

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Anemia falciforme e outras síndromes
falciformes: etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e
terapêutica**

Sara Alexandra da Costa e Silva Gervásio

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Anemia falciforme e outras síndromes
falciformes: etiologia, fisiopatologia, diagnóstico
e terapêutica**

Sara Alexandra da Costa e Silva Gervásio

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Dr.^a Isabel Bettencourt Moreira da Silva, Professora
Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa**

2019

Resumo

As síndromes falciformes são um conjunto de hemoglobinopatias caracterizadas pela presença obrigatória da variante hemoglobina S (Hb S). As síndromes falciformes desenvolvem-se quando ocorre interação entre a variante Hb S e outras variantes da hemoglobina ou outras hemoglobinopatias (como a talassemia), dando origem à Doença Falciforme, ou quando se verifica a interação entre a Hb S e a molécula de hemoglobina normal, Hb A, originando uma condição desprovida de sintomatologia, considerada benigna, na qual o indivíduo afetado é portador de anemia falciforme.

A anemia falciforme, doença hereditária monogénica prevalente na África, Médio Oriente e Ásia, constitui a forma de Doença Falciforme mais grave e incapacitante. É caracterizada pela polimerização da Hb S no interior dos eritrócitos, fenómeno responsável por episódios de vaso-oclusão e hemólise aumentada, com o desenvolvimento de dolorosas crises vaso-oclusivas, anemia hemolítica e outras manifestações clínicas frequentemente apresentadas pelos doentes.

O portador de anemia falciforme, desde que não exposto a determinados fatores de risco, não desenvolve a mesma fisiopatologia e manifestações clínicas da anemia falciforme.

Outras Doenças Falciformes, como as hemoglobinopatias SC e S/ β -talassemia, são caracterizadas por um amplo espectro de quadros clínicos, com severidades variáveis, o que se reflete na qualidade e esperança de vida do indivíduo afetado.

Atualmente, existe uma única terapêutica curativa (transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas) e uma outra a oferecer resultados promissores no combate à doença (terapia genética). Pelo facto das opções terapêuticas ainda serem significativamente escassas, o rastreio e o diagnóstico precoce constituem armas valiosas na prevenção e eventual redução das complicações clínicas que comumente advêm da patologia.

Palavras-chave: hemoglobina S; síndromes falciformes; Doença Falciforme; anemia falciforme; portador de anemia falciforme; hemoglobinopatia SC; hemoglobinopatia S/ β -talassemia; vaso-oclusão; hemólise

Abstract

Sickle cell syndromes are a set of hemoglobinopathies characterized by the mandatory presence of the hemoglobin S variant (Hb S). Sickle cell syndromes develop when the interaction between the Hb S variant and other hemoglobin variants or other hemoglobinopathies occurs, leading to Sickle Cell Disease, or when there is an interaction between Hb S and the normal hemoglobin molecule, Hb A, giving rise to a condition without symptoms, considered benign, in which the affected individual is a sickle cell carrier.

Sickle cell anemia, a monogenic hereditary disease prevalent in Africa, Middle East and Asia, is the most severe and disabling form of Sickle Cell Disease. It is characterized by Hb S polymerization inside erythrocytes, process responsible for the episodes of vaso-occlusion and increased hemolysis, with the development of painful vaso-occlusive crisis, hemolytic anemia and other clinical manifestations frequently found in patients.

Sickle cell carrier, as long as not exposed to certain risk factors, doesn't develop the same pathophysiology and clinical manifestations of sickle cell anemia.

Other Sickle Cell Diseases, such as hemoglobin SC disease and sickle cell beta thalassemia disease, are characterized by a wide spectrum of clinical manifestations, with varying severities, which reflects itself in the quality and life expectancy of the affected individual.

Currently, there is only one cure (allogeneic hematopoietic cell transplantation) and another one that is showing promising results in the fight against the disease (gene therapy). Because therapeutical options are still significantly scarce, early screening and diagnosis shows themselves as valuable tools in the prevention and eventual reduction of the clinical complications that commonly come from the disease.

Keywords: hemoglobin S; sickle cell syndromes; Sickle Cell Disease; sickle cell anemia; sickle cell carrier; hemoglobin SC disease; sickle cell beta thalassemia disease; vaso-occlusion; hemolysis

Agradecimentos

À Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da Silva, pelas incansáveis sugestões e correções, partilha de saber científico e pelo apoio e disponibilidade demonstrada, que tanto foram fulcrais para a conclusão desta monografia. Bem haja!

Aos meus Pais, porque sem vocês não tenho a mínima dúvida de que não teria conseguido o que consegui até hoje! Estiveram lá quando mais precisei, jamais me deixaram desistir quando duvidei se este curso seria o caminho certo para mim e ainda por procurarem que expandisse os horizontes quanto ao que a vida me trouxesse. O vosso imenso amor, compreensão e paciência, Mãe e Pai, fizeram com que superasse tudo e todos e, com vocês, tudo pareceu bem menos complicado!

À minha querida mana Rita, pela força da natureza que é! Em ti sempre vi o exemplo a seguir, de superação, persistência e ambição. Por todas as nossas brincadeiras, cumplicidade, conversas profundas, compreensão mútua e, acima de tudo, amor. Por seres dos meus maiores apoios na vida e por me mostrares que o longe, afinal, está mais perto do que julgamos.

Aos meus avós Maria e Jesuíno, por me terem proporcionado uma infância que guardo com saudade e apreço no coração e que me moldou imensamente. Avó, por teres sido a minha segunda mãe e por todo o carinho e amor; Avô, pela força que sei que mantiveste até mais não ser possível e que me mostrou o significado de amor, paciência e compreensão. Fazes falta!

Aos meus avós Amélia e João, pela motivação e apoio constantes, MUITA paciência e amor. Avó, pela tua gargalhada contagiante e por me levatares a cabeça quando duvidava que conseguia. Sem ti, seria difícil, acredita; Avô, pela admiração que tenho por ti e por seres um exemplo de que quando queremos mesmo muito, estamos sempre a tempo de mudar e que tudo é, na realidade, mais simples do que parece.

À restante família, um enorme Obrigada!

Às minhas amigas do coração, Rita e Catarina, minhas companheiras desde cedo nesta jornada, por toda a amizade, brincadeiras, conversas parvas, desabafos e, até mesmo, pelos arrufos, porque tudo isso só nos tornou mais fortes ao longo dos anos!

Ao meu amigo Lakhan, por ter sido das pessoas mais incríveis que conheci na Faculdade. Desde, literalmente, o primeiro dia que me amparaste, guiaste, sem nunca pedires nada em troca! Dificilmente poderei pagar-te a ajuda e amizade que me deste nestes anos e por teres sido a minha salvação, quando mais necessitava. Que privilégio conhecer-te!

Às amigadas da Faculdade, às que se perderam e às que ficaram e que tanto me ensinaram! À Sofia, por ser a miúda espetacular que é, por tantas vezes me ter incentivado a fazer mais e melhor. Pelas gargalhadas, amizade, parvoíces e companheirismo, marcaste a diferença!

À Daniela, a minha futura médica pessoal, pelo exemplo que me passaste de dedicação, perfeccionismo, motivação e, assim de tudo, amizade! Não desististe até conseguires atingir o teu verdadeiro sonho e isso, acredita, motivou-me! Por tudo aquilo que passámos e ao que passaremos! Jamais me vou esquecer que, assim que te vi, pensei: esta pessoa vai ser importante na minha vida. Parece que dito, feito!

Aos restantes colegas que cruzaram o meu caminho, pelas lições que trouxeram à minha vida.

Aos colegas da Farmácia Portugal e do Hospital Santo António dos Capuchos, pelo acolhimento, profissionalismo, ensinamentos passados, integração profissional e paciência. Foram 6 meses de estágio em cheio, que me trouxeram desenvolvimento não só profissional como também pessoal e, por isso, um bem haja a todos!

Aos colegas da Farmácia Normal do Sul, por me terem acolhido e por terem reavivado em muito a minha motivação para continuar o curso. Por terem sido responsáveis por me relembrar o porquê desta ter sido a opção. Bem hajam!

A Ti Senhor, porque sei que estiveste sempre lá, em cada dúvida, cada lágrima, nos sucessos e insucessos para me guiar e, hoje sei, que tudo acontece quando e como é suposto acontecer!

Índice Geral

1. Introdução	12
2. Objetivos	14
3. Materiais e Métodos de Pesquisa	15
4. Hemoglobina	16
4.1. Definição	16
• Intervalos de Referência.....	16
4.2. Estrutura e Composição.....	17
• Transporte de Gases	18
4.4. Biossíntese da Hemoglobina	19
4.4.1. Biossíntese do Grupo Heme	19
4.4.2. Biossíntese das Cadeias de Globina	20
4.5. Ontogenia da Hemoglobina	21
4.6. Hemoglobinopatias.....	24
5. Síndromes Falciformes	25
5.1. Doença Falciforme	26
5.1.1. Anemia Falciforme	27
5.1.1.1. Epidemiologia.....	27
5.1.1.2. Definição e Etiologia	27
5.1.1.3. Fisiopatologia.....	28
5.1.1.4. Manifestações Clínicas	30
5.1.1.5. Terapêutica.....	32
5.1.1.6. Anemia falciforme versus portador de anemia falciforme	38
5.1.1.7. Transmissão genética	40
5.1.2. Hemoglobinopatia SC.....	43
5.1.2.1. Epidemiologia.....	43
5.1.2.2. Definição e Etiologia	43
5.1.2.3. Fisiopatologia.....	44
5.1.2.4. Manifestações Clínicas	45
5.1.2.5. Terapêutica.....	47
5.1.2.6. Transmissão genética	48
5.1.3. Hemoglobinopatia S/ β -talassemia	49

5.1.3.1. Epidemiologia	49
5.1.3.2. Definição e Etiologia	50
5.1.3.3. Fisiopatologia.....	50
5.1.3.4. Manifestações Clínicas	51
5.1.3.5. Terapêutica.....	51
5.1.3.6. Transmissão genética	52
6. Rastreio e Diagnóstico nas síndromes falciformes	53
7. Prevenção nas síndromes falciformes.....	54
8. Conclusões e Perspetivas	56
9. Referências Bibliográficas	58

Índice de Figuras

<i>Figura 1</i> - Representação da estrutura da molécula de hemoglobina A.....	17
<i>Figura 2</i> - Processo cooperativo de oxigenação dos grupos heme.....	18
<i>Figura 3</i> - Representação esquemática dos <i>loci</i> dos genes que codificam as cadeias de globina da hemoglobina	20
<i>Figura 4</i> - Biossíntese de hemoglobina	21
<i>Figura 5</i> - Percentagem de síntese de cadeias de globina e respetivo local de eritropoiese durante as etapas da ontogenia do ser humano.	22
<i>Figura 6</i> - Distribuição geográfica da talassemia, da anemia falciforme e de algumas das variantes estruturais hereditárias da Hb.	24
<i>Figura 7</i> - Distribuição geográfica de indivíduos afetados pela doença falciforme.....	26
<i>Figura 8</i> - Representação esquemática da mutação pontual no gene <i>HBB</i> responsável pela substituição do ácido glutâmico pela valina e pelo aparecimento de Hb S.....	28
<i>Figura 9</i> - Diferença entre a morfologia de um eritrócito normal (esquerda) e de uma célula falciforme (direita)	29
<i>Figura 10</i> - Fisiopatologia da anemia falciforme.	30
<i>Figura 11</i> - Manifestações clínicas da drepanocitose.....	32
<i>Figura 12</i> - Padrão de transmissão autossômico recessivo nos indivíduos afetados com uma síndrome falciforme	41
<i>Figura 13</i> - Herança genética do indivíduo portador de anemia falciforme	42
<i>Figura 14</i> - Herança genética da anemia falciforme (SS) e do portador de anemia falciforme (AS)	43
<i>Figura 15</i> - Herança genética da hemoglobinopatia SC.....	49
<i>Figura 16</i> - Transmissão genética da hemoglobinopatia S/ β -talassemia	52

Índice de Tabelas

<i>Tabela 1</i> - Intervalos de referência de hemoglobina, de acordo com os fatores idade, género, presença/ausência de gravidez e altitude.....	16
<i>Tabela 2</i> - Tipos de hemoglobina normal durante a ontogenia do ser humano.	23
<i>Tabela 3</i> - Tipos de síndromes falciformes.....	25

Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

- ADN - Ácido desoxirribonucleico
- ARNm - Ácido ribonucleico mensageiro
- AVC - Acidente vascular cerebral
- *BCL11A* - *B-cell lymphoma/leukemia 11^a*
- CE - Concentrado eritrocitário
- CHGM - Concentração de Hemoglobina Globular Média
- CO₂ - Dióxido de carbono
- EMA - *European Medicines Agency*
- FDA - *Food and Drug Administration*
- Fe - Ferro
- Fe²⁺ - Ferro no estado ferroso
- GV - Glóbulo vermelho
- H₂O - Água
- Hb - Hemoglobina
- *HBB* - Gene que codifica a β-globina
- HGM - Hemoglobina Globular Média
- *HLA* - *Human Leukocyte Antigen*
- HPLC - *High performance liquid chromatography*
- IEF - *Isoelectric focusing*
- NAD - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
- NADH - Nicotinamida Adenina Dinucleótido, forma reduzida
- NO - Óxido nítrico
- O₂ - Oxigênio
- OMS - Organização Mundial da Saúde
- ONU - Organização das Nações Unidas
- STA - Síndrome Torácica Aguda
- TFG - Taxa de Filtração Glomerular
- VGM - Volume Globular Médio
- α - Alfa
- β - Beta

- γ - Gama
- δ - Delta
- ε - Épsilon
- ζ - Zeta

1. Introdução

As síndromes falciformes englobam um conjunto de hemoglobinopatias caracterizadas pela presença de uma variante da hemoglobina (Hb), a Hb S, que surge devido à ocorrência de mutações no gene *HBB*, gene responsável por codificar as cadeias de β -globina da Hb. (1) As síndromes falciformes distinguem-se pelo amplo polimorfismo que apresentam, marcado pela presença de quadros clínicos com manifestações e severidade variável. Assim, variam de condições clínicas de elevada gravidade (anemia falciforme e hemoglobinopatia S/ β^0 -talassemia), condições de moderada gravidade (hemoglobinopatia SC e hemoglobinopatia S/ β^+ -talassemia), até condições frequentemente benignas e assintomáticas (portador de anemia falciforme). (2)

