeito na produção dessas globinas, cujas mutações afetam a síntese de cadeias de globina, cada hemoglobina normal é formada por dois tipos de proteínas (ou globinas) – alfa e beta – unidas por um átomo de ferro. As células humanas têm 23 pares de cromossomos cada, com o total de 46 cromossomos, esses cromossomos contém as informações genéticas para produzir cada parte do nosso corpo. No cromossomo 11 temos a informação genética para produzir a globina beta e no cromossomo 16 para a globina alfa. O problema no cromossomo 16 se manifesta pela falta de produção de cadeias de globina alfa, e no cromossomo 11 pela falta de

produção de cadeias globina beta. E com essas mutações ocorre uma diminuição ou ausências dessas globinas (DAMASCENO, 2021).

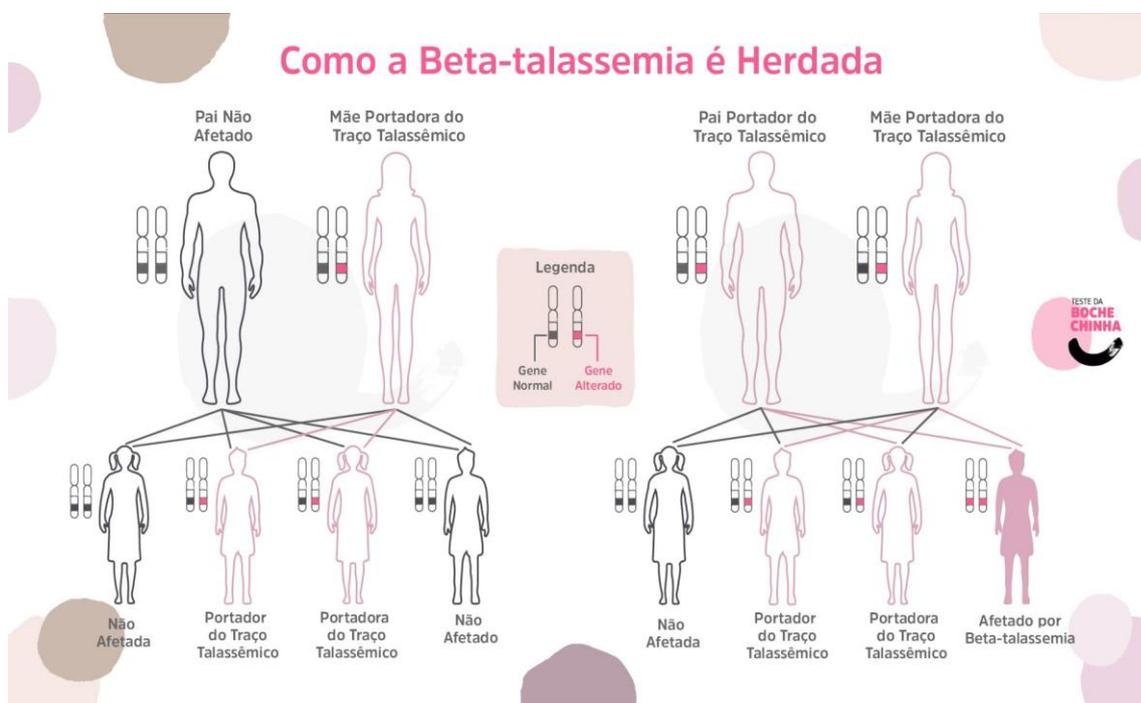
Figura 4



Disponível em: ><https://testedabochechinha.com.br/o-que-e-talassemia/>

A talassemia beta é o tipo mais grave, ela abrange três apresentações clínicas que são talassemia beta maior, intermediária e menor. A talassemia beta maior é a forma mais grave, causada por dois genes defeituosos, um do pai e outro da mãe, provocando anemia profunda, e necessita de transfusões sanguíneas periodicamente, acomete os homozigotos. Talassemia beta intermediária causa anemia leve a grave, podendo necessitar de transfusões sanguíneas, herança em heterozigoto ou homozigoto, a deficiência da síntese de hemoglobina é moderada e as consequências menos grave. Talassemia beta menor ou também chamado de traço talassêmico produz anemia leve, acomete os heterozigotos, é assintomático e que pode passar totalmente despercebido, e não é necessário tratamento (HOGEN, 2017)

Figura 5



Disponível em: ><https://testedabochechinha.com.br/o-que-e-talassemia/><

A talassemia alfa do ponto de vista clínico também existe três formas que são traço talassêmico α (deleção de um ou dois genes α). Doença da Hb H (três genes α afetados). E a síndrome da hidropsia fetal (quatro genes α afetados). Trata-se de uma doença benigna, uma alteração genética associada a uma diminuição da produção de cadeias α -globínicas, um dos constituintes da hemoglobina. Vale ressaltar que a Alfa-talassemia deve ser diferenciada da condição de uma deficiência de ferro, pois trata-se de uma anomalia causada pela deficiência de síntese de uma ou mais cadeias alfa da hemoglobina. Os portadores de Alfa-talassemia são assintomáticos e têm uma esperança de vida normal. A ausência total de globina alfa é incompatível com a vida (CANÇADO, 2006).

