REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

MECANISMOS GENÉTICOS E MOLECULARES ENVOLVIDOS NA PATOGÊNESE DAS DOENÇAS FALCIFORMES TALASSÊMICAS

Natiely Beatriz Pedroso Marcelino[1]; Amanda Cristina Meneguetti Berti[2,5]; Regiane Lorejan Ferreira[3,5]; Catarina Akiko Miyamoto[4,5]*

[1] Graduanda em Biomedicina, Faculdades Integradas de Três Lagoas – AEMS; [2] Mestre em Biociências – UNESP; Bióloga – UFMS; [3] Biomédica – UNIMAR, Esp. em Saúde Pública e Vigilância Sanitária – FAVENI, Esp. em Biomedicina Estética – UNYLEYA; [4] Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University; [5] Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS
* autor correspondente: catarinanyny@gmail.com

RESUMO
A doença falciforme (DF) é uma desordem genética com ocorrência em diversas regiões do mundo, causada por mutações no gene da β-globina que resultam na conversão da hemoglobina normal (HbA) em hemoglobina falciforme (HbS). A anemia falciforme é a manifestação mais grave da doença, com sintomas como anemia hemolítica, inflamação sistêmica e crises vaso-oclusivas. Por outro lado, a beta talassemia é semelhante à doença falciforme, mas resulta na redução ou ausência da beta-globina. Existem diferentes formas de talassemia, com manifestações que vão desde leves até graves. A DF pode se apresentar na forma de beta-talassemia falciforme, uma condição causada pela coexistência de HbS com variantes da cadeia β-globina. Os pacientes com beta-talassemia podem apresentar anemia grave devido à síntese prejudicada de hemoglobina. Existem diferentes tipos de beta-talassemia, como a beta-talassemia maior e a beta-talassemia intermediária, que variam de acordo com a gravidade dos sintomas apresentados. O tratamento para a beta-talassemia inclui transfusões de sangue e, em alguns casos, transplante de células-tronco hematopoiéticas. A relação entre a DF e a beta-talassemia é evidenciada pela coexistência de mutações nos genes da hemoglobina em pacientes com ambas as condições. Ambas as doenças são passíveis de tratamento por meio de terapias genéticas, transfusões de sangue, quelação de ferro e medicações específicas. A identificação precoce e o acompanhamento adequado dos pacientes são essenciais para o manejo eficaz dessas condições genéticas.

PALAVRAS-CHAVE: anemia falciforme; talassemia; crise vaso-oclusiva; hemoglobina S.

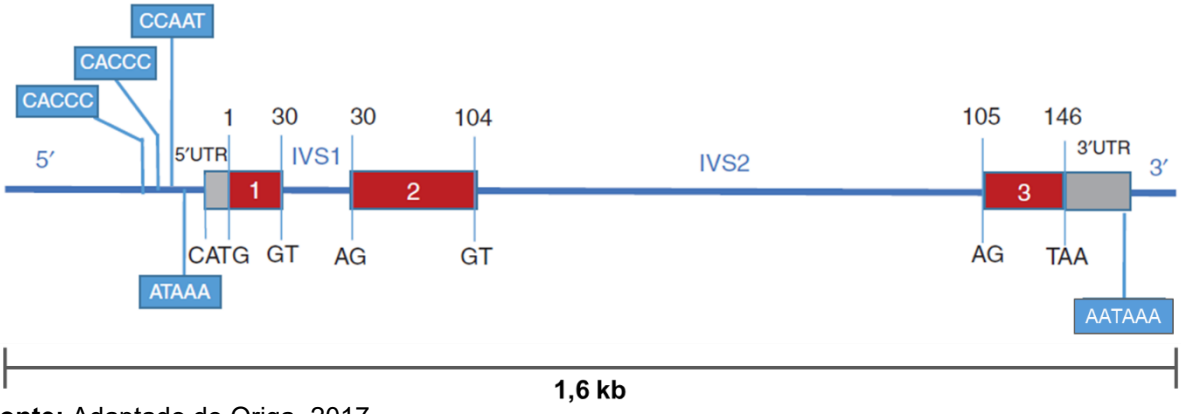
1 INTRODUÇÃO

O gene da β-globina (*HBB*, braço curto do cromossomo 11) é constituído de 1,6 kb, contém três exons e regiões 5' e 3' não traduzidas. Sua expressão é regulada por um promotor 5' adjacente, no qual se localizam os sítios de interação com a RNA polimerase TATA, CAAT e CACCC duplicados. Na terminação 3' se

encontra o sítio de poliadenilação (AATAA) (Figura 1). Uma outra região reguladora importante que contém um sítio intensificador (*enhancer*) se localiza ~ 50 kb a montante do *HBB* (ORIGA, 2017).

A doença falciforme (DF) pode se manifestar pela heterozigose composta pela mutação do nucleotídeo 20 (A→T) e outras variantes da cadeia β-globina, como a β-talassemia falciforme (HbS/β^+ e HbS/β^0), entre outras (BENDER; CARLBERG., 2003, revisado em 2023; INUSA et al., 2019).

Figura 1. Estrutura do gene da β-globina humana (1,6 kb) localizado no cromosso 11. Caixas cinzas – regiões 5' e 3' não traduzidas (5' UTR e 3' UTR). Caixas vermelhas – éxons 1, 2 e 3. Caixas azuis 5' e 3' – sítios de interação com a RNA polimerase (ATAA, CCAAT e duplicata de CACCC) e sítio de poliadenilação (AATAAA), respectivamente. Números em preto – números dos resíduos de aminoácidos codificados pelos três éxons. IVS1 e IVS2 – íntrons.



Fonte: Adaptado de Origa, 2017.

Todas as condições geradas pela presença da HbS com as manifestações clínicas são conhecidas como DFs, que podem variar de formas graves, como a anemia falciforme às formas mais leves (REES; GIBSON, 2012). Existem mais de quinze genótipos que causam as DFs, sendo que o genótipo mais comum é a mutação homozigota do nucleotídeo 20 (A→T) do gene da β-globina que correspondem à anemia falciforme (AF), a desordem mais grave e com menor sobrevida (REES; GIBSON, 2012). Há evidências de que a mutação E6V na b-globina tem sido selecionada em áreas tropicais onde a malária é endêmica, pois a falcização prejudica a reprodução de *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale* (MCMAHON et al., 2001).