A anemia falciforme, forma homozigótica da Doença Falciforme, é a forma de maior severidade. (1) Surge devido a uma mutação pontual *missense* no gene *HBB*, que determina uma alteração no sexto codão do respectivo ARNm, com a consequente substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia de β -globina. (3) Perante determinadas condições, especialmente de baixa concentração de oxigénio (O_2), poderá ocorrer a indução da polimerização da Hb S e consequente deformação dos eritrócitos que a contêm, passando estes a adquirir a forma de “foice” e a designar-se por células falciformes. (4,5) Estas células, por perderem a flexibilidade mais facilmente, obstruem os vasos sanguíneos à medida que por eles passam (vaso-oclusão), levando ao desenvolvimento de manifestações clínicas como as dolorosas crises vaso-oclusivas e complicações ao nível de vários órgãos, podendo inclusive originar danos irreversíveis nos mesmos. Por outro lado, a diminuição substancial do tempo de vida dos eritrócitos, devido ao aumento da sua destruição (hemólise), origina uma anemia do tipo hemolítico. (4)

As formas heterozigóticas compostas da Doença Falciforme, como as hemoglobinopatias SC e S/ β -talassemia, diferem na sua gravidade de indivíduo para indivíduo. (2)

A hemoglobinopatia SC, além de apresentar a mesma mutação da anemia falciforme, combina ainda a mutação, também ao nível do gene *HBB*, responsável pela troca do ácido glutâmico pela lisina. (6)

Na hemoglobinopatia S/ β -talassemia, verifica-se a associação entre uma alteração qualitativa das cadeias de β -globina, com formação da Hb S, e uma alteração quantitativa das

mesmas, com a redução da sua síntese (hemoglobinopatia S/ β^+ -talassemia) ou ausência da mesma (hemoglobinopatia S/ β^0 -talassemia). Estas hemoglobinopatias partilham, embora com variações, a fisiopatologia e algumas das manifestações clínicas presentes na anemia falciforme. (5)

Já o portador de anemia falciforme, heterozigoto simples, apenas herda a mutação de um dos progenitores não sendo considerado doente. É frequentemente assintomático, no entanto perante condições extremas, pode desenvolver a mesma fisiopatologia e manifestações clínicas da anemia falciforme. (2)

O diagnóstico correto de Doença Falciforme deverá, idealmente, ser obtido o mais precocemente na vida de um indivíduo. Crianças com Doença Falciforme apresentam risco muito superior de desenvolvimento de infeções e outros problemas de saúde potencialmente graves, pelo que o diagnóstico precoce se torna uma ferramenta de elevada importância no combate à Doença. (7)

As opções terapêuticas para a Doença Falciforme passam, essencialmente, pelo uso de hidroxiureia, pela realização de transfusões de concentrados eritrocitários e, mais recentemente, pela utilização da L-glutamina, terapêutica aprovada em 2017 pela FDA. Estas terapêuticas são utilizadas numa tentativa de melhorar o quadro clínico das patologias, reduzindo, assim, a sua severidade. (4) Apesar disto, tratam-se de terapêuticas incapazes de eliminar totalmente a sintomatologia apresentada pelo doente oferecendo, ainda, um acréscimo negativo de efeitos secundários. Atualmente, a única terapêutica curativa é o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas.

A terapia genética, que tem mostrado cada vez mais resultados promissores, é encarada como uma potencial cura da Doença Falciforme num futuro próximo, com a obtenção de melhor qualidade de vida para o doente e consequente longevidade, ao mesmo tempo que proporcionará, a longo prazo, a redução de custos relacionados com a saúde. (8)

2. Objetivos

A presente monografia tem como objetivo proceder à caracterização das síndromes falciformes quanto à sua definição, epidemiologia, etiologia, transmissão genética entre gerações, fisiopatologia e manifestações clínicas associadas, opções terapêuticas disponíveis mais utilizadas, diagnóstico, rastreamento e prevenção, procurando dar enfoque, especialmente, à caracterização da anemia falciforme e de outras das hemoglobinopatias mais frequentes de Doença Falciforme, como a hemoglobinopatia SC e a hemoglobinopatia S/ β -talassemia (hemoglobinopatias S/ β^0 -talassemia e S/ β^+ -talassemia). Procurou-se, ainda, caracterizar o portador de anemia falciforme, tentando estabelecer uma comparação e reforçar as principais diferenças existentes entre esta condição e a anemia falciforme.

3. Materiais e Métodos de Pesquisa

Para a realização da presente monografia, que constitui uma revisão científica do tema, recorreu-se a diferentes fontes bibliográficas.

Primeiramente, de forma a alargar o conhecimento relativamente ao tema “*Anemia falciforme e outras síndromes falciformes: etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica*”, houve necessidade de fazer uso de variados artigos, livros, jornais e revistas de cariz científico, de forma a obter uma contextualização global do mesmo, uma vez que se trata de uma temática ampla, com vários pontos passíveis de serem abordados.

Posteriormente, já com a ideia esquematizada do que abordar e do que dar especial enfoque, foi decidido iniciar a monografia com um capítulo referente à caracterização da molécula de hemoglobina, passando depois para o grande capítulo das síndromes falciformes.

Tendo em vista estes pressupostos, para a realização da monografia efetuou-se a pesquisa nos motores de busca da internet *PubMed*, *NCBI*, *Google Scholar*, *SciELO* e *EBSCO*. Recorreu-se a estes motores de busca pelo facto de apresentarem publicações consideradas confiáveis e credíveis no seio da comunidade científica, com os materiais recolhidos a serem provenientes de jornais científicos como o *British Journal of Haematology*, *Expert Review of Hematology* e *Annual Review of Genomics and Human Genetic*; e de revistas científicas como a *Nature Reviews Disease Primer*, *Haematologica* e *Life Sciences*. Para a pesquisa foram utilizadas palavras-chave como *hemoglobin*, *hemoglobinopathies*, *sickle cell disease*, *sickle cell anemia*, *hemoglobin SC disease*, *hemoglobin-sickle beta thalassemia* e *sickle cell trait*.

Foram consultadas algumas páginas eletrónicas da área científica do tema, como o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e o *Genetic and Rare Diseases Information Center* (GARD).

Foram ainda consultados livros de Hematologia e Bioquímica existentes na biblioteca da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, tendo-se também recorrido ao *Google Books*.

4. Hemoglobina

4.1. Definição

A hemoglobina, hemoproteína praticamente esférica e com peso molecular aproximado de 64 500 Da, foi descoberta em 1840 por Friedrich Ludwig Hünefeld na Universidade de Leipzig, Alemanha. (9,10) Mais tarde, em 1959, o cientista austríaco Max Perutz e os seus colegas viriam a elucidar a estrutura tridimensional da proteína, recorrendo à técnica de cristalografia de raios-x, feito que valeu a Perutz a atribuição, em 1962, do Prémio Nobel da Química. (9,11)

A Hb encontra-se contida no interior dos eritrócitos estimando-se que, por cada célula sanguínea deste tipo, existam entre 200 a 300 milhões de moléculas de proteína, a qual é responsável por conferir a coloração vermelha característica aos eritrócitos. (12,13)

• Intervalos de Referência

Os intervalos de referência da hemoglobina são suscetíveis a variação, uma vez que dependem de múltiplos fatores como a idade, género, presença de gravidez e altitude.

Na **Tabela 1** encontram-se representados os intervalos de referência para a Hb, tendo em conta estes fatores. (14)

Tabela 1 - Intervalos de referência de hemoglobina, de acordo com os fatores idade, género, presença/ausência de gravidez e altitude. Adaptado de (14).

Idade/Género/Gravidez	Intervalos de referência de hemoglobina (g/dL)
Recém-nascido	13,5 – 18,5
2 a 6 meses	9,5 – 13,5
6 meses a 6 anos	11,0 – 14,0
6 a 12 anos	11,5 – 15,5
Homens adultos	13,0 – 17,0
Mulheres não grávidas	12,0 – 15,0
Grávidas	
1º Trimestre (0 – 12 semanas)	11,0 – 14,0
2º Trimestre (13 – 28 semanas)	10,5 – 14,0
3º Trimestre (29 semanas – nascimento)	11,0 – 14,0

4.2. Estrutura e Composição

A hemoglobina, sendo um heterotetrâmero, é constituída por quatro monómeros distintos unidos por intermédio de ligações não covalentes, numa estrutura quaternária. (15,16) Cada um destes monómeros é, por sua vez, composto por uma fração proteica designada globina (cerca de 97% da molécula de hemoglobina) e por um grupo prostético heme (aproximadamente 3% da molécula). (17)

A fração proteica é composta por quatro cadeias polipeptídicas de globina, com duas a serem obrigatoriamente cadeias de globina do tipo alfa (α -like) e as restantes a serem cadeias de globina do tipo beta (β -like). (16,18) A variedade de cadeias de globina deste último tipo, que podem ainda ser gama (γ), delta (δ) ou épsilon (ϵ), determina a existência dos diferentes tipos de hemoglobina normal, nomeadamente Hb A, A₂ e F. (17,18)

No caso concreto da hemoglobina A (ou Hb A₁), esta é composta por duas cadeias de globina α e duas cadeias de globina β ($\alpha_2\beta_2$), com ambas as cadeias α e β a assemelham-se em comprimento mas a diferirem quanto à sequência de aminoácidos pela qual cada uma é constituída, uma vez que as cadeias alfa apresentam 141 aminoácidos por oposição às cadeias beta, com 146. (13,16,18)

A **Figura 1** pretende elucidar a estrutura da molécula de hemoglobina A. (9,19)

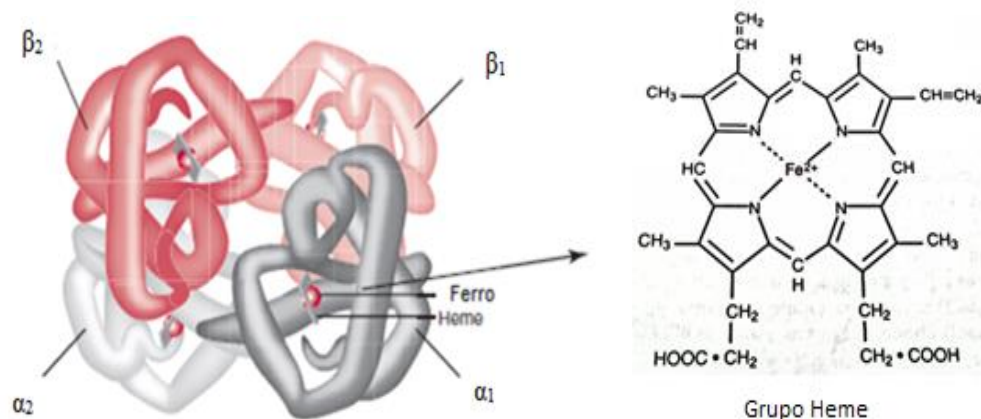


Figura 1 - Representação da estrutura da molécula de hemoglobina A.

Adaptado de (9,19).

O grupo prostético heme é constituído por um composto heterocíclico designado protoporfirina IX, por sua vez composto por quatro anéis pirrólicos, e por um átomo de ferro no estado ferroso (Fe^{2+}) situado no centro e no qual ocorre a ligação reversível de oxigénio.

(15,17,19) O grupo heme encontra-se suspenso no interior de um *pocket*, formado pelo enrolar de cada uma das cadeias de globina sobre si mesma. (9)

Assim, por cada molécula de Hb existem quatro grupos heme, cada um apresentando um átomo de ferro, ligados a cada uma das quatro cadeias de globina. (17)

4.3. Funções

A hemoglobina apresenta uma elevada importância para o correto funcionamento do organismo através do desempenho de variadas funções, entre as quais se destacam o transporte de gases pela circulação sanguínea, a interação estabelecida com ligandos, nomeadamente fármacos, ou ainda a acumulação de catabolitos considerados fisiologicamente ativos. (16,20)

- **Transporte de Gases**

Embora todas as funções desempenhadas pela hemoglobina sejam importantes, é de destacar o transporte de gases como a função de maior relevância. (17,20)

A Hb possui a capacidade de transportar o oxigénio diretamente dos pulmões aos restantes tecidos do organismo, com consequente extração de dióxido de carbono (CO_2) dos mesmos. (16,17,20)

O processo de ligação reversível do oxigénio ao Fe^{2+} do grupo heme é cooperativo e, uma vez que a Hb é uma proteína alostérica, verifica-se que a ligação de uma molécula de O_2 a um destes grupos promove o aumento da interação das cadeias de globina adjacentes com a consequente alteração conformacional na estrutura quaternária, o que facilita e aumenta a oxigenação dos restantes grupos prostéticos heme da hemoglobina. (13,16,21)

A **Figura 2** ilustra o processo cooperativo de oxigenação dos grupos heme, referido anteriormente. (13)

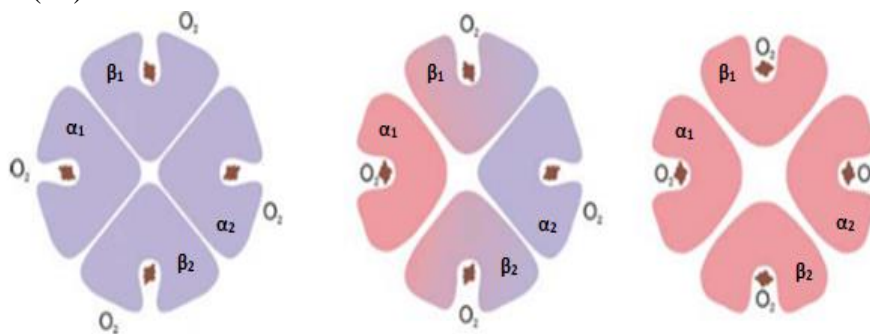


Figura 2 - Processo cooperativo de oxigenação dos grupos heme. Adaptado de (13).