Os sintomas dependem do tipo de talassemia. Na alfa-talassemia menor e na beta-talassemia menor, os portadores apresentam anemia leve sem sintomas. Na alfa-talassemia maior, as pessoas apresentam sintomas moderados ou graves de anemia, incluindo fadiga, falta de ar, palidez e aumento do tamanho do baço que leva a uma sensação de inchaço e desconforto abdominal (BRAUNSTEIN, 2022).

Na beta-talassemia maior, as pessoas apresentam sintomas graves de anemia, tais como fadiga, fraqueza e falta de ar, e podem também ter icterícia, úlceras na pele e cálculos biliares. As pessoas também podem ter o baço aumentado, crianças podem ter atraso no crescimento. Uma vez que a absorção de ferro pode aumentar, o excesso de ferro pode se acumular e se depositar no músculo cardíaco, acabando por provocar doença da sobrecarga de ferro, insuficiência cardíaca e morte precoce (BRAUNSTEIN, 2022).

OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo aprimorar o conhecimento a respeito da importância do diagnóstico precoce e os tratamentos disponíveis das hemoglobinopatias.

METODOLOGIA

Na realização dessa revisão bibliográfica de literatura, do tipo qualitativa e descritiva, foram selecionados estudos das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Pubmed usando os seguintes descritores em língua portuguesa e inglesa: anemia falciforme (sickle cell anemia); talassemia (gene therapy); tratamento (treatment). Os critérios estabelecidos de inclusão foram: publicações no período de 2000 a 2022, artigos publicados na íntegra e que atendiam ao tema proposto.

DESENVOLVIMENTO

DIAGNÓSTICO

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) conhecido também como Teste do Pezinho foi criado em 2001 pelo Ministério da Saúde e faz parte do Sistema Único de Saúde (SUS). O PNTN é um programa que reúne ações voltadas ao cuidado com a saúde de recém-nascidos. O objetivo é o diagnóstico precoce de algumas doenças, visando um tratamento mais adequado em tempo hábil e com

acompanhamento médico. A intenção é reduzir a morte mobilidade e melhorar a qualidade de vida (BRASIL, 2002)

Figura 6



Disponível em: <https://www.diagnosticodobrasil.com.br/material-tecnico/teste-do-pezinho-cartaz>

O propósito primário da Triagem Neonatal das Hemoglobinopatias é a identificação de crianças com doenças falciformes. Além disso, a triagem também identifica outras Hemoglobinopatias clinicamente significantes, incluindo algumas, mas não todas, Beta Talassemias, e a maioria das Alfas Talassemias clinicamente significantes. São identificados também portadores de Hemoglobinopatias (hemoglobina traço), que geralmente são assintomáticos, mas cuja identificação pode ter implicação genética importante na família. Para eficácia do resultado, o exame deve ser feito de três a cinco dias do nascimento, permitindo o diagnóstico precoce e a prevenção de doenças que podem trazer sequelas para toda a vida (BRASIL, 2002)

O hemograma é importante, pois avalia o hematócrito, contagem de células vermelhas, concentração de hemoglobina e os índices hematimétricos que nos dá parâmetros de tamanho, cor e variação da morfologia das hemácias (VCM, HCM, CHCM e RDW) (RODRIGUES, 2011). A visualização ao microscópico do esfregaço sanguíneo também auxilia bastante, por exemplo, a beta talassemia maior revela

anisocitose pronunciada, poiquilocitose e numerosos eritrócitos pequenos e praticamente incolores; na beta talassemia menor mostra hipocromia, microcitose, pontilhado basófilo, células em alvo. No caso de alfa talassemia, observam-se corpos de Heinz e agregados de hemoglobina H (Hb H). Na anemia falciforme, policromatofilia intensa, eliptocitos, reticulócitos aumentados e a presença de drepanócitos (hemácias em foice), característico da doença falciforme (VARGAS; YAMAGUSHI, 2008). A contagem de reticulócitos é realizada para avaliar a função da medula óssea e a gravidade da anemia (RODRIGUES, 2011).

A dosagem de ferro sérico é um aspecto bioquímico importante para diferenciar essas patologias, evitando que a presença de microcitose e hipocromia seja interpretada incorretamente como anemia ferropênica (RODRIGUES, 2011).

A detecção de portadores de hemoglobinopatias é feita com base no hemograma e no estudo das hemoglobinas composto pela eletroforese das hemoglobinas e pela quantificação das hemoglobinas, através de técnicas como a HPLC e a focagem isoelétrica (caracterização de fenótipo). No entanto, a confirmação ou caracterização do genótipo de alguns destes distúrbios só pode ser feita através de técnicas de biologia molecular (LAVOURAS, 2015).

Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) baseia-se numa cromatografia líquida de alta eficiência de troca iônica, que em associação com um gradiente de eluição permite separar os subtipos e as variantes de hemoglobina (Hb). As frações de Hb separadas são monitorizadas num detector espectrofotométrico num comprimento de onda de 415 nm (MARTINHO, POLAINAS, 2017).