A fisiopatologia das DFs é multissistemática e complexa com possibilidade de danificação dos órgãos e tecidos do organismo (BELISÁRIO; VIANA, 2011).

O objetivo deste trabalho é descrever as bases genéticas e moleculares da anemia falciforme (HbS/HbS) e das doenças falciformes talassêmicas (HbS/β^0 e HbS/β^+).

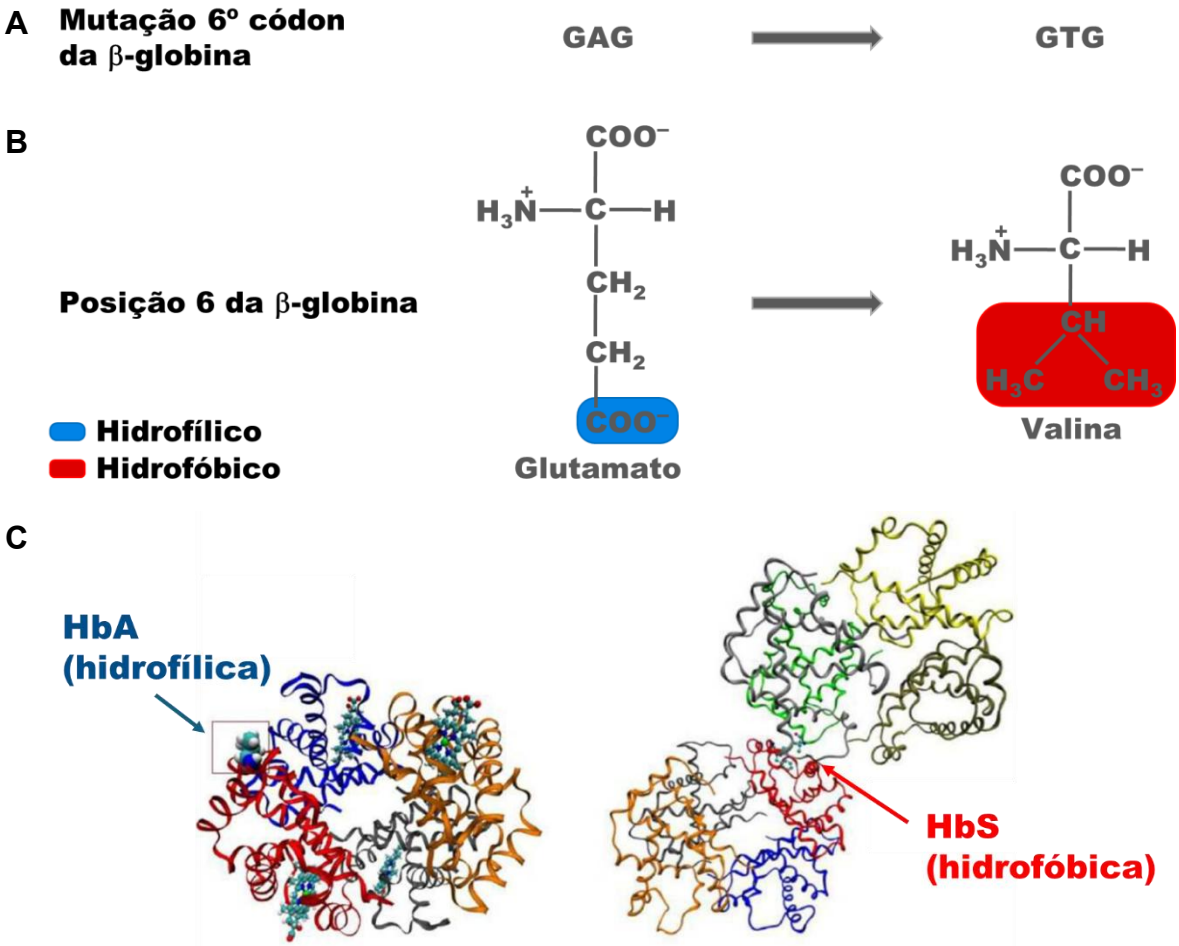
O desenvolvimento da escrita baseou-se em artigos científicos internacionais, indexados em plataformas especializadas como PubMed e Scielo. A seleção dos artigos foi de acordo com a pertinência à temática e relevância ao estudo com a utilização das palavras-chave doença falciforme, beta talassemia falcêmica, talassemia HbS/β^+, talassemia HbS/β^0, entre outras. Priorizou-se artigos recentes, entre 2014-2024, porém os mais antigos, de importância, não foram descartados.

2 ANEMIA FALCIFORME

A AF, descrita pela primeira vez pelo médico norte-americano, James Herrick (1910) (ONIMOE et al., 2017), é uma desordem genética que afeta milhões de pessoas em todo o mundo

(PIEL et al., 2013; KAUF et al., 2009). Apresenta maior prevalência no Mediterrâneo, partes do Norte e África Subsaariana, Oriente Médio, Subcontinente Indiano e Sudeste Asiático (THEIN, 2018). Nos países do norte da Europa, a AF é historicamente desconhecida, porém com a migração se torna mais prevalente (PICCIN, 2019).

Figura 2. Diferenças estruturais entre HbA e HbS. A. Mutação pontual do nucleotídeo 20 (A→T) do 6º códon (GAG→GTG) do gene da β-globina. B. Correspondente substituição de ácido glutâmico (hidrofílico) da HbA para valina (hidrofóbica) em HbS. C. Estruturas tridimensionais da HbA e da HbS. Monômero de HbA devido ao resíduo de glutamato (hidrofílico, mostrado pela seta azul). Dímero de HbS devido ao resíduo de valina (hidrofóbico, mostrado pela seta vermelha).