Como consequência, cada Hb fica habilitada a transportar quatro moléculas de O₂ desde os pulmões (zonas de elevada pressão de oxigénio), designando-se oxihemoglobina, até aos restantes tecidos corporais (zonas de baixa pressão de oxigénio). Nestes, o O₂ dissocia-se da hemoglobina e difunde-se, com a proteína a retomar o seu estado inicial de desoxihemoglobina. (17,20,21)

Ainda nos tecidos ocorre a ligação reversível de CO₂ aos grupos amino terminais da Hb, passando a designar-se carbamino-hemoglobina, com cerca de 10% do dióxido de carbono a ser extraído e transportado pela circulação sanguínea até chegar aos pulmões. (9,20)

4.4. Biossíntese da Hemoglobina

A síntese de hemoglobina processa-se nas células precursoras dos eritrócitos maduros, nomeadamente nos eritroblastos, ao nível da medula óssea. (17,22) Assim, para que o processo possa ocorrer, tornam-se fulcrais as corretas sínteses do grupo heme e da fração globina. (9,23)

Embora ambas as sínteses ocorram de forma separada nos precursores eritrocitários, as taxas de produção são devidamente coordenadas, de maneira a que a eficiência ótima de formação da molécula de Hb seja assegurada. (24)

4.4.1. Biossíntese do Grupo Heme

A síntese do grupo heme ocorre ao nível do citoplasma, mais precisamente nas mitocôndrias das células precursoras dos glóbulos vermelhos. (19,25)

Trata-se de um processo regido por etapas complexas, iniciado com a formação da protoporfirina na mitocôndria. (23) De forma simplificada, a condensação de oito moléculas de glicina e succinil-coenzima A promove a síntese de uma estrutura tetrapirrol linear que, ao ciclizar, forma o anel protoporfirínico que compõe o grupo heme. (13)

A síntese do grupo prostético finaliza-se com a ligação do anel protoporfirínico previamente formado, designado protoporfirina IX, ao ião Fe²⁺ no interior das mitocôndrias celulares. (13,25)

4.4.2. Biossíntese das Cadeias de Globina

A síntese das cadeias polipeptídicas de globina decorre no citoplasma das células precursoras dos eritrócitos maduros, através de um processo de transcrição e tradução de genes. (22,25)

Os genes que codificam as cadeias de globina organizam-se em dois agrupamentos distintos, com os genes de ambos a encontrarem-se orientados da posição 5' para 3'. (26) Os genes que codificam as cadeias de globina α -like situam-se no cromossoma 16, ao passo que os genes que codificam as cadeias de globina β -like se localizam no cromossoma 11, tal como ilustra a **Figura 3**. (17,23,26)

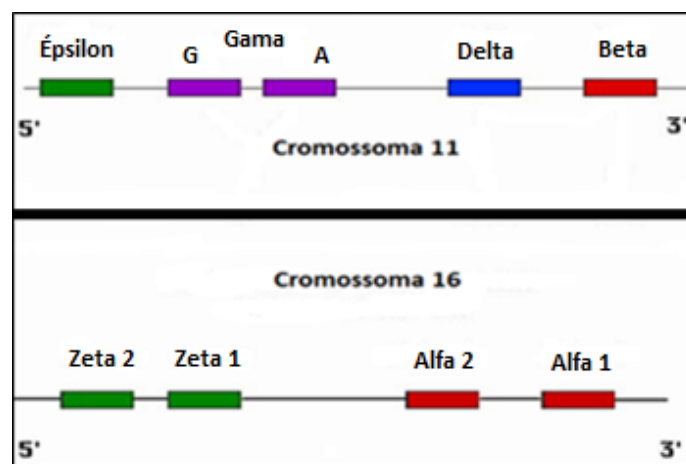


Figura 3 - Representação esquemática dos *loci* dos genes que codificam as cadeias de globina da hemoglobina. Adaptado de (23).

Os genes situados nos dois agrupamentos encontram-se dispostos na ordem em que são expressos durante as várias etapas do desenvolvimento, sendo a expressão destes genes um processo equilibrado e essencial para o correto funcionamento dos eritrócitos. (23,26)

Resumidamente, a síntese inicia-se no núcleo dos precursores eritrocitários com a transcrição dos genes que codificam as cadeias de globina (cadeias α e β no caso específico da Hb A) para ácido ribonucleico mensageiro (ARNm), ocorrendo posteriormente a tradução do mesmo nos ribossomas citoplasmáticos. (9,19)

Decorrido o processo de tradução e conseqüente produção das cadeias polipeptídicas de globina, estas são libertadas dos ribossomas para o citoplasma. (19)

O passo final do mecanismo de formação da molécula de Hb dá-se quando as cadeias polipeptídicas de globina anteriormente sintetizadas se unem aos grupos prostéticos heme, também eles já anteriormente sintetizados. (9)

A **Figura 4** ilustra, simplificadamente, as etapas de formação do grupo heme e das cadeias polipeptídicas de globina, com posterior formação da hemoglobina. (19)

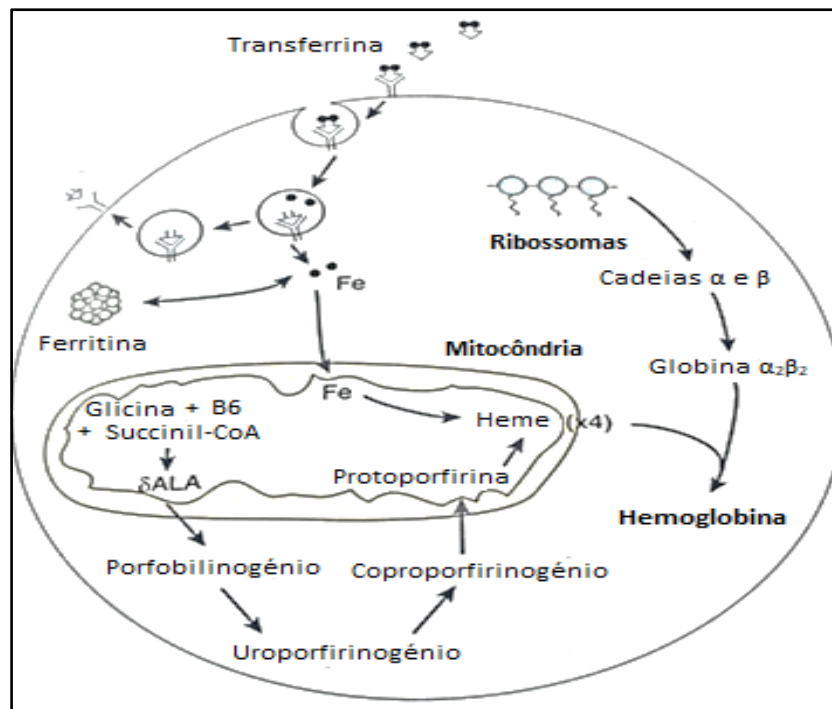


Figura 4 - Biossíntese de hemoglobina. Adaptado de (19).

4.5. Ontogenia da Hemoglobina

No decorrer da vida humana, a hemoglobina não se apresenta como sendo sempre do mesmo tipo. (27) À medida que o indivíduo se desenvolve, passando pelas fases de embrião, feto, neonato e adulto, tanto as fontes de obtenção de oxigênio como as suas necessidades vão variando. Assim, de forma a acompanhar essa variação, a Hb presente em cada uma das etapas da ontogenia vai diferindo, de maneira a que possa ocorrer tanto a captura como o transporte ótimo de oxigênio. (22)

Ao longo da vida de um indivíduo, são seis os tipos de hemoglobina existentes, com a sua percentagem a alterar-se consoante o estadió de desenvolvimento em que se encontra. (19)

O local de eritropoiese, processo de síntese de glóbulos vermelhos, também ele sofre alterações ao longo do desenvolvimento. (28)

A **Figura 5** relaciona a percentagem de síntese de cadeias de globina (**B**) com o respetivo local de eritropoiese (**A**), desde a idade gestacional até à idade pós-natal do indivíduo. (19)

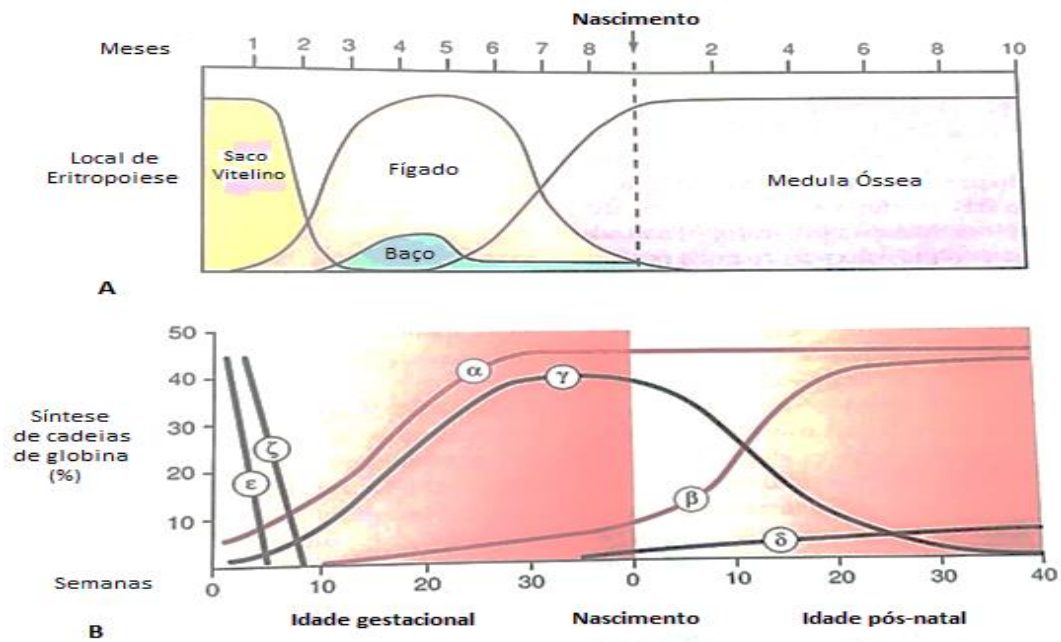


Figura 5 - Percentagem de síntese de cadeias de globina e respetivo local de eritropoiese durante as etapas da ontogenia do ser humano. Adaptado de (19)

As alterações do tipo de Hb são consequência da ativação e inativação contínua dos genes de globina, havendo uma progressão sequencial dos genes ζ (zeta) para os genes α , localizados no cromossoma 16, e dos genes ϵ para os genes γ , δ e β sucessivamente, posicionados no cromossoma 11. (19)

Durante a fase embrionária, a eritropoiese decorre no saco vitelino com a produção das cadeias de globina ζ e ϵ , exclusivamente produzidas durante esta etapa do desenvolvimento. Nesta fase, coexistem três tipos de Hb embrionária em percentagem variável: Gower I, composta por duas cadeias de globina ζ e duas ϵ ($\zeta_2\epsilon_2$); Gower II, constituída por duas cadeias de globina α e duas ϵ ($\alpha_2\epsilon_2$); e Portland, composta por duas cadeias de globina ζ e duas γ ($\zeta_2\gamma_2$). (16,19)

Por volta da oitava semana de gestação, a produção das cadeias ζ e ϵ cessa por completo, aumentando de forma mais expressiva a síntese das cadeias de globina α e γ . (17)

Inicia-se assim a formação da hemoglobina fetal, Hb F, composta por duas cadeias de globina α e duas γ ($\alpha_2\gamma_2$), sendo esta predominante e característica de uma nova fase da ontogenia do ser humano, a fase fetal. Durante esta etapa, a eritropoiese ocorre predominantemente a nível hepático, sendo apenas mais tarde iniciada a nível esplênico e medular. (16)

Tanto a Hb embrionária como a fetal possuem a capacidade de extrair eficazmente O_2 da hemoglobina adulta materna, por possuírem maior afinidade para o gás. Esta valência é de extrema importância, visto que o embrião e o feto não têm a capacidade de obter o oxigénio dos pulmões, adquirindo-o através da placenta ou da circulação materna. (22)

Desde o nascimento e até por volta dos 6 meses de idade, vai ocorrendo uma troca gradual entre a síntese de cadeias γ e δ e a síntese de cadeias β , com as últimas a serem mais extensamente sintetizadas. (15,22) Consequentemente, aumenta progressivamente a formação de Hb A à medida que ocorre o decréscimo gradual de Hb F. (16)

Na fase adulta do indivíduo, este apresenta na sua constituição Hb A, numa percentagem de cerca de 96 a 98%; Hb A₂, composta por duas cadeias de globina α e duas cadeias de globina δ ($\alpha_2\delta_2$), que constitui cerca de 2 a 3% da totalidade de hemoglobina; e, numa percentagem inferior a 1% de toda a hemoglobina, Hb F. (22,29)

A **Tabela 2** resume os principais tipos de hemoglobina presente, consoante o estadio de desenvolvimento em que o indivíduo se encontra. (19)

Tabela 2 - Tipos de hemoglobina normal durante a ontogenia do ser humano.

Adaptado de (19).

Estadio de desenvolvimento	Embrionário	Fetal	Adulto
Hemoglobinas presentes	Hb Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$)		Hb A ($\alpha_2\beta_2$)
	Hb Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$)	Hb F ($\alpha_2\gamma_2$)	Hb A ₂ ($\alpha_2\delta_2$)
	Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$)		Hb F ($\alpha_2\gamma_2$)

4.6. Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias constituem um dos maiores problemas de saúde a nível mundial. (30) São doenças hereditárias monogénicas, de transmissão autossómica recessiva, que embora provenientes das regiões da África subsariana, do subcontinente Indiano e do continente Asiático, se encontram atualmente distribuídas de forma heterogénea, muito devido ao aumento da migração internacional. (30,31,32)

As hemoglobinopatias são o resultado de mutações ocorridas ao nível dos genes responsáveis pela produção das cadeias de globina da Hb, levando a alterações na produção ou estrutura das mesmas. (32,33) Por sua vez, estas alterações afetam o desempenho das funções exercidas pela proteína. (34)

Assim, as hemoglobinopatias dividem-se em quantitativas e qualitativas. (33) Quantitativas, quando se verifica uma redução ou até mesmo ausência da síntese de cadeias de globina, com as talassemias a serem as hemoglobinopatias mais comuns; Qualitativas, quando ocorrem alterações na estrutura das cadeias de globina e, conseqüentemente, produção anómala da molécula de Hb. A anemia falciforme (ou drepanocitose) constitui o exemplo de hemoglobinopatia qualitativa mais comum. (32,33)

Na **Figura 6** encontra-se representada a distribuição geográfica da principal hemoglobinopatia quantitativa (talassemia) e qualitativa (anemia falciforme), bem como de algumas das mais comuns anomalias estruturais hereditárias da molécula de hemoglobina. (24,29)

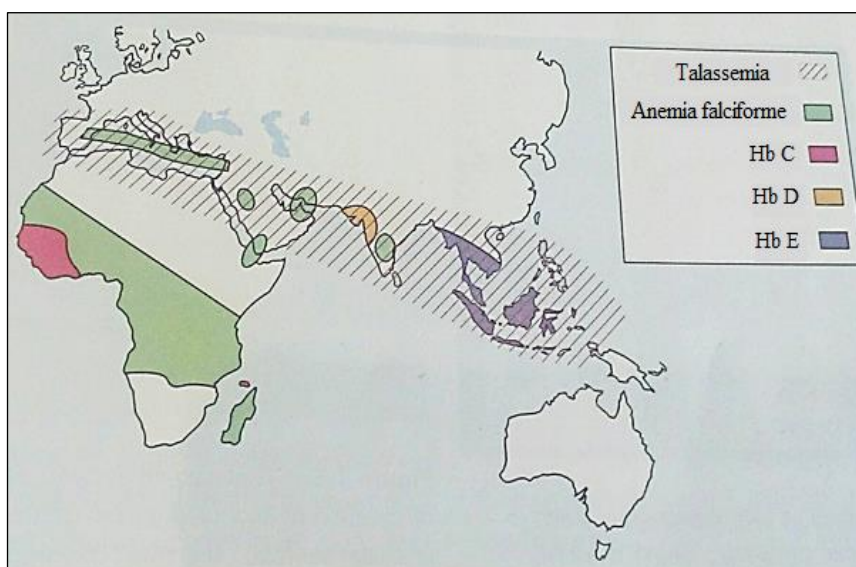


Figura 6 - Distribuição geográfica da talassemia, da anemia falciforme e de algumas das variantes estruturais hereditárias da Hb. Adaptado de (24,29).