A cromatografia líquida de alta performance (HPLC) é vista como a melhor técnica de escolha para pesquisa de hemoglobinas variantes e para quantificação da concentração da Hb A2, Hb F, Hb A, Hb S e da Hb C, possibilitando a caracterização de todas as variantes estruturais de globina, além de detectar as síndromes talassêmicas (NAOUM, 2011).

A análise da hemoglobina por HPLC tem a vantagem de quantificar Hb F e Hb A2, juntamente com hemoglobinas variantes, sendo um sistema altamente reprodutível, tornando-se uma excelente tecnologia para análise de hemoglobinas variantes e hemoglobinopatias (ZANATTA; MANFREDINI, 2009).

A eletroforese de Hb em meio alcalino é um método rápido e reprodutível, que separa hemoglobinas S, F, C, A e A2, possibilitando a quantificação das bandas maiores (ALMEIDA et al., 2011). A eletroforese em acetato de celulose é realizada em pH 8,4 - 8,6, pois a hemoglobina é uma proteína carregada negativamente e a eletroforese de Hb em pH alcalino parte desse princípio, uma vez que, durante a corrida eletroforética, essas proteínas migram para o pólo positivo. As hemoglobinas com defeitos estruturais, causados por substituições de aminoácidos de diferentes pontos isoelétricos, vão apresentar mudanças em suas cargas elétricas, resultando na ocorrência de diferentes mobilidades (ZANATTA; MANFREDINI, 2009).

A eletroforese ácida é sempre realizada em gel de agarose tamponada em solução de citrato ou fosfato com pH variável entre 5 e 6. Embora o princípio básico seja a movimentação da molécula de hemoglobina induzida por sua carga elétrica (ou ponto isoelétrico), um outro fator importante interfere na mobilidade elétrica – a eletroendosse. A eletroendosse é um fenômeno físico-químico que se deve à interação elétrica entre as proteínas da agarose com as diferentes moléculas de hemoglobinas. É por essa razão que a Hb Fetal se move com maior rapidez que a Hb A na eletroforese ácida, uma vez que na eletroforese alcalina a Hb Fetal é mais lenta que a Hb A. Mas o grande mérito da eletroforese ácida é diferenciar a Hb S das outras 22 principais hemoglobinas variantes que migram na mesma posição quando submetidas à eletroforese alcalina. Dessa forma, a aplicação conjunta das eletroforeses alcalina e ácida de hemoglobinas tem importante função no estabelecimento dos diferentes genótipos de hemoglobinas (NAOUM, 2011).

A focalização isoelétrica é considerada um método eficiente para a detecção tanto das hemoglobinas normais como das hemoglobinas variantes, além de possibilitar a distinção de homozigotos e heterozigotos (DAUDT et al., 2002) e a identificação de frações em baixa concentração, como por exemplo a Hb A2

(BERTHOLO; MOREIRA, 2006). É um método que possui alto poder de resolução e nítida separação de bandas, sendo capaz de diferenciar fenótipos de hemoglobinas na dependência do ponto isoelétrico de cada fração, em um gradiente de pH estável, o que a torna específica. É uma técnica relativamente simples, rápida e de custo-benefício favorável quando utilizada em larga escala (PAIXÃO et al., 2001).

Na focalização isoelétrica, as hemoglobinas são fracionadas pelo seu ponto isoelétrico ao longo de um gradiente de pH. Esse processo é estabelecido por um amplo conjunto de anfólitos carregados isoeletricamente, ou por uma matriz carregada e obtida pela copolimerização de variável, quantidade de derivados acrilol, básicos e ácidos, dentro do gel de poliacrilamida (ZANATTA; MANFREDINI, 2009)

A técnica da focalização isoelétrica mostrou ter fácil realização e interpretação e com resolução capaz de diferenciar as bandas de cada fenótipo de hemoglobina, na dependência do ponto isoelétrico de cada fração, sendo, portanto, particular e específica. O procedimento representa uma técnica na qual compostos eletroforéticos são fracionados de acordo com seus pontos isoelétricos, através um gradiente de pH contínuo (ZANATTA; MANFREDINI, 2009).

A reação em cadeia polimerase, PCR (do inglês “polymerase chain reaction”), que consiste na amplificação seletiva de um fragmento de DNA, permitindo obter-se uma multiplicação exponencial de uma seqüência do DNA escolhida no meio da qual se encontra a mutação. O princípio do método consiste em utilizar dois oligonucleotídeos, construídos artificialmente, e que sejam complementares às extremidades escolhidas de uma determinada região onde ocorre a mutação (ou com seqüência normal) e uma polimerase, a “Taq polimerase”. Após a amplificação, a mutação pode ser caracterizada por uma das técnicas atualmente em uso e na dependência das condições laboratoriais de cada centro de pesquisa. A ampliação permite determinar diretamente a seqüência do DNA amplificado e o sítio de uma mutação (NAOUM, 2011).