Fonte: A e B – elaborado pelos autores. C. Adaptado de Wu et al., 2010.

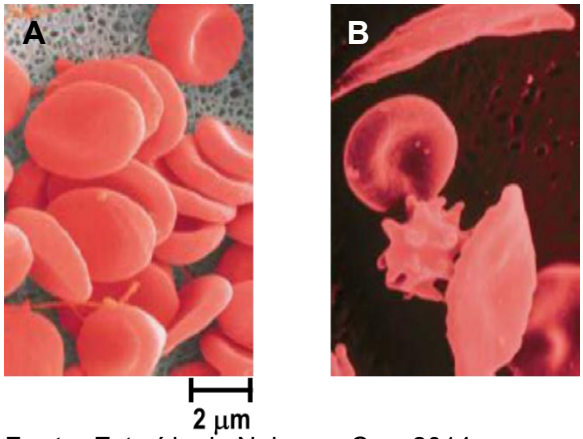
A AF é a hemoglobinopatia mais importante do mundo em termos de frequência (~ 300.000 pacientes diagnosticados) e impacto social (BAUER; ORKIN, 2015; SARAF et al., 2014). É uma das doenças monogênicas mais comuns causada pela mutação pontual homozigótica do nucleotídeo 20 (A→T) do 6º códon (GAG→GTG) do gene da β-globina (Figura 2A) e subsequente substituição do ácido glutâmico (Glu ou E, hidrofílico), localizado na superfície externa da hemoglobina adulta (HbA), para valina (Val ou V, hidrofóbica (Figura 2B). Assim, a molécula de HbA, composta por quatro cadeias polipeptídicas, duas α-globinas e duas β-globinas, se transforma em HbS (HbB: c.20A>T, p.E6V) (Figura 2C), insolúvel em meio aquoso (STEINBERG; SEBASTIANI, 2012).

2.1 Hemoglobina A × Hemoglobina S

Nos eritrócitos normais, as quatro subunidades da HbA (Figura 2C) se

associam em forma de tetrâmero e têm a capacidade de se ligar ao O_2 com alta afinidade nos pulmões e entregá-lo aos tecidos periféricos (NELSON; COX, 2014).

Figura 3. Morfologia das hemácias normais (HbA) e da anemia falciforme (HbS). A. Células normais uniformes contendo HbA. B. Células presentes na anemia falciforme, variam desde normais até em forma de foice.

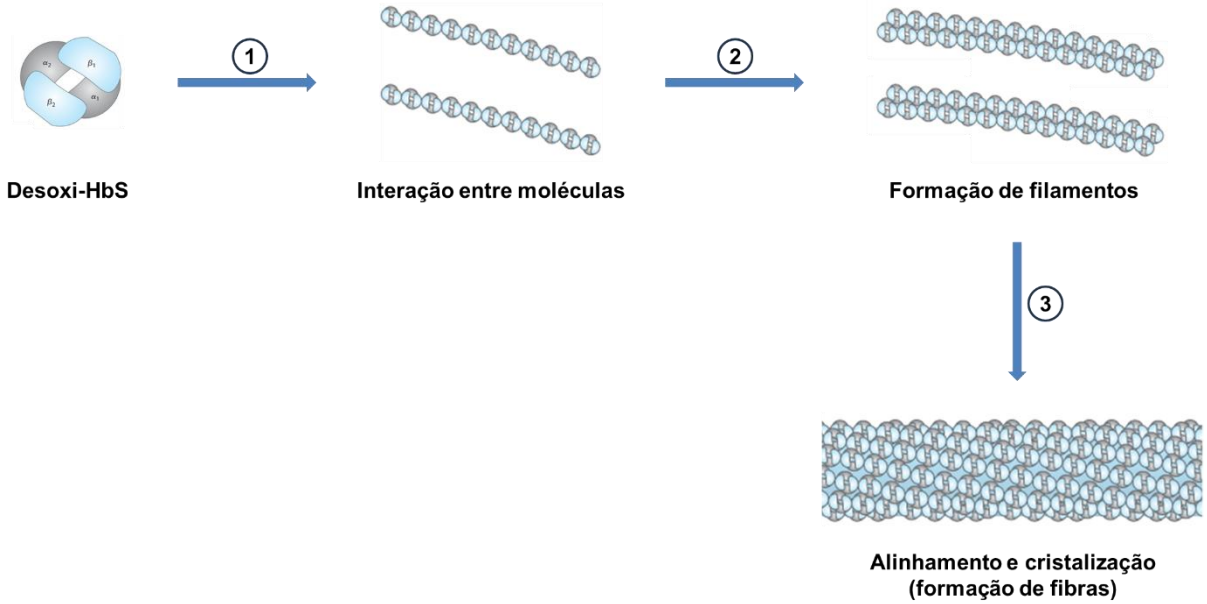


Fonte: Extraído de Nelson e Cox, 2014.

Em situações de baixa concentração de O_2 e subsequente desoxigenação das moléculas de HbA, há ligeiras alterações em suas estruturas quaternárias, porém sem alterar sua solubilidade. Deste modo, as membranas flexíveis dos glóbulos vermelhos contendo HbA podem passar facilmente através dos capilares (Figura 3A) (NELSON; COX, 2014). Por outro lado, as moléculas de HbS (E6V) tendem a se polimerizar em numerosas fibras lineares alongadas de ~ 21 nm de diâmetro com até vários μm de comprimento (Figura 4). O agrupamento em paralelo das moléculas de HbS (insolúveis) distorcem as hemácias em forma de foice (Figura 3B) (HARDOUIN et.al., 2023), além de acarretar hemólise que resulta em anemia hemolítica crônica e obstrução vaso-oclusiva (COV) do fluxo sanguíneo e à isquemia tecidual (PACE; STARLARD-DAVENPORT; KUTLAR, 2021).