5. Síndromes Falciformes

A alteração na estrutura das cadeias de globina é responsável pelo surgimento das variantes estruturais anormais conhecidas da molécula de hemoglobina, como a Hb S, Hb C e Hb D. (29)

As síndromes falciformes compreendem variantes anormais da hemoglobina em que a Hb S está sempre presente, com muitas destas síndromes a resultarem da interação da variante Hb S com outras variantes de Hb, com outras hemoglobinopatias (como a talassemia) ou ainda com a Hb A, sendo a última situação a de um portador de anemia falciforme, condição onde o indivíduo não é considerado doente por ser, frequentemente, assintomático. (35)

Assim, as síndromes falciformes apresentam-se sob variadas formas e quadros clínicos caracterizados por um variado espectro de gravidade e complicações associadas. (2)

Na **Tabela 3** encontram-se representadas algumas das mais importantes síndromes falciformes existentes. (19,36)

Tabela 3 - Tipos de síndromes falciformes. Adaptado de (19,36).

<u>Síndromes Falciformes</u>	
Portador de Anemia Falciforme	Hb AS
Doença Falciforme	Hb SS
	Hb SC
	Hb S β^0 - Talassemia
	Hb S β^+ - Talassemia
	Hb SD
	Hb SE
	Hb SD-Punjab
	Hb SO-Arab
	Hb S/ PHHF

5.1. Doença Falciforme

A doença falciforme, primeiramente reportada em 1910 por James Herrick, compreende um conjunto de hemoglobinopatias hereditárias caracterizadas pela mutação ocorrida num único gene que codifica para a cadeia de globina β da Hb, responsável pelo aparecimento de Hb S, sendo a doença o resultado da combinação deste gene mutado com qualquer outro gene mutado que codifique para uma cadeia de globina β anômala. (4,37,38) A descoberta da mutação aconteceu no ano de 1949 por Linus Pauling e Harvey Itano, tendo sido anos mais tarde melhor caracterizada por Vernon Ingram. (4,38)

A doença falciforme iniciou o seu desenvolvimento em regiões equatoriais de África e Ásia onde o *Plasmodium falciparum*, protozoário parasita responsável pela malária, é endêmico. O aumento da migração foi o fator responsável por aumentar a transmissão da mutação genética desde 1940, passando de cerca de 1,6 milhões para 2,6 milhões de indivíduos afetados em todo o mundo. (38)

Atualmente, a doença é particularmente frequente em indivíduos descendentes de pais provenientes da África subsaariana, América Central, Arábia Saudita, Índia, Grécia ou Itália, como se pode apreciar na **Figura 7**. (39)



Figura 7 - Distribuição geográfica de indivíduos afetados pela doença falciforme. Adaptado de (39).

5.1.1. Anemia Falciforme

5.1.1.1. Epidemiologia

Através da avaliação efetuada à estrutura cromossomal é sabido que, aproximadamente entre 70-150 000 anos atrás, um mínimo de quatro acontecimentos mutacionais independentes entre si tiveram lugar, com três destes a ocorrerem em África e o outro a ocorrer na Arábia Saudita ou Índia Central. (40)

Desta forma, a distribuição mundial da anemia falciforme estende-se alargadamente por África, Médio Oriente e Ásia, regiões onde a malária é endémica, podendo também encontrar-se distribuída por países como a Grécia ou Itália. (41)

Em variadas regiões da África subsariana a doença encontra-se exacerbada muito devido a fatores determinantes como a subnutrição, défice e inadequabilidade de infraestruturas relacionadas com a saúde e ainda comorbilidades infecciosas, como a malária e a tuberculose. (42)

5.1.1.2. Definição e Etiologia

A anemia falciforme (também designada drepanocitose) constitui a hemoglobinopatia mais comum e severa da doença falciforme. (35)

É uma doença de carácter genético desenvolvida a partir de uma mutação pontual *missense* num nucleótido do gene da β -globina (gene *HBB*), com a troca da base adenina (A) pela timina (T), determinando a alteração no sexto codão do respetivo ARNm e, conseqüentemente, resultando na substituição do aminoácido ácido glutâmico pelo aminoácido valina, tal como se pode observar na **Figura 8**. (40,43,44)

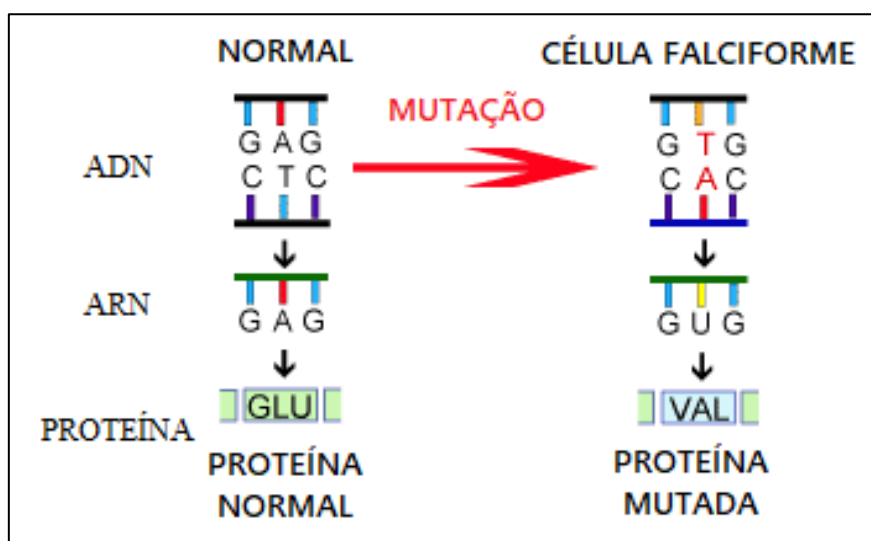


Figura 8 - Representação esquemática da mutação pontual no gene *HBB* responsável pela substituição do ácido glutâmico pela valina e pelo aparecimento de Hb S.
Adaptado de (44)

Esta alteração estrutural promove a síntese de uma cadeia de globina β mutada que, quando associada a outra cadeia que apresente a mesma mutação, origina a formação de uma variante anômala da molécula de hemoglobina, a Hb S, caracterizada por apresentar propriedades distintas das da Hb A. (43)

5.1.1.3. Fisiopatologia

Na hemoglobina S, a substituição de um aminoácido polar e hidrofílico de carga negativa (ácido glutâmico) por um menos polar e hidrofóbico de carga neutra (valina), é responsável pelo processo de polimerização da molécula no interior dos eritrócitos, perante condições de baixas concentrações de O_2 , sendo este o evento subjacente à fisiopatologia da anemia falciforme. (40,45,46) Sob condições anormais de desoxigenação, acidez e desidratação celular, o aminoácido valina potencia a ocorrência de interações hidrofóbicas entre os tetrâmeros da Hb S no interior dos glóbulos vermelhos, resultando na sua precipitação e consequente polimerização com agregação dos polímeros em fibras de tubulina. (36,46)

Este fenómeno é responsável não só pela deformação dos eritrócitos, passando estes a adquirir uma forma de “foice”, mas também pelo aumento da rigidez da membrana eritrocitária, aumento da viscosidade, desidratação, marcada redução de elasticidade e ainda anormal aumento da sua capacidade de aderência. (37,45,47)

Apesar dos glóbulos vermelhos regressarem à sua forma inicial, uma vez

restabelecidas as condições de oxigenação, a sucessiva alternância e repetição entre o estado falciforme e o seu estado normal provoca graves lesões na membrana eritrocitária, com os eritrócitos a adquirirem irreversivelmente a forma de “foice”, designando-se por células falciformes, cuja morfologia pode ser observada na **Figura 9**. (45,46)



Figura 9 - Diferença entre a morfologia de um eritrócito normal (esquerda) e de uma célula falciforme (direita). Adaptado de (48).

São essencialmente dois os processos fisiopatológicos da anemia falciforme responsáveis pelas manifestações clínicas associadas à doença, sendo eles a vaso-oclusão e a hemólise. (37,45)

Os eventos vaso-oclusivos resultam tanto do anormal aumento da aderência dos eritrócitos ao endotélio dos vasos sanguíneos, como do aumento da ativação e aderência de leucócitos e plaquetas ao mesmo. (37,42,45) Também a incapacidade dos eritrócitos para se deformarem à medida que circulam pelos vasos promove o aumento da sua retenção ao nível destes e conseqüente obstrução, com impedimento do fluxo sanguíneo. (40) Assim, o fenómeno de obstrução microvascular é o responsável por causar isquemia (por privação de O₂ ao nível dos tecidos), enfarte e ainda lesão isquemia-reperfusão em vários tecidos e órgãos do organismo humano. (37,45) Gera-se, conseqüentemente, uma resposta inflamatória de carácter contínuo, progressivamente acompanhada de disfunção do endotélio vascular. (45)

Por outro lado, a repetição dos episódios de polimerização/despolimerização da molécula de Hb S é altamente responsável pela hemólise dos eritrócitos, podendo este fenómeno ocorrer de forma crónica ou como resultado das dolorosas crises vaso-oclusivas. (37) As células falciformes tendem a ficar retidas, principalmente ao nível da microcirculação capilar esplénica, hepática e pulmonar, estando sujeitas à ação das células do sistema mononuclear fagocitário de forma mais acelerada do que o normal, verificando-se a sua

destruição com uma drástica redução do seu tempo de vida, de 90-120 dias para 10-20 dias. (4,37,49) Como consequência, surge um quadro característico de anemia hemolítica que, embora tente ser remediado pela medula óssea através da produção de novos eritrócitos, essa produção não é suficiente para superar a elevada taxa de destruição das células. (40)

Para além de causar anemia, a hemólise crônica é também responsável por promover o aparecimento de outras condições como a hipoxia, a colelitíase, intolerância ao exercício físico, fadiga, hipercoagulabilidade e vasculopatia. A depleção de óxido nítrico do endotélio, o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e a hipertensão pulmonar são, por sua vez, alguns dos resultados desta última condição de vasculopatia. (47)

Na **Figura 10** encontra-se representada, de forma simplificada, a fisiopatologia associada à anemia falciforme. (50)

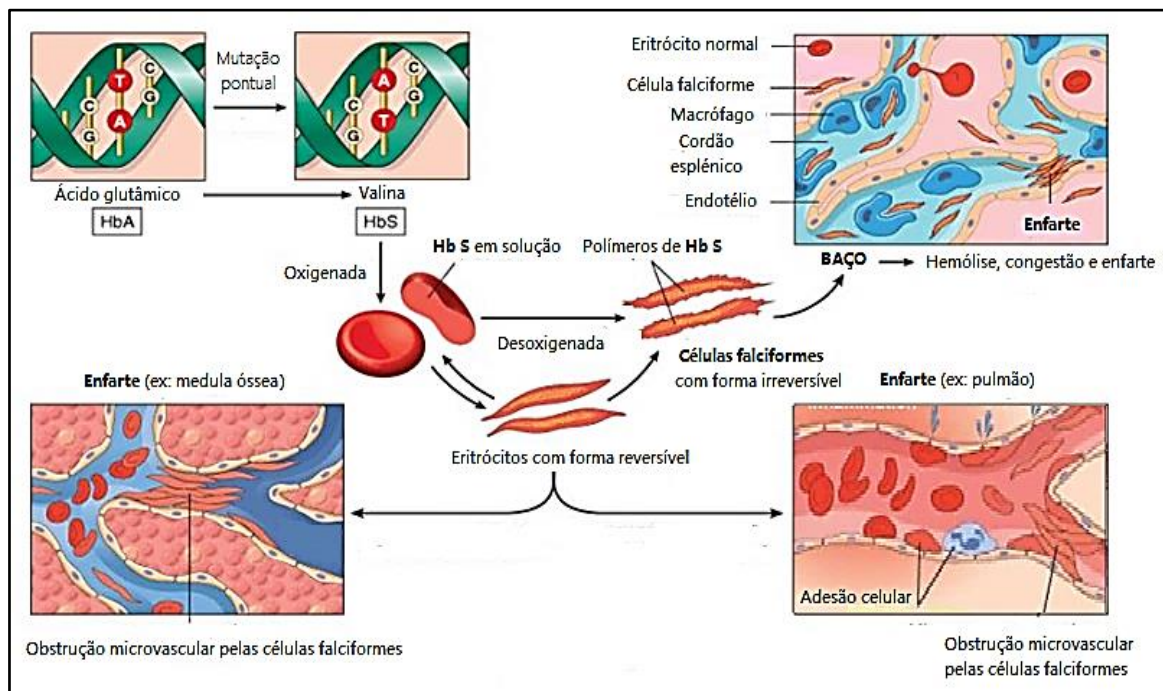


Figura 10 - Fisiopatologia da anemia falciforme. Adaptado de (50).

5.1.1.4. Manifestações Clínicas

Indivíduos com anemia falciforme apresentam manifestações clínicas heterogêneas, com a sua severidade a variar de doente para doente.