O diagnóstico da anemia falciforme pode ser feito por meio da PCR convencional – cPCR e PCR em tempo real (RT-PCR). RT-PCR é um método

quantitativo e é uma técnica desenvolvida por meio da evolução da cPCR, sendo uma técnica altamente específica, porém devido a seu alto custo ambos ainda não se popularizaram no diagnóstico da doença (ANVISA, 2002; ALMEIDA, 2009). O progresso dessa técnica se decorre da sua simplicidade e rapidez na obtenção dos resultados (PROVAN; GRIBBEN, 2000). As alterações genéticas identificadas por esse método incluem: deleções que removem parte do grupamento do gene da globina β e mutações de ponto que geram códon nonsense e missense, mRNA instáveis e splicing anormais resultando no decréscimo da síntese proteica, ausência ou anormalidade estrutural de uma das subunidades da globina (ZANATTA; MANFREDINI, 2009).

TRATAMENTOS

O tratamento da anemia pode ser farmacológico ou não farmacológico. Em um quadro clínico de um paciente com anemia falciforme tendo a hidratação de água de 2,0 a 3,0 litros por dia, pois a água é um elemento fundamental no transporte e distribuição de vitaminas, minerais, glicose, oxigênio e outros nutrientes para as células, além de ajudar a minimizar ou até mesmo evitar crises de dores fortes nos pacientes (ALEXANDRE; MARINI, 2013).

Os alimentos como carne vermelha, peixes, crustáceos, gema de ovo, feijão, vegetais escuros devem ser evitados, pois o paciente que já possui um alto teor de ferro no corpo e com alta concentração de ferro no organismo pode levar a danos celulares. Atividades físicas podem ser realizadas pelo paciente falcêmico desde que seja com cuidado, pois uma vez dependendo da debilidade do organismo exercício mesmo sendo leve pode ocorrer hipóxia (ALEXANDRE; MARINI, 2013).

Nos dias de hoje, a Hidroxiuréia promove a elevada colaboração para melhorar as complicações da anemia falciforme pois aumenta os níveis de hemoglobina fetal (Hb F) além de aumentar o (VCM) que é o volume corpuscular médio e a hidratação das hemácias, com isso a diminuição necessária da transfusão sanguínea (ALEXANDRE; MARINI, 2013).

A hidroxiuréia atua tanto no aumento da síntese da HbF, o que reduz a polimerização intra-eritrocitárias da HbS em condições de desoxigenação, como também na diminuição do número dos neutrófilos, hidratação eritrocitária, redução da expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos, aumento da síntese e biodisponibilidade de óxido nítrico pela ativação da guanilil ciclase e, conseqüente, aumento da guanosina monofosfato cíclico (GMPc) intraeritrocitária e endotelial (OLIVEIRA, 2017).

Resultados como a redução da hemólise em razão da diminuição da aderência dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas ao endotélio vascular, e supressão da eritropoiese endógena, são possíveis devido a hidroxiuréia ser capaz de levar a redução da fosfatidilserina, principal determinante da adesão eritrocitária alterada na AF sobre a membrana dos eritrócitos e plaquetas, melhorando assim a circulação sanguínea com diminuição da viscosidade e vasodilatação, contribuindo para a diminuição dos fenômenos inflamatórios e vaso-oclusivos (FIGUEIREDO, 2007; LANARO, 2009).

A hidroxiuréia administrada por via oral é rapidamente absorvida e atinge o nível plasmático máximo entre 20-30 minutos (respondedores rápidos) e 60 minutos (respondedores lentos) após sua administração e meia vida plasmática de três a quatro horas, sendo metabolizada no fígado e excretada por via renal (80%). É recomendado uma dose inicial de 15 mg/kg/dia, uma única vez ao dia, e a contagem do número de leucócitos e plaquetas deve ser monitorado através de hemograma a cada duas semanas. Isto se faz necessário, pois a hidroxiuréia é um mielorreduzidor e o número de leucócito e plaqueta deve ser avaliado para evitar infecções e sangramentos. Esta dose inicial pode ser aumentada de 5 mg/kg/ dia a cada oito a doze semanas, sendo que o objetivo é alcançar a dose máxima tolerada, ou seja, a maior dose capaz de promover melhora o mais notável e rápido possível do curso clínico e laboratorial da doença, sem que haja toxicidade hematológica caracterizada pelo aumento de reticulócitos e bilirrubina circulante advindos da hemólise, hepática que se define pelo aumento de duas vezes o valor referencial máximo das transaminases, e renal com elevação da ureia e creatinina ou gastrointestinal (STROUSE, 2008). Além da redução do número de crises vaso-oclusivas, a longo prazo o uso da hidroxiuréia teve impacto positivo na qualidade de sobrevivência dos pacientes com AF, com redução do número de hospitalizações, tempo de

internação, menor ocorrência de síndrome torácica aguda e menor necessidade de transfusão eritrocitária (BRAWLEY, 2008).