Indivíduos que herdam os dois alelos *HBB* 20 (A→T), ou seja, um do pai e outro da mãe, é portador de AF, considerada a forma mais grave de todas as doenças falciformes, devido à ausência de HbA. Indivíduos com apenas um alelo *HBB* 20 (A→T) são considerados com traço falciforme, não apresentam os sintomas da doença, porém podem transmitir herança genética aos seus filhos (ELENDU et al., 2023).

Figura 4. Polimerização das moléculas de HbS. Em baixas concentrações de O_2, as moléculas de desoxiemoglobina S (Desoxi-HbS) se interagem ① devido à porção hidrofóbica na sua superfície em numerosos filamentos lineares ② que subsequentemente se agregam em fibras insolúveis ③.



Fonte: Adaptado de Nelson e Cox, 2014.

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

2.2 Manifestações clínicas da anemia falciforme

As manifestações clínicas da AF variam de leves (quase assintomáticas) a formas graves (associadas a altas taxas de mortalidade). Geralmente, surgem após os três meses de idade, quando a concentração de hemoglobina fetal (HbF), composta por duas cadeias α e duas γ, diminui (DI NUZZO, 2004). Dentre as principais, incluem-se anemia hemolítica, inflamação sistêmica, crises vaso-oclusivas (COV), síndrome da dor torácica aguda e acidente vascular cerebral. A anemia hemolítica ocorre devido à meia-vida curta dos glóbulos vermelhos falciformes, fato que leva à necessidade de transfusões repetidas de sangue (ELENDU et al., 2023).

Os tetrâmeros polimerizados de HbS desoxigenada, a aderência aumentada das hemácias falciformes ao endotélio vascular, plaquetas, leucócitos e proteínas plasmáticas causam vaso-oclusão e privam os tecidos de nutrientes e de O_2. A vaso-oclusão macrovascular causa danos graves aos órgãos, como o cérebro, vasculatura pulmonar, baço e o fígado (BENDER; CARLBERG., 2003, revisado em 2023). Por outro lado, a vaso-oclusão microvascular leva à dor aguda intermitente grave, devido à má circulação sanguínea e à má oxigenação dos tecidos. É responsável por mais de 70% das consultas de atendimento agudo (BROUSSEAU et al., 2010).

A síndrome da dor torácica aguda, caracterizada por dor torácica, febre e tosse, pode se tornar uma complicação grave e potencialmente fatal. O acidente vascular cerebral, constituído por oclusão dos vasos cerebrais pelos glóbulos vermelhos falciformes, leva à isquemia cerebral (HARDOUIN, 2023). A asplenia funcional causada por enfartes esplênicos leva os pacientes a serem anormalmente susceptíveis a infecções por germes encapsulados (BENDER; CARLBERG., 2003, revisado em 2023).

A expressão clínica varia de um paciente para outro. Alguns desenvolvem poucas complicações antes dos 70 anos de idade, enquanto outros desenvolvem muitos episódios de síndrome de dor torácica aguda e COV muito cedo na vida (STEINBERG, 2008).

A dor crônica aumenta com a idade avançada; ocorre em 30-40% dos adolescentes e adultos (SIL, 2016; PICCIN et al., 2019). Pode ser causada pela sensibilização do sistema nervoso central e/ou periférico, e geralmente é difusa com características de dor neuropática (BALLAS, 2013). Uma definição consensual para dor crônica inclui relatos de dor contínua na maioria dos dias por 6 meses, em uma única localização ou em várias (DAMPIER, 2017).

3 BETA TALASSEMIA

β-talassemias são anemias hereditárias autossômicas heterogêneas caracterizadas pela síntese reduzida (β^+) devido a várias mutações e deleções (RUND; RACHMILEWITZ, 2005) ou ausente (β^0) da β-globina que leva ao desequilíbrio de concentrações entre as cadeias das globinas α e β da HbA (SHAH et al., 2019; LEE, 2018). É mais frequente em pessoas de origem asiática, mediterrânea e do Oriente Médio, com 80-90 milhões de pessoas relatadas como portadoras em todo o mundo (1,5% da população global). Aproximadamente 68.000 crianças nascem com várias síndromes de talassemia a cada ano (ORIGA, 2017; CAO et al., 2010; WEATHERALL et al., 2010).

A síntese prejudicada da β-globina acarreta à eritropoiese insuficiente e aumento da hemólise que pode resultar em eventual hiperplasia da medula óssea, deformidades esqueléticas (GALANELLO et al., 2010) e anemia microcítica, uma das características clínicas da β-talassemia (WEATHERALL et al., 2010).

Os portadores de β-talassemia podem apresentar três formas principais, a

β-talassemia maior (TM) (anemia de Cooley ou anemia mediterrânea); a β-talassemia intermediária (TI) e a β-talassemia menor (portador de β-talassemia, traço de β-talassemia ou β-talassemia heterozigótica). Os indivíduos com TM são homozigotos ou heterozigotos compostos para os genes β^0 ou β^+ (β^0/β^0, β^+/β^+ ou β^0/β^+), os com TI são, em sua maioria, homozigotos ou heterozigotos compostos (β^+/β^+ ou β^0/β^+) e os com talassemia menor são, em sua maioria, heterozigotos (β/β^+ ou β/β^0) (ALAGBE et al., 2022; ORIGA, 2017).

A presença dos tipos de Hb depende da forma da β-talassemia. Os homozigotos em β^0-talassemia (β^0/β^0) não produzem cadeias β-globina e a HbF corresponde a 92-95% da Hb total. Os homozigotos em β^+-talassemia (β^+/β^+) e os heterozigotos (β^0/β^+) apresentam 70-90% de HbF e 10-30% de HbA, conforme o nível de redução de produção da cadeia de β-globina (ORIGA, 2017). A ausência de HbA indica TM homozigótica ou heterozigótica composta (BENITES et al., 2016).

A transfusão precoce é de suma importância para crianças com TM e em algumas com TI, pois alivia a anemia sintomática, suprime a eritropoiese ineficaz, melhora o crescimento e reduz a carga de Fe^{2+} devido ao aumento da absorção gastrointestinal, além de prolongar a vida. O objetivo usual da transfusão é manter o nível de Hb pré-transfusão (entre 9-10 g/dL) (MUSALLAM et al., 2012; COHEN, 2004).