Nos primeiros meses de vida de um indivíduo com anemia falciforme não existe sintomatologia associada à doença (doente assintomático), uma vez que a ainda significativa

concentração de Hb F produzida pelos recém-nascidos e crianças, é responsável por inibir a capacidade de polimerização da Hb S e, conseqüentemente, conferir uma maior proteção contra a sintomatologia da doença, até cerca dos três meses de idade. (41) A partir desta altura, a concentração de Hb F começa progressivamente a diminuir, dando lugar à síntese da variante anômala Hb S, começando a sintomatologia a ser cada vez mais evidente. (45)

Uma das manifestações clínicas mais comum, debilitante e responsável por um maior número de hospitalizações, tanto em crianças como em adultos, são as dolorosas crises vaso-oclusivas. (47) A frequência, severidade e duração destas crises varia de forma considerável, podendo ser classificadas como agudas ou crônicas. (40) Embora, frequentemente, não seja possível apontar um fator desencadeador para o seu aparecimento, por muitas vezes surgirem de forma súbita, crê-se que a desidratação, o stress emocional, a existência de infecção ou ainda temperaturas extremas sejam alguns desses fatores. (37,45)

Nas crianças, a isquemia e o enfarte das falanges e metacarpos devido à vaso-oclusão leva a um inchaço simétrico das mãos, dos pés ou de ambos, associado a dor e inflamação, numa condição denominada dactilite ou síndrome mão-pé, estimando-se que surja logo no primeiro ano de vida do indivíduo. (45,49)

A anemia hemolítica é outra das importantes manifestações da drepanocitose, sendo geralmente mais evidenciada a partir dos seis meses de idade, com a sua severidade a acentuar-se nos meses ou anos seguintes. Em caso de anemia, verifica-se comumente icterícia, palidez, hemoglobinúria e oligúria. (40,45) As duas causas típicas de exacerbações agudas e severas da anemia hemolítica crônica são a crise aplástica transitória e a sequestração esplênica aguda. (45)

A sequestração esplênica é definida como um aumento acentuado do tamanho do baço, por retenção de células falciformes nos sinusoides esplênicos, com uma descida na concentração de hemoglobina até, no mínimo, 2 g/dL e uma contagem que pode variar entre o normal ou o aumentado no número de reticulócitos. (47) Tipicamente, este fenómeno ocorre entre o primeiro e o quarto ano de idade do indivíduo, tendo como consequência o desenvolvimento de anemia potencialmente severa, hipovolémia com possível choque associado e, em casos mais complicados, morte num espaço temporal de horas. (45,47)

Outras manifestações clínicas associadas à anemia falciforme compreendem a Síndrome Torácica Aguda (STA), AVCs isquémico e hemorrágico, hipertensão pulmonar, infecções, priapismo e complicações ósseas, renais, hepáticas e dermatológicas. (40,45,47)

Na **Figura 11** encontram-se ilustradas algumas das manifestações clínicas da doença. (5)

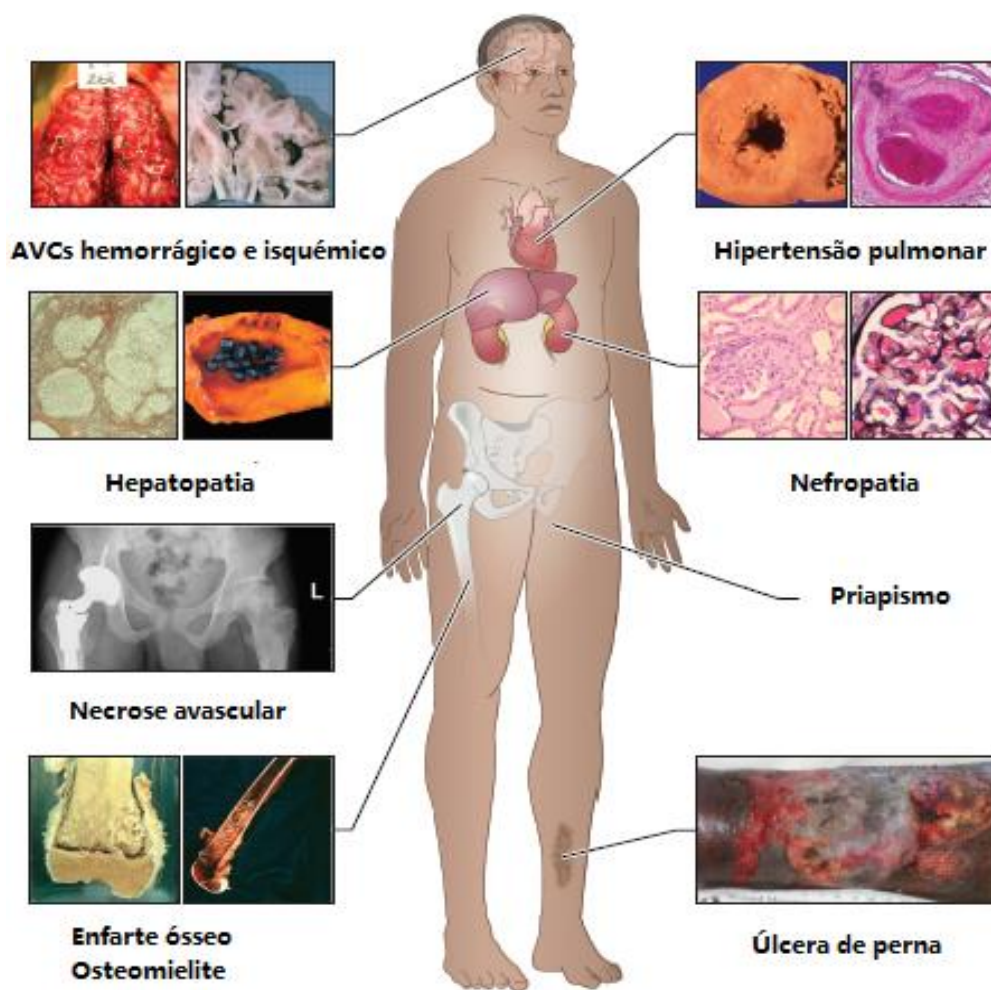


Figura 11 - Manifestações clínicas da drepanocitose. Adaptado de (5).

5.1.1.5. Terapêutica

A anemia falciforme caracteriza-se, como foi referido anteriormente, por um conjunto de manifestações clínicas classificadas como agudas e crónicas que requerem um contínuo acompanhamento por parte de vários especialistas clínicos, podendo variar de indivíduo para indivíduo, quanto à sua severidade. (51,52)

Consequentemente, as opções terapêuticas disponíveis também serão utilizadas diferentemente consoante o indivíduo alvo, a sintomatologia e a respetiva severidade da situação. (53) Com uma extrema necessidade de tratamentos cada vez mais eficazes, poucas são as terapêuticas modificadoras da doença capazes de atuar, especificamente, ao nível da fisiopatologia base da doença, ou ainda as terapêuticas que conduzem, efetivamente, à cura da mesma.

As terapêuticas existentes dividem-se em terapêuticas que diminuem a polimerização da hemoglobina S e terapêuticas que visam a redução dos efeitos resultantes dessa mesma polimerização. (51)

As terapêuticas cujo alvo é a diminuição da polimerização da hemoglobina S englobam, essencialmente:

- **Hidroxiureia**

Estudos efetuados primeiramente em adultos e só mais tarde em crianças foram responsáveis por reunir a forte evidência necessária para que se tornasse o primeiro fármaco para o tratamento da anemia falciforme aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), há mais de 20 anos em adultos e, desde 2017, em crianças. (51) À semelhança da FDA, também a *European Medicines Agency* (EMA) reconhece a hidroxiureia como uma das armas terapêuticas de maior relevância, sendo um fármaco usado cada vez com maior frequência em todo o mundo. (52,54)

A hidroxiureia, sintetizada pela primeira vez em 1896, começou por ser utilizada em doenças mieloproliferativas devido à sua natureza citorrredutora, uma vez que é um potente inibidor da ribonucleotídeo reductase, enzima intracelular essencial no processo de conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos para que a síntese e reparação da molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) possa ocorrer. (5,52,55)

O mecanismo através do qual a hidroxiureia exerce o seu efeito farmacológico relaciona-se com a indução da síntese de Hb F, hemoglobina que num adulto normal se encontra em reduzidas concentrações, verificando-se a conseqüente diminuição da polimerização intracelular da Hb S e deformação eritrocitária. (5,43) Embora sejam conhecidos resultados comprovadores da eficácia do fármaco relativamente a este mecanismo, essa eficácia só surge com um tratamento prolongado no tempo, sendo passível de ser revertida caso haja descontinuação do mesmo. (5)

Para além de induzir frequentemente a produção de Hb F, quando a hidroxiureia é administrada diariamente numa dose correta (geralmente entre 15-30 mg/kg de peso corporal) outros efeitos benéficos secundários surgem, tais como a diminuição do número de leucócitos, plaquetas e reticulócitos circulantes (resultando na redução da viscosidade sanguínea e das interações célula-célula), redução da expressão de moléculas de adesão à superfície dos eritrócitos, neutrófilos e do endotélio vascular, diminuição de citocinas inflamatórias e aumento do volume globular médio (VGM) dos eritrócitos, resultando numa melhoria da

flexibilidade dos glóbulos vermelhos e da sua reologia. (5,36,51,56) A hidroxiureia potencia o aumento da libertação de óxido nítrico (NO) circulante, responsável por regular alguns genes implicados na transcrição da Hb F, como é o caso do gene *BCL11A*, o que por sua vez resulta na melhoria da circulação nos pulmões e redução do risco de hipertensão pulmonar. (56) Demonstrou-se, ainda, que o fármaco é bastante eficaz na redução dos episódios resultantes da STA e nas ocorrências de hospitalizações. (36)

Assim, tanto os processos de hemólise como os de vaso-oclusão, com as dolorosas crises que se encontram associadas e que predominam gravemente na doença, vêm a sua frequência diminuir. (52,55)

- **L-glutamina**

Em Julho de 2017, a FDA aprovou a L-glutamina como a mais recente terapêutica da Doença Falciforme, estando indicada na redução da frequência de manifestações clínicas agudas, tanto para adultos como para crianças, com idade igual ou superior a 5 anos. (38)

A esta terapêutica, que se encontrava em investigação para o tratamento da anemia falciforme há já mais de 40 anos, foi concedida o estatuto de medicamento órfão, tendo sido introduzida no mercado americano sob o nome comercial de **Endari**. (57,58,59)

Através de ensaios clínicos foi possível comprovar que a administração oral de L-glutamina promove o aparecimento de efeitos benéficos para o doente, tais como a redução da frequência de episódios de crises vaso-oclusivas e da Síndrome Torácica Aguda, reduzindo, consequentemente, a ocorrência de hospitalizações. (58,60)

O mecanismo através do qual a L-glutamina exerce o seu efeito farmacológico ainda não se encontra totalmente esclarecido. (59) No entanto, crê-se que esteja relacionado com a diminuição da suscetibilidade dos eritrócitos à lesão oxidativa, desenvolvida a partir do *stress* oxidativo, e diminuição da destruição eritrocitária. (59,60)

A Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo, forma oxidada (NAD^+) é um cofator da oxidação/redução que se encontra sempre presente nos eritrócitos. Tanto o NAD^+ como a Nicotinamida Adenina Dinucleótido, forma reduzida (NADH) são extremamente importantes na manutenção do estado redox normal. As células falciformes apresentam, tipicamente, uma razão ($[\text{NADH}]:[\text{NAD}^+ + \text{NADH}]$) inferior à razão apresentada pelos eritrócitos não deformados, sendo a L-glutamina (aminoácido essencial abundante no ser humano) fulcral no processo de síntese do NAD, com o seu *uptake* por parte das células falciformes a superar em muito o *uptake* dos glóbulos vermelhos normais, levando ao consequente aumento da

concentração de NAD intracelular. (57) Para além deste evento, também a glutathione é essencial na proteção dos eritrócitos contra o *stress* oxidativo. (59) A glutathione encontra-se em baixas concentrações nas células falciformes, sendo que este fenómeno tem vindo a ser associado, por sua vez, ao *stress* oxidativo e à hemólise eritrocitária. Desta forma, a L-glutamina tem a capacidade de se converter em glutamato no interior das células, atuando como um precursor da formação da glutathione. Encontra-se também comprovado que as células falciformes adquirem, assim, menor capacidade de adesão ao endotélio de outras células. (60)

Atualmente, a utilização concomitante da L-glutamina com a hidroxiureia é possível; no entanto, não antes de se proceder à otimização da terapêutica com hidroxiureia. (59) Em determinadas situações de baixa tolerância da hidroxiureia por parte dos doentes, a L-glutamina pode ser encarada como a primeira terapêutica a ser instituída. (57,59) Até à data, não existem dados relativos à utilização crónica da L-glutamina na população com anemia falciforme. Apesar disto, a utilização a curto prazo da terapêutica, quando na dose recomendada, mostrou ser segura, eficaz e bem tolerada pelos doentes. No entanto, alguns dos efeitos adversos mais frequentemente associados à terapêutica passam por náuseas e vômitos, obstipação, dor de cabeça ou, ainda, dor abdominal. (59)

- **Transfusão de concentrados eritrocitários**

As transfusões de concentrados eritrocitários (CE) são encaradas como uma alternativa à terapêutica com hidroxiureia, tendo o potencial para promover a melhoria não só da quantidade, mas também da qualidade de vida do indivíduo doente. (51,56) De uma forma geral, as transfusões de CE têm como objetivo aumentar a concentração de Hb A, ao mesmo tempo que reduzem a concentração de Hb S, suprimindo também a síntese de eritropoietina endógena, com a conseqüente redução da formação de novos eritrócitos que contenham no seu interior Hb S. (56)

A transfusão de concentrados eritrocitários divide-se, por sua vez, em dois tipos:

- Transfusão aguda: utilizada no tratamento de manifestações clínicas agudas associadas à doença, de forma esporádica e intermitente;
- Transfusão crónica: utilizada de maneira controlada e prolongada no tempo, como prevenção de eventuais manifestações clínicas (transfusão crónica profilática) ou

como forma de retardar a progressão das manifestações clínicas (transfusão crónica terapêutica). (56,61)

Assim, a frequência com que as transfusões podem ocorrer dependerá da concentração de hemoglobina total, percentagem de Hb S, da contagem reticulocitária e ainda da ferritina presente no soro, uma vez que nas transfusões frequentes o risco de sobrecarga de ferro aumenta. (56) Existem diferentes metodologias de transfusão de CE, dependendo do objetivo da terapêutica a aplicar. Assim, a transfusão pode ser:

- **Simple:** transfusão de eritrócitos sem que nenhuma parte do sangue do doente seja retirada. (62) Metodologia utilizada durante episódios agudos de anemia, onde o risco de hiperviscosidade sanguínea é baixo, ou quando se pretende melhorar a capacidade de transporte de O₂; (56,62)
- **Por permuta:** transfusão onde volumes maiores de glóbulos vermelhos (GVs) alogénicos são utilizados, ocorrendo a remoção de eritrócitos do sangue do doente. (56) Esta modalidade é mais eficaz e rápida na diminuição da concentração de hemoglobina S para um valor alvo abaixo de 30% da totalidade da hemoglobina presente no sangue. (62) A transfusão por permuta pode ser efetuada manualmente ou por recurso a meios automáticos (eritrocitaférese), mais eficazes e eficientes no processo de troca de GVs, reduzindo consideravelmente a concentração de Hb S do doente sem que haja um aumento tanto da viscosidade sanguínea como do hematócrito. (61,62)

Embora as transfusões de CE sejam muitas das vezes determinantes para a vida do doente, acarretam alguns riscos. (56) A sobrecarga de ferro, a aloimunização e o desenvolvimento de infeções são algumas das complicações mais preocupantes associadas às transfusões sanguíneas. (51)

- **Transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas**

Embora o tratamento com hidroxiureia e a transfusão de concentrados eritrocitários tenham sido responsáveis por conseguir modular a esperança de vida da população afetada um pouco por todo o mundo, diminuindo as complicações clínicas associadas à anemia falciforme, não se tratam de terapêuticas capazes de prevenir totalmente as manifestações clínicas ou de provocar a sua reversão completa. (63) Assim, o transplante alogénico de

células estaminais hematopoiéticas continua a ser a única terapêutica curativa para a anemia falciforme. (36)

O transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas consiste na substituição de células estaminais hematopoiéticas por células de um dador alogénico, com conseqüente eliminação da síntese de Hb S. Apenas se deve recorrer ao transplante quando os benefícios do procedimento são superiores aos potenciais riscos associados à toxicidade do tratamento e quando é possível recorrer a um dador adequado. (51) Assim, o tratamento encontra-se disponível apenas para doentes que apresentem manifestações clínicas de grave severidade, tais como crises vaso-oclusivas frequentes, historial de enfarte ou recorrência da STA. (64)

Os benefícios do transplante englobam alterações positivas, nomeadamente a restauração da eritropoiese a um estado fisiológico normal, prevenção de danos irreversíveis relacionados com as complicações da drepanocitose e, ainda, uma diminuição da mortalidade devido à redução da morbilidade e conseqüente aumento da qualidade de vida.

Quanto a eventuais riscos, a rejeição do transplante, a toxicidade aguda (desenvolvimento de infeção e morte em casos mais graves) e a toxicidade a longo prazo (infertilidade) são alguns dos fatores a ter em conta aquando da tomada de decisão.

Para além dos prós e contras relativos ao transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas, outro dos fatores que deverá ser acautelado é a escolha do doente, principalmente quanto à sua idade (característica muito determinante no sucesso da terapêutica), gravidade da doença e presença de danos irreversíveis nos órgãos. (51) Devido à segurança do doente, para a não rejeição do transplante ou ainda como forma de evitar o desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro, o dador utilizado para o transplante idealmente deverá apresentar compatibilidade total do Antígeno Leucocitário Humano (*Human Leukocyte Antigen - HLA*), sendo geralmente um irmão do indivíduo doente. (64)

- **Terapia genética**

A terapia genética tem vindo a ser cada vez mais apontada como uma possível cura definitiva para a anemia falciforme. (51) Na terapia genética, através de técnicas de manipulação e reprogramação de células provenientes do próprio doente, é possível obter-se células estaminais pluripotentes autólogas. Posteriormente, recorrendo à engenharia genética é possível corrigir a mutação genética responsável pelo desenvolvimento da doença e manipular

estas células para que se transformem em células hematopoiéticas sanguíneas capazes de regenerar a série eritrocitária, sem que tenha a mutação. (52)

Descobertas tecnológicas recentemente efectuadas possibilitaram esta mesma manipulação genética, seja por inserção, eliminação ou simplesmente alteração dos genes, onde se conseguiu remover a mutação responsável pela formação da Hb S e, conseqüentemente, da doença. Eventos como o aumento da síntese de Hb F por silenciamento de um repressor da sua produção, como o *BCL11A*, também foram passíveis de se obter. (51)

Uma das grandes vantagens da terapia genética, relativamente ao transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas, é a desnecessidade de se recorrer a dadores, uma vez que são utilizadas células estaminais autólogas, (51,52)

Apesar das vantagens relativamente ao transplante, ambos os procedimentos partilham a necessidade do doente se submeter a quimioterapia e a exposição a radiação.

Assim, serão necessários mais estudos no sentido de se apurar, verdadeiramente, qual a durabilidade da terapia e o quão seguro esta é. (51)

Quanto às terapêuticas que visam a redução dos efeitos resultantes da polimerização da Hb S, atualmente conhecem-se:

- Terapêutica antioxidante (ácido α -lipóico e acetil L-carnitina);
- Terapêutica que inibe a adesão celular;
- Terapêutica antiplaquetária; (51)

5.1.1.6. Anemia falciforme *versus* portador de anemia falciforme

Mundialmente, estima-se que aproximadamente 300 milhões de pessoas sejam portadores de anemia falciforme por serem heterozigotos para a mutação ocorrida ao nível do gene *HBB*. (65)

A prevalência de portadores é mais elevada na população africana, sendo a Nigéria um dos países mais afetados, seguindo-se outros países como a Libéria, Gana, Uganda e Camarões. (66) Com o passar dos anos, tem-se também vindo a verificar um aumento da prevalência dos portadores de anemia falciforme em populações ocidentais, nomeadamente ao nível da população mediterrânea. (66,67)

A mutação pontual *missense* ocorrida num nucleótido do gene *HBB* (cromossoma 11), resulta na substituição do aminoácido ácido glutâmico pelo aminoácido valina, na sexta posição da cadeia de β -globina da Hb, e é responsável pela síntese da molécula de Hb S, com o portador de anemia falciforme a definir-se como sendo o indivíduo heterozigoto simples para a molécula de hemoglobina S. (40,43,68)

Ao contrário do que acontece na anemia falciforme, a grande maioria dos indivíduos portadores de anemia falciforme não apresenta manifestações clínicas associadas, tais como as dolorosas crises vaso-oclusivas, sendo esta condição considerada benigna. No entanto, caso ocorra a exposição a determinados fatores conhecidos por potenciar a alteração da morfologia dos eritrócitos, como hipoxia acentuada, temperaturas extremas ou ainda a desidratação, os portadores podem desenvolver a mesma fisiopatologia e manifestações clínicas que o doente com anemia falciforme. (68) Assim, além das crises vaso-oclusivas, os indivíduos podem, em casos extremos, ter morte súbita pelo que devem ser tomadas medidas exatas e específicas assim que surja qualquer quadro clínico adverso. (68,69)

Em casos raros e extremos, fatores como baixos níveis de O₂ (por exemplo, em situações de exercício físico intenso), desidratação ou ainda elevadas altitudes (por exemplo, durante um voo ou escalada de montanha) podem ser suficientes para constituir perigo para o portador de anemia falciforme. (69)

Algumas das manifestações clínicas que podem surgir, como consequência, são:

- Necrose papilar renal

Condição causada pela presença de células falciformes que obstruem os capilares pequenos do vaso reto descendente renal, provocando a formação de pequenos trombos e posterior enfarte. (68)

- Doença renal crónica

Estudos demonstraram que o portador de anemia falciforme apresenta uma Taxa de Filtração Glomerular (TFG) diminuída e desenvolvimento de albuminúria associada, uma vez que a hipoxia ocorrida ao nível da medula renal é responsável por induzir a polimerização e consequente deformação dos eritrócitos de forma irreversível e crónica, com isquemia persistente e consequente desenvolvimento de pequenos enfartes dos túbulos renais. Assim, a depleção de O₂ ao nível da medula e túbulos renais promove a libertação de elementos

vasoativos responsáveis, por sua vez, pela indução da esclerose e proteinúria (presença de proteínas na urina). (68)

- Morte súbita

Ocorrendo em casos muito raros e extremos, a morte súbita tem sido associada essencialmente a atletas, polícias e militares, sobretudo num contexto de exercício físico de elevada intensidade. Estudos levados a cabo também indicam a rabdomiólise, condição onde, devido a exercício físico intenso, ocorre a degradação de células do músculo esquelético com consequente mioglobinúria (presença de mioglobina na urina), como uma das eventuais causas de morte súbita. (68)

Em situações normais, onde o portador de anemia falciforme não apresenta sintomatologia associada, não é necessária a utilização de qualquer tipo de terapêutica. (62) No entanto, se a sintomatologia surgir devido à presença de fatores desencadeadores, o tratamento farmacológico já se mostra necessário, sendo de crucial importância a deteção das complicações relacionadas com a patologia por parte do clínico, de maneira a que a terapêutica mais eficaz possa ser instituída atempadamente. (68)

5.1.1.7. Transmissão genética

As síndromes falciformes são, como foi referido anteriormente, patologias de carácter autossómico recessivo. (41) Isto significa que os progenitores de um indivíduo que apresente uma condição deste tipo são, cada um deles, portadores de uma cópia do gene mutado não se verificando, no entanto, a presença de sinais ou sintomas nestes. (61) São, por isso, denominados portadores. (70)

A **Figura 12** mostra o padrão de transmissão autossómico recessivo presente nas síndromes falciformes. (70)

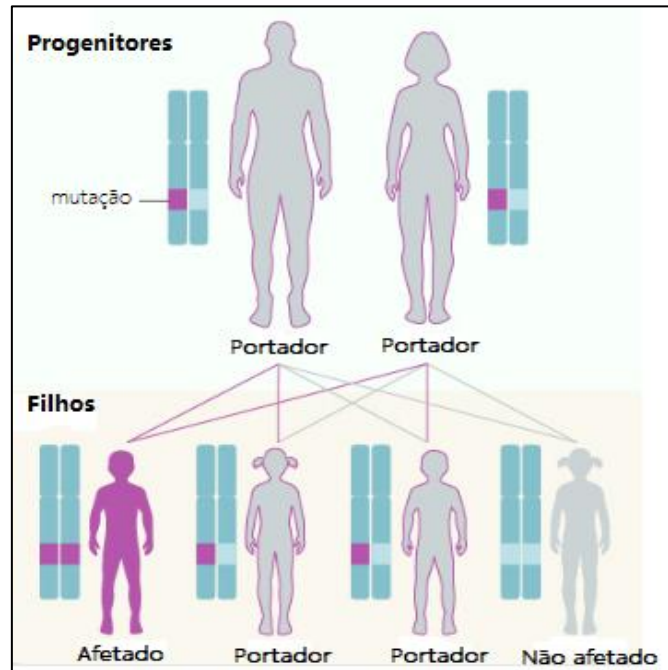


Figura 12 - Padrão de transmissão autossômico recessivo nos indivíduos afetados com uma síndrome falciforme. Adaptado de (70).

Assim, um indivíduo descendente que receba o gene mutado de ambos os progenitores desenvolverá a doença falciforme, ao passo que o descendente que receba de apenas um progenitor o gene mutado não será considerado doente, mas sim como sendo portador da doença. Este indivíduo, embora saudável, tem a capacidade de transmitir geneticamente a mutação à geração seguinte. (40)

Quando um dos progenitores não apresenta a mutação nos genes e o outro é portador de anemia falciforme, caso tenham um descendente existe:

- 50% de probabilidade de ser um indivíduo não afetado (AA);
- 50% de probabilidade de ser portador de anemia falciforme (AS), tal como demonstra a **Figura 13**. (71)

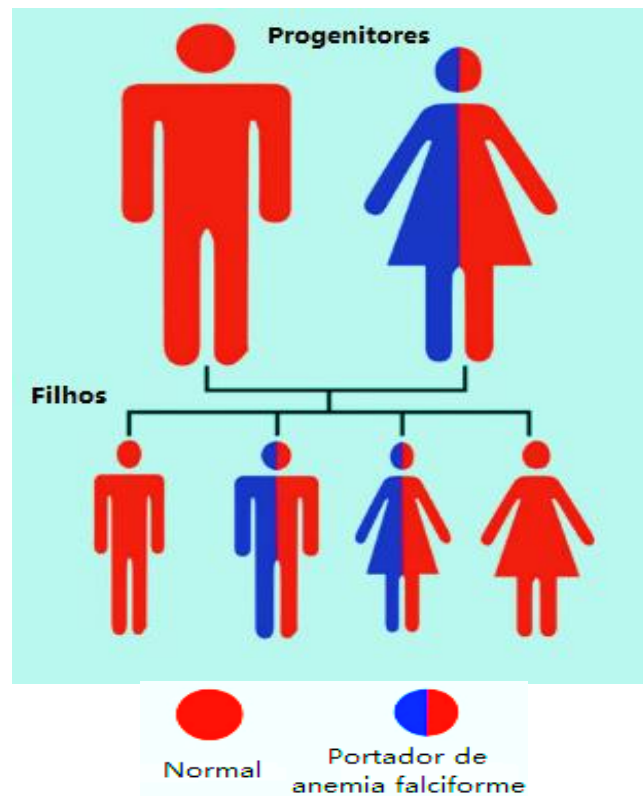


Figura 13 - Herança genética do indivíduo portador de anemia falciforme. Adaptado de (72).

Caso ambos os progenitores sejam portadores de anemia falciforme e venham a ter um filho, existe:

- 25% de probabilidade de não ser afetado (AA);
- 25% de probabilidade de desenvolver anemia falciforme (SS);
- 50% de probabilidade de ser portador de anemia falciforme (AS) (73)

A **Figura 14** pretende representar o padrão de transmissão genética descrito anteriormente. (73)

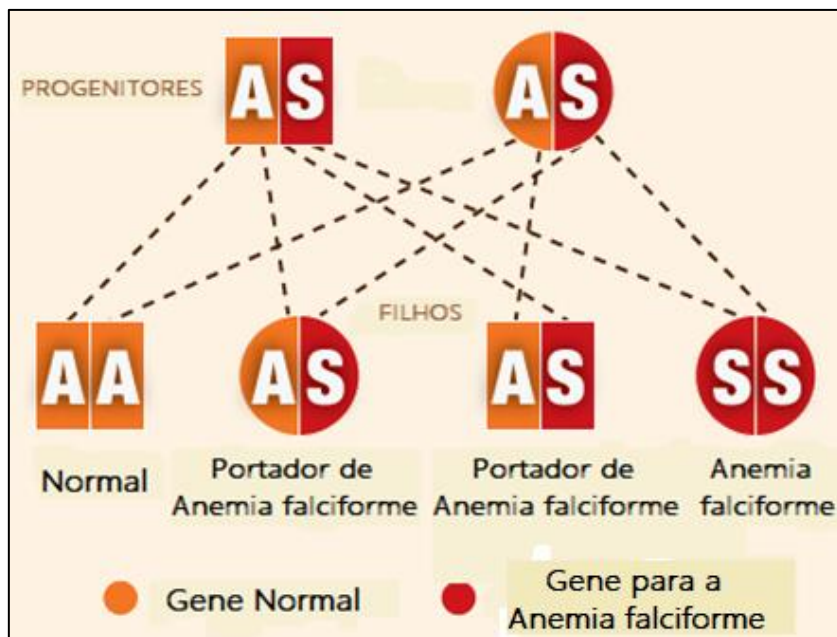


Figura 14 - Herança genética da anemia falciforme (SS) e do portador de anemia falciforme (AS). Adaptado de (73).