Paciente falcêmico para controlar a dor pode usar alguns analgésicos isso conforme o grau de dor relatado pelo paciente. Analgésico fraco como o paracetamol ou dipirona, analgésico moderado temos a codeína ou tramadois e de analgésico forte temos a morfina, metadona ou fetanil (ALEXANDRE; MARINI, 2013). A monitoração do risco de AVC pode ser feita com ecografias popularmente mais conhecido como ultrassonografia ou ultrassom, que são feitas a partir dos 2 anos de idade por se associarem ao fluxo sanguíneo aumentados do Doppler transcraniano, que é um exame de ultrassom capaz de medir a velocidade do sangue nas principais artérias cerebrais, sendo capaz de detectar o risco de ocorrência de um Acidente Vascular Cerebral (AVC). As transfusões crônicas devem ocorrer de 3 à 4 semana para manter o nível de hemoglobina S por volta de 30% antes da próxima transfusão (TEIXEIRA, 2014).

As transfusões de sangue continuam a ser a terapia standard para as formas severas de talassemia, sendo que a sua frequência e requisitos variam, de forma indireta, com a severidade da doença. Para salvaguardar a saúde dos receptores de transfusões de sangue, incluindo os doentes com talassemia, a dádiva de sangue deve ser colhida de doadores voluntários, cuidadosamente selecionados e não remunerados e, deve ser colhida, processada, armazenada e distribuída pelos centros nacionais de transfusões de sangue. O tratamento recomendado inclui TS a cada 2-5 semanas, de forma a manter uma Hb pré transfusão de 9-10,5 g/dL. É necessário manter um registo cuidado para cada paciente, incluindo o volume ou o peso das unidades de sangue administradas, o hematócrito das mesmas unidades e o peso do paciente. Estes dados permitem calcular o volume total de sangue e de glóbulos vermelhos transferidos por kg de peso corporal e a quantidade de ferro transferido por kg de peso corporal no período de um ano (MARTINHO; POLANAIS, 2017)

Tratamento dos paciente com hemoglobina H sao preventivos e sintomatico. Em virtude da hemolise e aumento da eritropoiese o suplemento de acido folico é de grande importancia para as crianças pois é recomendado como suplemento multivitaminico sem ferro, isso devido a potenciais defit de calcio e vitaminina D ou

antioxidantes. Outras medidas preventivas é evitar dietas com alto teor de ferrico, uso de ferro sem ferropenia e de compostos farmacios com ação oxidante e o tratamento de infecção. O tratamento da crise hemolitica ajuda envolver o restabelecimento de transfusao a nivel da hemoglobina entre 8 e 9 g/dl sempre lembrando da hidratação, o controle eletrolitico e observando a temperatura corporal (TEIXEIRA, 2014).

O transplante de medula óssea consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas com o objetivo de restabelecer a função medular nos pacientes com medula óssea danificada ou defeituosa (CASTRO; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

São três modalidades de transplante de medula óssea: Transplante halogênico, em que o paciente recebe a medula de uma outra pessoa, que pode ser algum familiar doador aparentado ou doador não aparentado tendo a compatibilidade tecidual. Transplante singênico, em que o doador é um irmão gêmeo idêntico. É a modalidade mais rara de transplante devido a pouca frequência de gêmeos idênticos na população. E o transplante autogênico, que utiliza células do próprio paciente coletadas previamente. Lembrando que este tipo de transplante não é utilizado para os portadores de hemoglobinopatias (CASTRO; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

As células progenitoras hematopoiéticas podem ser coletadas diretamente na crista ilíaca, através de múltiplas punções e aspirações de medula óssea; do sangue periférico através de maquinas de aférese ou mais recente do sangue do cordão umbilical (CASTRO; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

Na maioria dos serviços que realizam o transplante de medula óssea alogênico relacionado e singênico, a medula óssea ou células progenitoras de sangue periférico são infundidas imediatamente após a coleta através do cateter venoso central. Caso exista incompatibilidade ABO entre doador e o receptor, procede-se à remoção das hemácias da medula óssea antes de sua infusão e, algumas vezes, faz-se plasmáférese no receptor, a fim de evitar reações transfusionais severas (CASTRO; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

As complicações mais comuns durante e imediatamente após a infusão das células são náuseas, vômitos, hematúria e dor abdominal, as quais são relacionadas à presença do dimetil sulfóxido no produto da infusão (CASTRO; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

Após a infusão, a medula óssea de um transplantado fica em aplasia por um período aproximadamente de 2 a 3 semanas. Neste período, é maior o risco de ocorrerem infecções, anemia e sangramento. Usualmente a contagem de leucócitos cai assim como a contagem das plaquetas caem também quando isso ocorre, há um sinal de sangramento ativo (CASTRO; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

Todos os pacientes que recebem células progenitoras hematopoiéticas alogênicas provenientes da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical estão sujeitos a desenvolver a doença enxerto contra o hospedeiro. A doença contra o hospedeiro (DECH) é medida por células provenientes do doador, particularmente os linfócitos T. Mesmo quando a compatibilidade do sistema do antígeno leucocitário é completa, a presença de antígenos menores incompatíveis e que não são detectados pelos métodos tradicionais de tipagem pode ser responsável pelo aparecimento da doença enxerto contra hospedeiro. Outro fator de risco para doença enxerto contra hospedeiro aguda são doadores do sexo feminino, com gestações prévias, doadores idosos ou a utilização de esquemas de imunoprofilaxia inadequada. A doença do enxerto contra hospedeiro quando é limitado na maioria das vezes não requer tratamento, enquanto o extenso exige tratamento prolongado de 40 dias com corticoides, ciclosporina e psoralen associado a radiação ultravioleta (HALE et al., 2001).