Níveis elevados de HbF também estão associados à melhoria da morbidade e mortalidade em pacientes com β-talassemia e AF (MUSALLAM et al., 2012).

3.1 Manifestações clínicas das β-talassemias

As manifestações clínicas dependem da quantidade de produção de HbA. Indivíduos com TM apresentam declínio na produção de HbF durante a infância. Observa-se anemia progressiva dependente de transfusão, hepatoesplenomegalia como manifestação de hematopoiese extramedular e retardo no crescimento. Os pacientes com TI apresentam anemia leve a moderada dos 4-6 anos de idade e necessitam de transfusões, porém com menor frequência do que os pacientes com TM. Indivíduos com traço (β/β^+ ou β/β^0) apresentam anemia microcítica leve, hipocrômica (VOON et al., 2008).

A β-talassemia, diferentemente da AF, não ocasiona COV, porém ambas podem ocasionar anemia grave e ser curada por tratamentos semelhantes (GERMINO-WATNICK et al., 2022). O transplante de células-tronco hematopoiéticas de um doador irmão totalmente compatível (transplante alogênico) pode curar a β-talassemia de forma eficaz, porém esta abordagem é limitada devido à disponibilidade de doadores compatíveis (ANGELUCCI et al., 2014).

4 DOENÇAS FALCIFORMES TALASSÊMICAS

As doenças falciformes talassêmicas (DFTs) resultam da herança dos dois alelos mutantes da β-globina, um da anemia falciforme (*HbS*) e o outro da talassemia (β^+ ou β^0), logo podem apresentar os genótipos *HbS*/β^+ ou *HbS*/β^0 (AKSOY, 1957; MOTULSKY, 1954).

Mais de duzentas mutações pontuais no gene da β-globina que afetam a regulação da sua expressão gênica em graus variados têm sido identificadas (ONIMOE et al., 2017; WEATHERALL et al., 2010). Assim, a produção de HbA é suprimida em maior ou menor grau, de modo que o padrão eletroforético de Hb pode ter muita semelhança ao observado na AF (AKSOY, 1957; MOTULSKY, 1954).

A triagem neonatal é importante para identificar a DFT antes de surgir os sintomas, inclusive em populações de

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

alto risco. Métodos comuns de diagnóstico no recém-nascido e na vida adulta são as técnicas de separação de Hb, como eletroforese à base de gel, cromatografia líquida de alta eficiência e eletroforese capilar (BENDER; CARLBERG., 2003, revisado em 2023).

A necessidade de transfusão pode ser aumentada devido à esplenomegalia grave, mais comum em pacientes com HbS/β; após esplenectomia pode ser reduzida (DERNEĞI, 2019 apud UÇUCU; KARABIYIK; AZIK, 2022).

4.1 DFT HbS/β^+

O genótipo HbS/β^+ é um dos mais raros, no qual o portador pode ser assintomático ou apresentar anemia leve (CHONAT et al., 2017; BRAGA et al., 2016), razão pela qual, suas características clínicas não têm sido muito estudadas. Sugere-se que os níveis aumentados de HbA tenham melhores prognósticos (BENITES et al., 2016).

Geralmente, os portadores de HbS/β^+ são levados ao atendimento médico entre 6-24 meses de idade e requerem transfusões regulares de hemácias para sobreviver. Os bebês afetados não se desenvolvem e se tornam progressivamente pálidos. Apresentam problemas de alimentação, diarreia, irritabilidade, crises recorrentes de febre e aumento progressivo do abdômen causado pela esplenomegalia. O crescimento e o desenvolvimento de indivíduos não submetidos a transfusões regulares são normais até 10-11 anos de idade. Entretanto, após esse período, correm o risco de desenvolver complicações graves relacionadas à sobrecarga de Fe^{2+} pós-transfusional, a qual leva à terapia de quelação (ORIGA, 2017; CAO, 2010).

As complicações da DFT HbS/β^+ podem incluir anemia microcítica refratária, acidente vascular cerebral, necrose avascular dos ossos, retinopatia, crise vaso-oclusiva e síndrome torácica aguda (CHONAT et al., 2017; BENITES et al, 2016; BRAGA et al., 2016; GALLANELO et al., 2010). Esta, definida como doença pulmonar aguda e caracterizada por dor torácica, tosse, taquipneia e dispneia, pode ocorrer em aproximadamente 50% dos pacientes com DFT HbS/β^+ (CHONAT et al., 2017). Os adultos portadores de HbS/β^+ têm maior probabilidade de apresentar a síndrome torácica aguda do que os de outras formas de DFT (BENITES et al., 2016).

O portador de HbS/β^+ pode permanecer sem diagnóstico durante vários anos devido à sua progressão silenciosa e gradual até que surgem as complicações (NOTARANGELO et al., 2020). Os valores laboratoriais são úteis no diagnóstico das formas mais leves de HbS/β^+ para se evitar o surgimento das complicações (GALLANELO et al., 2010).

4.2 DFT HbS/β^0

A DFT HbS/β^0 resulta da ausência de produção de cadeias da β-globina, de modo que causam instabilidade dos glóbulos vermelhos (RBCs, do inglês, *red blood cells*) devido ao excesso de cadeias da α-globina e subsequente eritropoiese anormal (BRANDOW; LIEM, 2022).

Os portadores de DFT HbS/β^0 apresentam níveis basais de HbA mais baixos e níveis de HbF e HbS mais elevados do que os de HbS/β^+ (BENITES et al., 2016); as transfusões de sangue corrigem os níveis baixos de HbA (VICHAKA, 2015).

Atualmente, dentre os tratamentos, incluem-se transplante alogênico de medula óssea e terapia genética, porém a única terapia curativa disponível é o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas que permite a independência da transfusão (VICHAKA, 2015).