5.1.2. Hemoglobinopatia SC

5.1.2.1. Epidemiologia

A hemoglobinopatia SC é uma das hemoglobinopatias mais prevalentes mundialmente, sendo considerada a segunda mais frequente a seguir à anemia falciforme. (70,74) A sua maior prevalência verifica-se ao nível da África Ocidental, de onde a variante Hb C é originária, atingindo em determinadas regiões desta uma percentagem superior a 50% de toda a doença falciforme. (6)

Fatores como o aumento da emigração, tanto voluntária como involuntária, a partir da África Ocidental foram determinantes para promover a transmissão da variante anómala Hb C na população americana e europeia. (6) Estima-se, assim, que aproximadamente um terço dos indivíduos adultos com doença falciforme apresente hemoglobinopatia SC com, no mínimo e em todo o mundo, 55 000 crianças a nascerem anualmente apresentando a patologia. (6,75)

5.1.2.2. Definição e Etiologia

A hemoglobinopatia SC é uma condição heterozigótica onde os eritrócitos do indivíduo doente se caracterizam por apresentar, aproximadamente, 50% de hemoglobina S e

50% de hemoglobina C. (70,74) Estes indivíduos herdam, conseqüentemente, as mutações ocorridas ao nível do gene *HBB* responsáveis pela síntese da Hb S e Hb C, ambas variantes anormais da molécula de hemoglobina, sendo que o gene mutado para a Hb S é proveniente de um progenitor e o gene mutado para a Hb C proveniente do outro.

Para além da mutação, já descrita anteriormente, no gene *HBB* responsável pela produção da Hb S, também a molécula de Hb C surge a partir de uma mutação pontual ocorrida na sexta posição da cadeia de globina β com a substituição do aminoácido ácido glutâmico pelo aminoácido lisina. (6)

5.1.2.3. Fisiopatologia

O conhecimento acerca da fisiopatologia da hemoglobinopatia SC provém, na sua grande maioria, de estudos efetuados relativamente à anemia falciforme. (74)

Os eventos característicos desta patologia são complexos, sendo modulados tanto através das interações estabelecidas entre as duas variantes anormais de hemoglobina, como do processo de desidratação dos eritrócitos. (70) Como referido anteriormente, os glóbulos vermelhos de um indivíduo que apresente esta hemoglobinopatia contêm, aproximadamente, a mesma concentração em Hb S e Hb C, possuindo ainda uma baixa concentração de Hb F (cerca de 1-3%). Perante a desidratação dos eritrócitos, a concentração de Hb S eleva-se podendo ocorrer polimerização, originando moléculas mais longas e rígidas, por sua vez responsáveis por modificar a morfologia das células que as contêm. Assim, os eritrócitos perdem a sua flexibilidade, causando obstrução da microcirculação à medida que nela circulam, e aumento da viscosidade sanguínea. (6)

Por outro lado, em condições de elevada oxigenação da molécula de Hb C, esta tende a cristalizar no interior da célula, processo esse passível de ser revertido quando as condições regressam ao estado normal. O processo de desidratação pode ser explicado pela maior atividade de co-transporte de K^+/Cl^- , onde se verifica um simultâneo maior efluxo de K^+ e água (H_2O). (6) Como consequência, os glóbulos vermelhos adquirem maior densidade, tornando-se microcíticos, hiperocrômicos e dotados de elevada concentração de hemoglobina globular média (CHGM). (70)

Assim, a coexistência de ambas as variantes da hemoglobina produz uma condição significativamente mais grave, muito devido à ação potenciadora da Hb C sob as propriedades patogénicas características da Hb S. (70) A hemoglobina F, embora em baixas concentrações, é o fator responsável pelo impedimento da cristalização da Hb C, assim como da

polimerização da Hb S, sendo o aumento da sua concentração uma das potenciais armas terapêuticas na hemoglobinopatia SC. (6)

5.1.2.4. Manifestações Clínicas

A hemoglobinopatia SC é encarada como uma variante de menor gravidade relativamente à anemia falciforme, caracterizada pelas mesmas manifestações clínicas desta patologia, mas surgindo estas de forma menos severa e frequente. (6)

São várias as manifestações clínicas associadas à hemoglobinopatia SC, tais como:

- Manifestações oculares

A retinopatia proliferativa é a complicação mais frequente da hemoglobinopatia SC, estando presente em cerca de 30-70% dos indivíduos doentes. É uma patologia que geralmente se desenvolve nos primeiros dez anos de vida, com uma incidência máxima entre a terceira e a quarta década, sendo provocada pelo crescimento excessivo de vasos sanguíneos ao nível da retina. (6,75) A elevada incidência da patologia nesta hemoglobinopatia prende-se com o facto de, mesmo ocorrendo oclusão dos vasos periféricos da retina, a concentração de oxigénio necessária para a formação de novos vasos ao nível da retina continuar a ser assegurada. A neovascularização retiniana proliferativa causa, conseqüentemente, perda de visão tanto devido ao deslocamento tradicional da retina, como ao surgimento de hemorragia vítrea. Quanto à lesão de etiologia não proliferativa, esta ocorre por oclusão das estruturas oculares caracterizando-se, tipicamente, por perda de visão aguda. (6)

- Crises dolorosas

Comummente presentes na hemoglobinopatia SC estima-se que, aproximadamente 50% dos doentes sofram, em alguma altura da sua vida, uma crise dolorosa que necessite de intervenção hospitalar e que cerca de 5% dos doentes apresentem dolorosas crises altamente condicionantes do desempenho das atividades do quotidiano. (6,75)

- Complicações esplénicas

Crises de sequestração esplénica agudas, responsáveis pelo aumento da retenção de eritrócitos nos sinusoides esplénicos, são desencadeadas pela obstrução da circulação esplénica por parte dos eritrócitos morfológicamente alterados. As crises acontecem tanto em

crianças como em adultos, sendo que se verificam em cerca de 6-12% das crianças que apresentam hemoglobinopatia SC. Nos adultos, é possível verificar a existência de uma progressão rápida de esplenomegalia associada a episódios dolorosos. (6,75) A esplenomegalia crônica está geralmente associada a trombocitopenia (35% das crianças e 50% dos adultos), provocando dor abdominal recorrente. Pode ocorrer, também, infarto esplênico que, por mimetizar as crises dolorosas, pode eventualmente nem ser diagnosticado como tal. (6)

A asplenia funcional (perca de funcionalidade do baço) estima-se que afete cerca de 45% dos doentes com hemoglobinopatia SC pelos 12 anos de idade. (6)

- Complicações ósseas

Uma das complicações ósseas comuns na hemoglobinopatia SC é a osteonecrose ou necrose avascular, estimando-se que se desenvolva em cerca de 12-24% dos indivíduos doentes. É uma condição que afeta geralmente as ancas e os ombros, sendo caracterizada por dor focal, eventualmente precipitada por uma crise dolorosa difusa. (6,75)

Desta forma, deverá ser tida em conta, especialmente se a dor difusa cessa mas persiste, no entanto, a dor focal. (6)

- Complicações cardíacas e pulmonares

Uma das manifestações clínicas presentes na hemoglobinopatia SC, embora menos frequentemente do que na drepanocitose, é a Síndrome Torácica Aguda. (6)

Trata-se de um tipo de lesão aguda dos pulmões caracterizada por um extenso processo de infarto pulmonar, inflamação associada e atelectasia responsável por uma inadequada relação entre a ventilação e a perfusão, desenvolvimento de hipoxia e aumento agudo das pressões tanto da artéria pulmonar, como do ventrículo esquerdo. (76)

- Priapismo

O priapismo ocorre em cerca de 20% dos homens com hemoglobinopatia SC, sendo definido como a ereção involuntária ocorrida por quatro ou mais horas, com a condição a ser considerada uma emergência clínica. Pode ser classificado como contínuo, intermitente ou ainda recorrente, tendo como etiologia mais comum a lesão isquêmica aguda. (6)

- Anemia hemolítica

O processo hemolítico encontra-se também presente na hemoglobinopatia SC, embora em menor relevância do que na drepanocitose, originando por isso um quadro de anemia hemolítica menos severo. (77)

Outras das manifestações clínicas da hemoglobinopatia SC são o eventual desenvolvimento de complicações renais e hepatobiliares. (6)

5.1.2.5. Terapêutica

Atualmente, não se conhece a existência de terapêutica específica exclusiva para a hemoglobinopatia SC, sendo as terapêuticas a que se recorre comumente usadas no tratamento da doença falciforme, especialmente ao nível da anemia falciforme. (78) Estas terapêuticas que apresentam, no entanto, baixa evidência a nível da sua eficácia e segurança para o doente com hemoglobinopatia SC, consistem essencialmente na transfusão de concentrados eritrocitários, flebotomia e, ainda, recurso à hidroxiureia. (6)

- **Transfusão de concentrados eritrocitários**

Devido ao facto do valor basal de Hb ser superior relativamente ao que acontece na drepanocitose, a transfusão simples pode provocar uma ainda maior hiperviscosidade sanguínea ao mesmo tempo que reduz, de forma significativa, a percentagem de Hb S. Por outro lado, a transfusão por permuta é a modalidade preferencial, uma vez que possibilita a obtenção de uma percentagem aproximada de Hb S de 15-25%, com a percentagem de Hb S e Hb C a atingir os valores aproximados de 30% e 50%, respetivamente.

No entanto e como referido anteriormente, as transfusões de concentrados eritrocitários nesta hemoglobinopatia continuam a ser encaradas como uma terapêutica empírica no tratamento de algumas das manifestações clínicas como é, por exemplo, o caso das complicações vaso-oclusivas. (6)

- **Flebotomia**

A flebotomia é recomendada em doentes de forma a promover a redução da concentração de Hb para 95-100 g/L, com as finalidades de reduzir a viscosidade sanguínea e as reservas de ferro no organismo. À semelhança do que acontece com as transfusões de concentrados de eritrócitos, também esta é uma terapêutica empírica que necessita ainda de ser submetida a ensaios clínicos mais rigorosos para que se possa chegar a uma conclusão quanto à sua eficácia, tolerabilidade e consequente segurança para o doente no tratamento das manifestações clínicas, tanto agudas como crónicas, da hemoglobinopatia SC. (70)

- **Hidroxiureia**

A recomendação do uso da hidroxycarbamida em doentes com hemoglobinopatia SC ainda se encontra muito marcada pela falta de dados relativamente à sua eficácia e segurança. (6,79) Atualmente sabe-se que, quando utilizada, a hidroxiureia é responsável por manter uma concentração estável de Hb, reduzir a viscosidade do sangue (com melhoria das características reológicas dos eritrócitos modificados), reduzir a contagem absoluta de reticulócitos e leucócitos, e reverter a citopenia característica. Mostrou também aumentar a concentração de Hb F, diminuir o processo inflamatório e aumentar o fluxo sanguíneo, potenciando a libertação de NO do endotélio vascular. (6,78) As dolorosas crises vaso-oclusivas também diminuíram após utilização deste fármaco.

Em mulheres grávidas ou que estejam a amamentar, também pouco se conhece acerca da segurança do tratamento, não sendo portanto recomendado o uso da hidroxiureia neste grupo. (6)

5.1.2.6. Transmissão genética

Como representado na **Figura 15**, caso ambos os progenitores sejam portadores, um deles da Hb C e o outro da Hb S (portador de anemia falciforme), se vierem a ter um filho existirá:

- 25% de probabilidade de não ser afetado (AA);
- 25% de probabilidade de desenvolver hemoglobinopatia SC (SC);

- 25% de probabilidade de ser portador de anemia falciforme (AS);
- 25% de probabilidade de ser portador de Hb C (AC) (73)

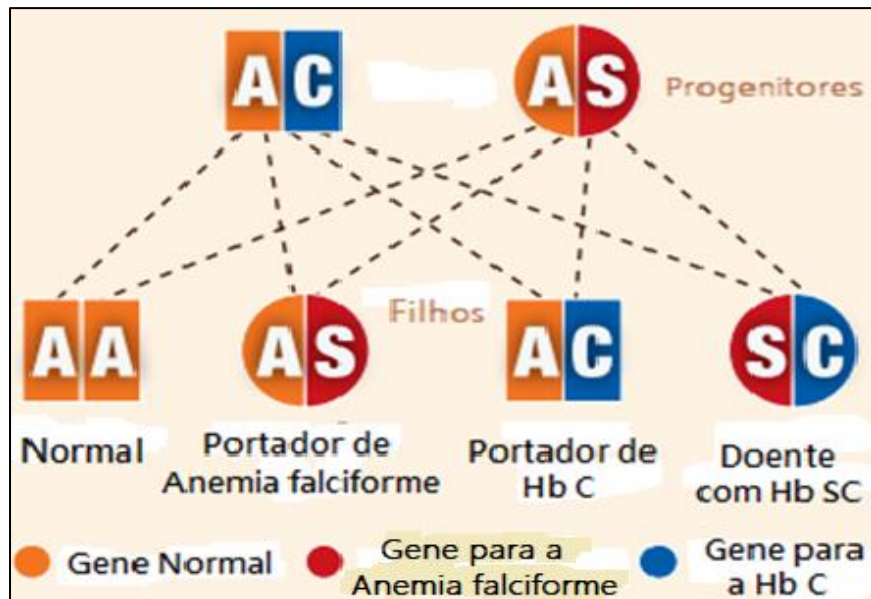


Figura 15 - Herança genética da hemoglobinopatia SC. Adaptado de (73).