Quase a totalidade dos pacientes transplantados apresenta febre após o período de condicionamento e são muito susceptíveis a apresentar infecções graves. As infecções bacterianas são as mais frequentes acometendo sítios como pulmão, seios de face e cateter. O tratamento é feito com antibióticos de largo espectro, e os esquemas podem variar de acordo com o local onde é transplante é realizado, considera-se os patógenos mais frequentes encontrados e seus padrões de sensibilidade (HALE et al., 2001). Os vômitos são uma complicação frequente durante e após a quimioterapia de condicionamento. O manejo dos mesmos é feito com antieméticos como a ondansetrona ou a granisetrona. A presença de diarreia é

frequente no período pós o transplante da medula óssea, tendo que ser investigado, já que pode haver múltiplas causas, desde a descamação de células provocada pela mucosite, passando por doença enxerto contra hospedeiro aguda e infecções por enteropatógenos bacterianos ou virais. Todos os pacientes necessitam de um suporte nutricional, utilizando se nutrição enteral, reservando a alimentação parental para pacientes que não são tolerem essa via (PERRY, 2000).

O pulmão e outro órgão frequentemente afetados por complicações durante o transplante de medula óssea. Está sujeito a pneumonias bacterianas, fúngicas e virais, bronquiolite e doenças enxerto contra hospedeiro. Fibrose pulmonar pode ocorrer tardiamente, devido aos efeitos da radioterapia ou de drogas utilizadas em regime de condicionamento é por si só cardiotoxicas. Entretanto a maioria dos pacientes tem história previa ao transplante de medula óssea de utilização de antraciclinas, que são quimioterápicos com conhecido potencial cardiotoxicos. A radioterapia em região torácica também pode induzir ou potencializar efeitos cardiotoxicos (MULHERN; SKORTON, 2000).

Após o transplante, o nível de linfócitos T e B fica abaixo do normal, assim como as imunoglobulinas. É interessante notar que parte da imunidade do doador pode ser transferida para o receptor, a chamada imunoterapia adotiva (HALE et al., 2001).

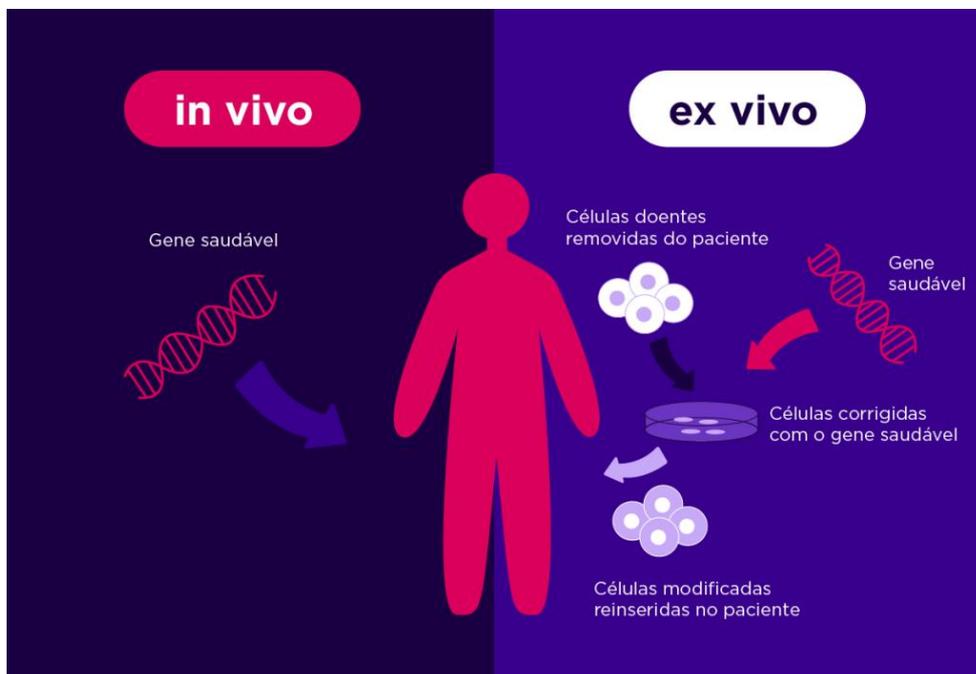
Uma forma de contornar as barreiras existentes no transplante de célula tronco hematopoiéticas é a investida em novas abordagens terapêuticas mais recentes, como a terapia geneticamente direcionada, em que as próprias células do paciente, previamente modificadas, são usadas no transplante. Dessa forma, o risco de doenças do enxerto contra hospedeiro e de rejeição do transplante pode ser praticamente eliminado. Além disso, a falta de doador compatível deixa de ser um problema, pois as células usadas provem do próprio paciente (DEMIRCI; UCHIDA; TISDALE, 2018).