5 DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FALCIFORME

O aconselhamento genético, testes familiares e o diagnóstico pré-natal podem auxiliar no aumento da conscien-

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

cialização sobre as consequências em potencial ao avaliar o risco de serem portadores de traços anormais de Hb (BENDER; CARLBERG., 2003, revisado em 2023).

O diagnóstico das DFs envolve uma combinação de avaliação clínica e testes laboratoriais (clássicos e genéticos) para se verificar a presença e o nível de HbS e avaliar a extensão da doença (SERJEANT, 1999).

Inicialmente, implementada na cidade norte-americana Nova York (1975), a triagem neonatal para AF envolve testar uma amostra de sangue de recém-nascidos para detectar padrões anormais de hemoglobina. O teste consiste em eletroforese de focalização isoelétrica e/ou cromatografia líquida de alta eficiência de um eluato de manchas de sangue seco (BENDER; CARLBERG., 2003, revisado em 2023). No Brasil, o diagnóstico é realizado por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal "Teste do Pezinho". Alguns programas de triagem neonatal confirmam os resultados com testes moleculares. O diagnóstico por meio da triagem neonatal permite intervenção precoce e cuidados abrangentes para bebês afetados (ADAMKIEWICZ et al., 2008).

O diagnóstico laboratorial em crianças a partir dos quatro meses de idade, jovens e adultos pode ser realizado por cromatografia liquida de alta performance (HPLC), que consiste na separação de diferentes tipos de hemoglobina com base em seu tempo de retenção a coluna. Esta técnica fornece informações sobre as quantidades relativas dos diferentes tipos de Hb (HbA, HbS, HbF, entre outras) presentes na amostra (ADDO et al., 2021).

Os resultados da HPLC em amostras de sangue mostram HbS (80%), HbF (1-20%), HbA (2-4,5%) e ausência de HbA, caso o paciente não tenha recebido transfusão recentemente (UÇUCU; KARABIYIK; AZIK, 2022).

A realização do hemograma completo auxilia na avaliação dos níveis de hemoglobina, glóbulos vermelhos e outros tipos de células. Geralmente, indivíduos com AF apresentam níveis de Hb mais baixos e reticulócitos mais altos devido à hemólise crônica (REES, 2010). Além disso, os resultados do esfregaço de sangue periférico mostram hemácias normocíticas, normocrômicas, presença de hemácias nucleadas, policromasia, células falciformes, células-alvo, corpos de Howell-Jolly, corpos de Pappenheimer, neutrofilia e trombocitose.

6 TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

O tratamento das DFs visa aliviar os sintomas, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida geral dos indivíduos afetados. O tratamento aborda vários aspectos fisiopatológicos com envolvimento multidisciplinar (BENDER; CARLBERG., 2003, revisado em 2023; ELENDU et al., 2023). Existem quatro medicamentos aprovados (hidroxiureia, L-glutamina, Voxelotor e Crizanlizumab) pelo órgão estatal americano *Food and Drug Administration* (FDA) para a AF (BENDER; CARLBERG., 2003, revisado em 2023), além de transfusões crônicas (DERNEĞI, 2019 apud UÇUCU; KARABIYIK; AZIK, 2022).

A hidroxiureia é um medicamento que estimula a produção de HbF que inibe a falcização dos glóbulos vermelhos. Geralmente, é bem tolerada, porém há necessidade de monitoramento regular das contagens sanguíneas e da função hepática (CHARACHE S, 1995). Além disso, reduz a frequência de crises de dor e hospitalizações e aumenta a expectativa de vida (QURESHI et al 2018).

A L-glutamina apresenta propriedades antioxidantes, diminui os eventos agudos em 25%, porém não ocasiona impacto nos níveis de hemoglobina (VICHINSKY et al 2019).

O Voxelotor é um agente oral, aprovado para indivíduos com ≥ 4 anos, que

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

se liga à hemoglobina, aumenta sua afinidade pelo oxigênio com subsequente diminuição da cristalização. Além disso, tem sido demonstrado que há aumento dos níveis de hemoglobina e diminuição da hemólise, seja com hidroxiureia ou não. No entanto, os efeitos colaterais são graves e não compensam o desenvolvimento do paciente (VICHINSKY et al., 2019); em 2024, é retirado do mercado.

O Crizanlizumabe é um anticorpo quimérico para a selectina P, uma proteína chave de adesão à superfície celular, administrado como uma infusão intravenosa, uma vez por mês. Tem demonstrado diminuir as crises agudas em 45% dos indivíduos com 16 anos ou mais, em associação com hidroxiureia ou não (ATAGA et al., 2017).

A hidratação adequada ajuda a prevenir crises vaso-oclusivas. Os pacientes são encorajados a beber bastante líquido, particularmente durante riscos aumentados, como infecções ou exposição a temperaturas extremas (ELENDU et al., 2023).

As transfusões de hemácias têm o objetivo de manter a porcentagem de HbS em menos de 30% e assim suprimir a reticulocitose. Deste modo, há redução da porcentagem de células falciformes e aumento do nível de HbA com maior capacidade de transporte de oxigênio pela corrente sanguínea. Podem ser administradas em situações específicas, como anemia grave, síndrome torácica aguda ou acidente vascular cerebral (WARE et al., 2017).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é uma opção potencialmente curativa para pacientes elegíveis, particularmente crianças com doença falciforme grave. Envolve a substituição da medula óssea doente por células-tronco saudáveis de um doador compatível. O transplante acarreta riscos significativos e requer consideração e avaliação cuidadosas da elegibilidade (GLUCKMAN, 2016).

Em países desenvolvidos, o tratamento das β-talassemias alcança a sobrevivência de pacientes afetados até a vida adulta, principalmente pela adoção de boas práticas de transfusão/quelação de sangue e adoção de protocolos de acompanhamento para detectar complicações precoces e prevenir complicações em órgãos vitais. No entanto, em muitos países endêmicos, ainda são necessários muito trabalho, apoio financeiro e comprometimento político para abordar efetivamente o controle desses distúrbios para garantir aos pacientes afetados todas as oportunidades disponíveis (ORIGA et al., 2017).