A terapia gênica vem sendo estudada em ensaios clínicos com a finalidade de regular ou expressar genes do grupamento B-globina. Essa técnica consiste em inserir vírus, lentivirus ou plasmídeos como vetores contendo genes humanos funcionais para a correção dos genes afetados (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

A terapia Gênica é um processo pelo qual um gene é inserido nas células específicas de pacientes que necessitam de correção, complementação, ou adição de algum gene com objetivo terapêutico, já que a maioria das doenças envolve um componente genético (BUZZO et al., 2005).

Teoricamente, a técnica da Terapia Gênica é muito simples de ser alcançada, mas ela envolve alguns passos, devendo considerar algumas características importantes, pois, é preciso isolar o gene e suas sequências reguladoras, colocando-o dentro de um vetor eficiente e incorporando-o ao genoma celular. A partir disto, o gene deve se tornar ativo, não apresentando efeitos colaterais indesejáveis. Assim, quanto às características, em primeiro lugar, se faz necessário saber se seria preferível introduzir o gene diretamente no organismo (terapia *in vivo*), ou retirar as células do indivíduo e depois reintroduzi-las (terapia *ex vivo*). O vetor ideal deve possuir várias características, porém, este vetor ainda não pôde ser criado, sendo possível somente a escolha de um vetor que possua boas vantagens em relação às desvantagens (BUZZO et al.,2005).

Figura 7



Disponível em: > <https://blog.meudna.com/terapia-genica-tratamento-e-cura-da-anemia-falciforme/><

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As consequências das hemoglobinopatias trazem grande sofrimento para seus portadores. O diagnóstico é uma grande arma para combater os danos clínicos que essas doenças trazem, para que possa ser realizado um tratamento adequado. Ambas as doenças, tem que ser identificadas precocemente, pois quando a doença se agrava há poucas possibilidades de melhora, e aumenta as chances de morte. Com programas de triagem neonatal, tem como identificar precocemente o indivíduo infectado, permitindo reduzir as taxas de mortalidade, há também outros métodos de detecção dos portadores das hemoglobinopatias que são fundamentais para um diagnóstico mais preciso. O tratamento adequado é de extrema importância. Atualmente não há cura medicamentosa para a anemia falciforme e talassemia. Porém, há tratamentos terapêuticos, um deles é o transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas (TCTH alo), que é a única modalidade terapêutica capaz de curar pacientes com hemoglobinopatias, mas traz alguns riscos. Outrossim, com base nas últimas pesquisas a terapia gênica pode no futuro trazer cura para esses pacientes. Com tudo isso, é necessário fazer tais procedimentos corretamente, e com o diagnóstico e os tratamentos adequados é possível ajudar os pacientes portadores e contribuir de forma a reduzir a morbimortalidade dos mesmos.

REFERÊNCIAS

ADRIANA, F. S. O. Uso da Hidroxiuréia no Tratamento da Anemia Falciforme. Centro Universitário de Brasília Faculdade de Ciências da Educação e Saúde Graduação em Biomedicina. Brasília ,2017

ALEXANDRE, J.M., MARINJ, D.C. Conhecendo e Tratando as Hemoglobinopatias: Anemia Falciforme e Beta- Talassemia. FOCO- Ano 4- Nº 5- julho/ dezembro. Curitiba, 2013.

ÁLIDA, M. D. R. B., NATHÁLIA, R. D. S. M., EMANUELE, T. F., ADRIANA, F. Terapia Gênica Como Solução Para A Cura De Doenças: Principais Conceitos. CESUMAR- Centro Universitário. IV EPCC- ENCONTRO de Produções Científica do Cesumar – ANAIS 19 a 22 de outubro. Maringá – Paraná – Brasil, 2005.

ALMEIDA, K.C. RT-PCR quantitativo em tempo real para análise do receptor de EGF em complexos cúmulos-oócitos colhidos por laparoscopia em cabras Canidé submetidas à estimulação hormonal ovariana. Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Univ. Est. do Ceará, 2009.

ALMEIDA, L. P. et al. O laboratório clínico na investigação dos distúrbios da hemoglobina. J Bras Patol Med Lab. v. 47, n. 3, p. 271-278. Junho 2011.

ANVISA. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília, 2002.

BERTHOLO, L.C.; MOREIRA, H. W. Focalização isoelétrica na identificação das hemoglobinas. J Bras Patol Med Lab. 2006.

BONINI-DOMINGOS. C. Programa de Triagem Neonatal de Hemoglobinopatia – Uma reflexão. Ver. Bras. Hemoter. v. 32. N.2 p.99, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRAUNSTEIN, E. M. Talassemias (Anemia do mediterrâneo, talassemias maior e menor) julho, 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lise/talasseмииs#top> Acesso em: 31 de outubro de 2022.

BRAWLEY, O.W. et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Annals of Internal Medicine*. Atlanta, v.148 n.12, p.932-938, jun.2008.

BUZZO, Á. M. D. R. MACHADO, N. R. D. S. FRANCO, E. T. FIORINO, A. Terapia Gênica Como Solução Para A Cura De Doenças: Principais Conceitos. CESUMAR- Centro Universitário. IV EPCC- ENCONTRO de Produções Científica do Cesumar – ANAIS 19 a 22 de outubro. Maringá – Paraná – Brasil, 2005.

CANÇADO, R. D. (2006). "Talassemias alfa." *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 28(2): 86-87.

CASTRO JR, C. G., GREGIANIN, L. J., BRUNETTO, A. L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *Jornal de Pediatria [online]*. 2001, v. 77, n. 5 [acessado 17 outubro 2022], pp. 345-360. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0021-75572001000500004>>. Epub 09 Ago 2006. ISSN 1678-4782. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572001000500004>.

DAMASCENO, A. L. S. S. Síndromes talassêmicas e o risco gestacional: uma revisão de literatura. 2021. 47 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021.

DAUDT, L.E.; ZECHMAISTER, D.; PORTAL, L, CAMARGO, N. E, SILLA, L.M.R.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2002.

DEMIRCI, S.; UCHIDA, N.; TISDALE, J. Gene therapy for sickle cell disease: Na update. *Cytotherapy*. U.S.A., v. 20, p. 899-910, May. 2018.

FIGUEIREDO, M.S. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São Paulo, vn.29, n.3, p.313-315, jun.2017.

HALE, G.A., TONG X., BENAİM E., CUNNINGHAM J. M., HESLOP H.E., HORWIZ E.M., et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children failing prior autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:155-62.

HOGEN, L. F. C. Aspectos laboratoriais das talassemias beta. Academia de Ciências & Tecnologia. São José do Rio Preto, 2017. Disponível em: www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/talasseurias/10.pdf

LANARO, C. et al. Altered levels of cytokines and inflammatory mediators in plasma and leukocytes of sickle anemia patients and effects of hydroxyurea therapy *Journal of Leukocyte Biology*. New York, v.85, n.2, p.235-242, fev.2009.

LAVOURAS, L. I. C. Hemoglobinopatias: Diagnostico laboratorial e sua importância. LISBOA, 2015.

LOSCHIAVO, L. D. M. Hemoglobinopatias: Uma Revisão Bibliográfica. AC & T Científica, São José do Rio Preto, vol.1, 2015. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serievermelha/hemoglobinopatias/3pdf>

MULHERN K.M, SKORTON D.J. Cardiovascular system and high-dose therapy. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *Higs dose cancer therapy: pharmacology, hematopietins, stem cell*. 3° ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000. P.123-37.

NAOUM, P. C. Eletroforeses - Hemoglobinopatias, Proteínas Séricas, Lipoproteínas, Dna. Editora GEN, 2011.

OLIVEIRA, A. F. S. Uso da Hidroxiuréia no Tratamento da Anemia Falciforme. Centro Universitário de Brasília Faculdade de Ciências da Educação e Saúde Graduação em Biomedicina. Brasília ,2017

PAIXÃO, M. C; FERRAZ, M. H. C, JANUÁRIO, J. J; VIANA, M. B; LIMA, J. M. Reliability Of Isoelectrofocusing For The Detection of Hb S, Hb C, And Hb D In A Pioneering Population-Based Program Of Newborn Screening In Brazil. Hemoglobin. 25:3 297-303. 2001.

PERRY MC. Genitourinary, gastrointestinal, endócrino, nervous system and coagulation complications. In: Armitage JO, Antman KH, eds. High dose câncer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem Cell. 3° ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000. P.641-8.

PROVAN, D.; GRIBBEN, J. Molecular Hematology. 3. ed. p.89-92p.Blackwell, 2000.

RODRIGUES, A.P. Prevalência de Hemoglobinopatias e talassemias em pacientes com anemia na cidade de São Carlos. AC&T CIENTÍFICA, on-line, vol.1, n. 2, 2011.

STROUSE, M.J., et Al. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. Pediátrica. Baltimore, v.122, n.6, p.1332-1342, dez.2008.

TEIXEIRA. P.M.S. Hemoglobinas: Clínica, Diagnóstico e Terapêutica. Faculdade De Medicina Da Universidade De Coimbra. Março, 2014.

PAULA, E. V. Hemoglobinopatias. Hemocentro Unicamp, 2018. Pagina inicial. Disponível em: <https://www.hemocentro.unicamp.br/doencas-desangue/hemoglobinopatias/>. Acesso em: 10 de abr. 2021

VARGAS, S. P.; YAMAGUSHI, M. U. Diagnostico laboratorial para talassemias. Revista Saúde e Pesquisa, v. 1, n. 1, p. 85-88, jan. /abr. 2008.

ZANATTA, T.; MANFREDINI, V. Comparação entre métodos laboratoriais de diagnóstico de Doenças Falciformes. Revista News lab. v. 94, n.1, p. 180-192, 2009.