7 CONSIDERAÇÕES FINAL

A doença falciforme, uma das condições genéticas mais prevalentes em diversas regiões do mundo, se manifesta pela heterozigose composta pela mutação do nucleotídeo 20 (A→T) e outras variantes da cadeia β-globina, como a β-talassemia falciforme (HbS/β+ e HbS/β0). A anemia falciforme se caracteriza pela produção de hemoglobina anormal, resulta em hemácias em formato de foice que prejudicam a circulação sanguínea e leva a complicações. Na AF, estratégias como o rastreamento neonatal, o uso de hidroxiureia, transfusões regulares, e, em casos específicos, o transplante de medula óssea, têm se mostrados eficazes na redução das crises dolorosas e infecções graves.

REFERÊNCIAS

ADAMKIEWICZ, T. V. et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease in the first decade of life. Pediatrics, v. 121, n. 3, p. 562-569, mar. 2008. doi: 10.1542/peds.2007-0018.

ADDO, O. Y. et al. Evaluation of hemoglobin cutoff levels to define anemia among healthy individuals. JAMA

Network Open. v. 4, n. 8, e2119123, ago. 2021. doi: 10.1001/jama-networkopen.2021.19123.

AKSOY, M.; LEHMANN, H. Sickle-cell - thalassaemia disease in south turkey. Brit. Mj., v. 1, p. 734-738, mar.1957.

ALAGBE, A. E. et al. Anti-inflammatory cytokines in sickle cell disease. Molecular biology reports, v. 49, n. 3, p. 2433-2442 jan. 2022. doi:10.1007/s11033-021-07009-1.

ANGELUCCI, E. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. Haematologica, v. 99, n. 5, p. 811-820, maio 2014. doi: 10.3324/haematol.2013.099747.

ATAGA, K. I. et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. New England Journal of Medicine, v. 376, n. 5, p. 429-439, fev. 2017. doi: 10.1056/nejmoa1611770.

BALLAS, S. K. et al. Neuropathy, neuropathic pain, and sickle cell disease. American journal of hematology, v. 88, n. 11, p. 927-929, out. 2013. doi:10.1002/ajh.23575.

BAUER, D. E.; ORKIN, S. H.; DANIEL, E. Hemoglobin switching's surprise: the versatile transcription factor bcl11a is a master repressor of fetal. Current opinion in genetics & development, v. 33, p. 62-70, ago. 2015. doi:10.1016/j.gde.2015.08.001.

BELISÁRIO, A. R.; VIANA, M. B. Efeitos da talassemia alfa nas manifestações clínicas e hematológicas da anemia falciforme: Uma revisão sistemática / Effects of alpha-thalassemia on the clinical and hematologic manifestations of sickle cell anemia: a systematic review: A systematic review. Rev. Méd. Minas gerais. v. 21, n. 3, jul.-set. 2011.

BENDER, M. A.; CARLBERG, K. Sickle cell disease. Set. 2003 (revisado dez. 2023). In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Bookshelf URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/

BENITES, B. D. et al. Sickle cell/β-thalassemia: comparison of sβ0 and sβ+ Brazilian patients followed at a single. Hematology, Amsterdã, Holanda. v. 21, n. 10, p. 623-629, dez. 2016. doi: 10.1080/10245332.2016.1187843.

BRAGA, C. C. B. et al. Deferasirox associated with liver failure and death in a sickle cell anemia patient homozygous for the -1774delg polymorphism in the abcc2 gene. clinical case reports, v. 5, n. 8, p. 1218-1221, jun. 2017. doi: 10.1002/ccr3.1040.

BRANDOW, A. M.; LIEM, R. I. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. Journal of Hematology & Oncology, v. 15, n. 1, 20, mar. 2022. doi: 10.1186/s13045-022-01237-z.

BROUSSEAU, D. C. acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. Jama, v. 303, n. 13, p. 1288, abr. 2010. doi: 10.1001/jama.2010.378.

CAO, A.; GALANELLO, R. Beta-thalassemia. Genetics in medicine: Jornal Oficial do Colégio Americano de Genética Médica, fev. 2010.

CHARACHE, S. et al. Design of the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea. Controlled Clinical Trials, v. 16, n. 6, p. 432-446 dez. 1995. doi:10.1016/s0197-2456(95)00098-4.

CHONAT, S.; QUINN, C. T. current standards of care and long term outcomes for thalassemia and sickle cell disease. Advances in experimental medicine and biology, v. 1013, n. 9, p. 59-87, 2017. doi:10.1007/978-1-4939-7299-9_3.

COHEN, A. thalassemia. Hematologia, v. 2004, n. 1, p. 14-34, jan. 2004. doi: 10.1182/asheducation-2004.1.14.

DAMPIER, C. et al. AAPT Diagnostic criteria for chronic sickle cell disease pain. The Journal Of Pain, v. 18, n. 5, p. 490-498, maio 2017. doi: 10.1016/j.jpain.2016.12.016.

DI NUZZO, D. V. P. Sickle cell disease and infection. Jornal de pediatria, v. 80, n. 5, p. 347-354, 2004.

ELENDU, C. et al. Understanding sickle cell disease: Causes, symptoms, and treatment Options. Medicine, Baltimore, v. 102, n. 38, e35237, set. 2023. doi:10.1097/md.0000000000035237.

GALANELLO, R.; ORIGA, R. Beta-thalassemia. Orphanet Journal of Rare Diseases. v. 5, n. 1, maio 2010. doi:10.1186/1750-1172-5-11.

GERMINO-WATNICK, P. et al. Hematopoietic stem cell gene-addition/editing therapy in sickle cell. v. 11, n. 11, 1843, jun. 2022. doi: 10.3390/cells11111843.

GLUCKMAN, E. et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. Blood, v. 129, n. 11, p. 1548-1556, mar. 2017. doi: 10.1182/blood-2016-10-745711.

GLUCKMAN, E. et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell. Blood, v. 129, n. 11, p. 1548-1556, mar. 2017. doi: 10.1182/blood-2016-10-745711.

HARDOUIN, G. et al. Sickle Cell Disease. Annual review of genomics and human genetics, v. 24, n. 1, p. 255-275, ago 2023. doi:10.1146/annurev-genom-120122-081037.

INUSA, B. P. D. et al. Sickle cell disease—genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. International journal of neonatal screening, v. 5, n. 2, p. 20, maio 2019. doi:10.3390/ijns5020020.

KAUF, T. L, et al. The cost of health care for children and adults with sickle cell disease. American journal of hematology, v. 84, n. 6, 323-327, 2009. doi: 10.1002/ajh.21408.

LEE N. et al. Decreased Hepcidin Levels Are Associated with Low Steady-state Hemoglobin in Children With Sickle Cell Disease in Tanzania. Ebiomedicine. v. 34, n. 9, p. 158-164, ago. 2018. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.07.024.

MCMAHON, C. et al. The creasing prevalence of childhood sickle-cell disease in ireland. Irish Journal Of Medical Science, v. 170, n. 3, p. 183-185, jul. 2001. doi: 10.1007/bf03173886.

MOTULSKY, A. G. et al. Paper electrophoresis of abnormal hemoglobins and its clinical applications. v.9. p. 897, 1954.

MUSALLAM, K. M. et al. β-thalassemia intermedia: a clinical. Thalassemia intermedia: a clinical perspective.cold spring harbor perspectives in medicine. v. 2, n. 7, jul. 2012. doi: 10.1101/cshperspect.a013482.

NELSON, D. L.; COX, M. M. Princípios de bioquímica de lehninger. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed. 1.220 p., 2014.

NOTARANGELO, L. D. et al. HbS/β+ thalassemia: Really a mild disease? A

National survey from the AIEOP Sickle Cell Disease Study Group with genotype-phenotype correlation. European journal of hematology, v. 104, n. 3, p. 214-222, dez. 2019. doi: 10.1111/ejh.13362.

ONIMOE, G. HbS-Sicilian (δβ)0-Thalassemia: A Rare Variant of Sickle Cell. Case reports in hematology, v. 2017, p. 1-3, 2017. doi: 10.1155/2017/9265396.

ORIGA, R. β-Thalassemia. Genetics In Medicine, v. 19, n. 6, p. 609-619, 3 nov. 2017. doi: 10.1038/gim.2016.173.

PACE, B. S.; STARLARD-DAVENPORT, A.; KUTLAR, A. Sickle cell disease: Progress towards combination drug therapy. British Journal Of Haematology, v. 194, n. 2, p. 240-251, jan. 2021. doi: 10.1111/bjh.17312.

PICCIN, A. et al. Sickle cell disease and dental treatment. European journal of haematology, v. 102, n. 4, p. 319-330, fev. 2019. doi: 10.1111/ejh.13212.

PIEL, F. B, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. The lancet, v. 381, n. 9861, p.142-151, jan. 2013. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61229-x.

PLATT, O. S. et al. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. Journal of clinical investigation, v. 74, n. 2, p. 652-656, ago. 1984. doi: 10.1172/jci111464.

REES, D. C. et al. Sickle-cell disease The Lancet, v. 376, n. 9757, p. 2018-2031, dez. 2010. doi: 10.1016/s0140-6736(10)61029-x.

REES, D. C.; GIBSON. J. S. Biomarkers in sickle cell disease. British Journal of Haematology, v. 156, n. 4, p. 433-445, nov. 2011. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08961.x.

RUND, D.; RACHMILEWITZ. E. β-thalassemia. New england journal of medicine, v. 353, n. 11, p.1135-1146, set. 2005. doi: 10.1056/nejmra050436.

SARAF, S. L. et al. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. Paediatric respiratory reviews, v. 15, n. 1, p. 4-12, mar. 2014. doi: 10.1016/j.prrv.2013.11.003.

SERJEANT, G. R. A doença da célula falciforme. Anais nestlè, v. 58, p. 11-22, 1999.

SHAH, F. T. et al. Challenges of blood transfusions in β-thalassemia. Blood reviews. v. 37, p. 100588, jul. 2019. doi: 10.1016/j.blre.2019.100588.

SIL, S. et al. Pediatric Sickle Cell Disease and Parent and Child Catastrophizing. The journal of pain. v. 17, n. 9, p. 963-971, set. 2016. doi: 10.1016/j.jpain.2016.05.008.

STEINBERG, M. H.; SEBASTIANI, P. Genetic modifiers of sickle cell disease. American journal of hematology, v. 87, n. 8, p. 795–803, maio 2012. doi: 10.1002/ajh.23232.

THEIN, S. L. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic. Blood cells, molecules, and diseases, v. 70, n. 70, p. 54-65, maio 2018. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.06.001.

UÇUCU, S.; KARABIYIK, T.; AZIK, F. Difficulties in the diagnosis of hbs/beta thalassemia: realy a mild disease?. Journal of Medical Biochemistry. v. 41, p. 32-39, 2022. doi: 10.5937/jomb0-30420.

VICHAKA, E. F. et al. Differentiation between sickle cell anemia and S/βº thalassemia. Laboratory Medicine, v. 46, n.

3, p. 79-81, ago. 2015. doi: 10.1309/lmkw5vwnuk26lkax.

VICHINSKY, E. et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. New England Journal of Medicine, v. 381, n. 6, jun. 2019, doi: 10.1056/nejmoa1903212.

VOON, H. P. Controlling α-globin: a review of α-globin expression and its impact on β-thalassemia. Haematologica. v. 93, n. 12, p. 1868-1876, set. 2008. doi: 10.3324/haematol.13490.

WARE, R. E. et al. Sickle cell disease. The Lancet, v. 390, n. 10091, p. 311-323, jul. 2017. doi: 10.1016/s0140-6736(17)30193-9.

WEATHERALL, D. J. et al. The population genetics and dynamics of the thalassemias. Hematology/oncology clinics of north america, v. 24, n. 6, p. 1021-1031, dez. 2010. doi: 10.1016/j.hoc.2010.08.010.