5.1.3. Hemoglobinopatia S/ β -talassemia

5.1.3.1. Epidemiologia

A hemoglobinopatia S/ β -talassemia foi descrita pela primeira vez por Silvestroni e Bianco no ano de 1944. (80,81) Podendo variar quanto à sua gravidade, a hemoglobinopatia S/ β -talassemia surge em indivíduos heterozigotos compostos, portadores da anemia falciforme e da β -talassemia, grupo de hemoglobinopatias quantitativas de carácter hereditário onde a síntese da molécula de Hb se encontra alterada. (81,82)

A patologia prevalece especialmente em determinadas regiões de África e do Mediterrâneo, como a Grécia e a Turquia, podendo ainda pontualmente verificar-se nas regiões do Médio Oriente e do subcontinente Indiano. (79,80,81)

5.1.3.2. Definição e Etiologia

Dependendo da natureza da mutação associada à β -talassemia, a produção das cadeias de globina β sofre modificações, podendo ocorrer redução na sua produção (β^+) ou ausência da mesma (β^0). (81,86) Posto isto, de acordo com cada situação referida, a hemoglobinopatia S/ β -talassemia classifica-se como hemoglobinopatia S/ β^+ -talassemia e hemoglobinopatia S/ β^0 -talassemia respetivamente, apresentando estas diferentes graus de gravidade clínica para o doente. (81,82,86)

5.1.3.3. Fisiopatologia

Na hemoglobinopatia S/ β -talassemia, causada pela herança conjunta dos genes responsáveis pela anemia falciforme e pela β -talassemia, verifica-se a associação das fisiopatologias de ambas as doenças. Assim, a hemoglobinopatia S/ β -talassemia caracteriza-se pela presença de células falciformes no sangue que, à semelhança do que acontece na anemia falciforme, obstruem os vasos sanguíneos e sofrem hemólise mais fácil e prematuramente, originando anemia hemolítica. Por outro lado, ocorre a redução ou ausência da síntese de eritrócitos normais maduros. (87) Este último fator depende da forma fenotípica da β -talassemia que, por sua vez, é responsável por promover a produção de quantidades distintas de cadeias de globina β e, conseqüentemente, diferentes quantidades de hemoglobina normal, Hb A. (84,88)

Assim, na hemoglobinopatia S/ β^0 -talassemia, onde ocorre ausência da produção de Hb A, verifica-se a presença de microcitose, hipocromia e eventualmente concentração de Hb F mais elevada, o que confere vantagem relativamente à circulação destas células alteradas no sangue, ao mesmo tempo que promove a redução do processo hemolítico e um ligeiro aumento na concentração de hemoglobina. A concentração de Hb A₂ também se encontra mais aumentada, existindo em valores de 4-6%. (82) No entanto, o processo de vaso-oclusão permanece devido à presença de células falciformes em elevada quantidade que provocam, desta forma, um aumento da viscosidade do sangue. (88)

Já na hemoglobinopatia S/ β^+ -talassemia, embora ocorra a diminuição da síntese de Hb A, esta ainda existe nos eritrócitos em concentração suficiente para provocar a diluição da Hb S e, conseqüentemente, conseguir prevenir os eventos de polimerização e dano celular com lise eritrocitária, associados à presença da Hb S. (84)

Relativamente à hemoglobinopatia S/ β^0 -talassemia, verifica-se uma concentração superior de hemoglobina e uma contagem de reticulócitos inferior. (86)

5.1.3.4. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da hemoglobinopatia S/ β -talassemia são variáveis e altamente dependentes da mutação associada à β -talassemia, podendo os doentes ser assintomáticos ou apresentar sintomas que variam quanto à sua severidade podendo, em casos mais graves, ser semelhantes aos presentes na anemia falciforme. (73,77)

De forma generalizada, a hemoglobinopatia S/ β^0 – talassemia assemelha-se fortemente à anemia falciforme, ao passo que a hemoglobinopatia S/ β^+ – talassemia é considerada uma forma mais moderada relativamente à hemoglobinopatia SC. (73)

Na hemoglobinopatia S/ β -talassemia, as principais manifestações clínicas são:

- Anemia hemolítica;
- Dolorosos e frequentes episódios vaso-oclusivos;
- Aumento do baço e/ou fígado;
- Síndrome Torácica Aguda;
- Enfarte;
- Hipertensão pulmonar;
- Infecções repetidas

Como referido anteriormente, indivíduos com a Hb S/ β^+ -talassemia apresentam menor severidade de manifestações clínicas do que os indivíduos com a Hb S/ β^0 -talassemia, apresentando episódios dolorosos relacionados com o processo de vaso-oclusão com menor frequência e sendo menos propensos ao desenvolvimento de outra sintomatologia como a STA, a hipertensão pulmonar e, por exemplo, os enfartes. (6)

5.1.3.5. Terapêutica

Atualmente, não existe uma terapêutica específica para a hemoglobinopatia S/ β -talassemia. (87) O tratamento vai depender de indivíduo para indivíduo, consoante a sintomatologia apresentada pelo mesmo. (89)

O tratamento preventivo mostra-se, no entanto, muito importante para a prevenção do desenvolvimento de manifestações clínicas, mais graves na forma S/ β^0 -talassemia do que na forma S/ β^+ -talassemia. Algumas das medidas preventivas passam por uma correta hidratação, evitar condições de stress emocional, variações bruscas de temperatura e prática de exercício

físico intenso, e a adesão à vacinação como meio de prevenção de infecções potencialmente perigosas.

Em casos mais graves, o tratamento pode passar pela utilização da hidroxiureia e pela realização de transfusões de concentrados eritrocitários, à semelhança do que acontece com a drepanocitose. (87) Quanto ao uso de hidroxiureia, ficou demonstrado que os efeitos celulares e hematológicos surgem logo após as primeiras semanas de tratamento, ocorrendo o aumento da Hb F, da Hb total e dos parâmetros VGM e HGM (Hemoglobina Globular Média). (90)

5.1.3.6. Transmissão genética

A **Figura 16** pretende mostrar o mecanismo de transmissão dos genes mutados para a anemia falciforme e para a β -talassemia de progenitores para filhos, responsável pelo surgimento da hemoglobinopatia S/ β -talassemia. (73)

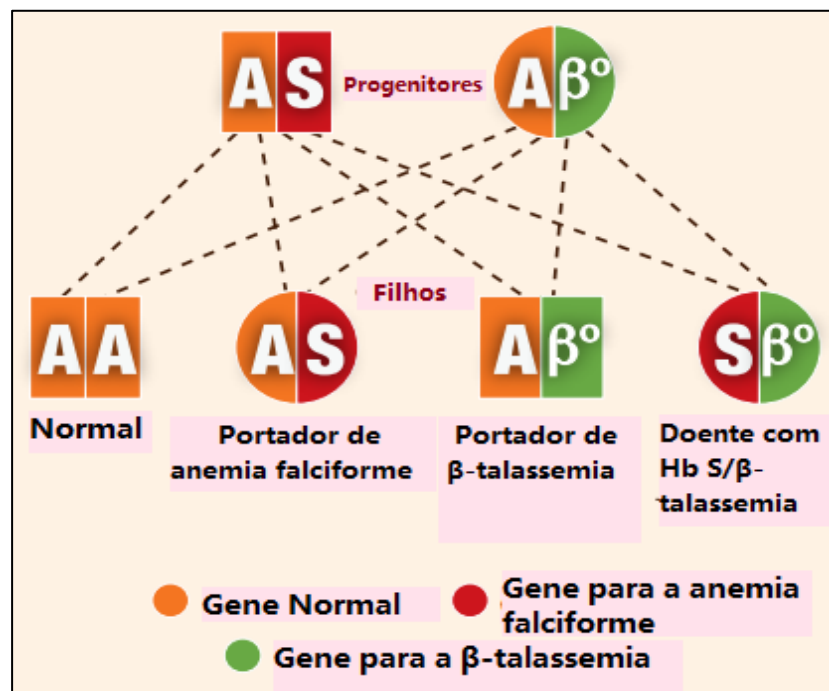


Figura 16 - Transmissão genética da hemoglobinopatia S/ β -talassemia.

Adaptado de (73).

6. Rastreio e Diagnóstico nas síndromes falciformes

O rastreio e posterior diagnóstico de uma síndrome falciforme são pautados pelos diferentes objetivos e metodologias utilizadas, consoante a idade do indivíduo. De forma geral, o rastreio pode ser efetuado em quatro fases distintas: pré-conceção, pré-natal, neonatal e pós-natal. (4) O rastreio efetuado na fase de pré-conceção é realizado, preferencialmente, em ambos os progenitores, tendo como finalidade a deteção de potenciais doentes com Doença Falciforme ou que sejam portadores de anemia falciforme e que, até à realização do teste, desconheciam que o eram. (4,91) Nesta fase, o diagnóstico laboratorial baseia-se, essencialmente, na análise da molécula de hemoglobina através de métodos de separação das espécies de Hb, com a pesquisa e deteção de Hb S e com a presença de alterações ao nível da percentagem de Hb F e Hb A₂ existente nos eritrócitos. (4,47,92)

Assim, os métodos de diagnóstico laboratorial englobam técnicas de separação da hemoglobina, tais como:

- Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (*High performance liquid chromatography* - HPLC);
- Eletroforese;
- Focagem isoelétrica (*Isoelectric focusing* - IEF); (45,92,93)

Doentes com anemia falciforme predominantemente apresentarão Hb S, ao mesmo tempo que apresentam concentrações de Hb F e Hb A₂ variáveis. Nesta patologia, não se verificará a presença de Hb A. Por outro lado, doentes com hemoglobinopatia SC apresentarão Hb S e Hb C em percentagens muito semelhantes. (47)

A presença de células falciformes é um fator importante, mas não determinante para o diagnóstico de Doença Falciforme, uma vez que embora sejam abundantes tanto na anemia falciforme como na hemoglobinopatia S/ β^0 -talassemia, podem ser escassas ou até inexistentes na hemoglobinopatia SC e hemoglobinopatia S/ β^+ -talassemia. As células em alvo (*target cells*) encontram-se ainda presentes de forma significativa nas hemoglobinopatias SC, S/ β^0 -talassemia e S/ β^+ -talassemia. (45)

Atualmente, cada vez mais se recorre a métodos de biologia molecular de maneira a estabelecer um diagnóstico inicial ou como forma de confirmar o mesmo. Através destas

metodologias, é possível detetar mutações pontuais, cujo surgimento está na base do desenvolvimento da Doença Falciforme, com cada técnica a apresentar as suas próprias limitações e, conseqüentemente, podendo afetar a fiabilidade do resultado obtido. (45)

O rastreio pré-natal, embora utilizando métodos invasivos, é considerado relativamente seguro, pela reduzida taxa de perda gestacional. (94,95) É efetuado recorrendo a amostras de ADN do feto, após estas serem obtidas através da biópsia às vilosidades coriônicas (análise efetuada às 9 semanas de gestação) ou através da amniocentese. (4,91) Este tipo de rastreio é oferecido, durante a fase inicial da gravidez, a casais cujo diagnóstico foi positivo aquando do rastreio realizado na fase da pré-conceção. Atualmente, novas técnicas menos invasivas têm vindo a ser desenvolvidas. Nestas, muito mais precocemente e por volta das 4 semanas de gestação, é possível detetar ADN do feto na circulação materna. (4)

O rastreio neonatal é efetuado em recém-nascidos, geralmente entre as 24-48 horas após o seu nascimento, utilizando as metodologias laboratoriais de análise da Hb. (4,93) O diagnóstico precoce, quando associado a medidas profiláticas, como a administração de penicilina e a educação familiar acerca da condição clínica, é responsável por promover a diminuição das taxas de mortalidade, nos primeiros 5 anos de vida de um indivíduo, de 25% para menos de 3%. (4)

7. Prevenção nas síndromes falciformes

A prevenção efetuada nas síndromes falciformes, principalmente como forma de evitar o desenvolvimento de complicações clínicas que, por sua vez, poderiam conduzir ao aumento da morbidade e eventual mortalidade, passa pela implementação de medidas preventivas, tais como:

- Educação familiar, promovendo a deteção e rápida necessidade de atuação médica perante o surgimento de algumas manifestações clínicas, como a sequestração esplénica e a presença de febre; (4,42)
- Profilaxia com antibióticos, nomeadamente a penicilina, realizada tanto em bebés como em crianças; (4,55)

- Vacinação, especialmente de forma a evitar o desenvolvimento de infecções pneumocócicas; (42)
- Evitar determinados fatores de risco, conhecidos por precipitar o aparecimento de manifestações clínicas; (55)

8. Conclusões e Perspetivas

A presença imperativa da variante Hb S é considerada o fator crucial e imperativo para que estejamos perante uma síndrome falciforme. Estas síndromes, classificadas como Doença Falciforme ou como portador de anemia falciforme, vêm-se distribuídas, presentemente, um pouco por todo mundo.

Do conjunto das hemoglobinopatias que compõem a Doença Falciforme, a anemia falciforme é, sem dúvida, aquela que maior preocupação suscita para os doentes afetados, muito devido à severidade da doença e das manifestações clínicas que dela advêm.

A anemia falciforme, forma homozigótica (Hb SS), apenas é expressa num indivíduo que herde a variante Hb S de ambos os progenitores. Assim, para que surja numa pessoa é necessário que, pelo menos, pai e mãe sejam portadores de anemia falciforme.

A linha que separa um doente com anemia falciforme de um indivíduo portador de anemia falciforme encontra-se bem demarcada. O portador de anemia falciforme, forma heterozigótica simples (AS), não é considerado doente por ter uma condição encarada como benigna, desprovida de complicações clínicas. Este indivíduo apresentará, de forma geral, uma melhor qualidade e esperança de vida, igualável à do resto da população. No entanto, em caso de exposição a determinados fatores de risco, existe a possibilidade do indivíduo portador desenvolver a mesma fisiopatologia e manifestações clínicas que o doente com anemia falciforme.

Outras hemoglobinopatias, como a hemoglobinopatia SC e hemoglobinopatia S/ β -talassemia, apresentam gravidade variável para o doente que as manifesta. A hemoglobinopatia S/ β^0 -talassemia, um dos tipos de hemoglobinopatia S/ β -talassemia, é muito semelhante à anemia falciforme, sendo considerada, a par desta, uma das patologias mais incapacitantes.

Embora a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas (ONU) tenham já reconhecido a Doença Falciforme pela sua importância para a saúde pública a nível global, na realidade esta mantém-se um problema de saúde praticamente invisível, muito devido à falta de consciencialização entre as entidades responsáveis pelas políticas de saúde local e o público em geral.

Neste contexto, medidas preventivas como rastreios e diagnósticos mais precocemente realizados na vida de um indivíduo, profilaxia contra infeções bacterianas, vacinação contra infeções pneumocócicas e, ainda, a educação no seio familiar são algumas das medidas que visam a diminuição da morbilidade e conseqüente aumento da esperança de vida da pessoa afetada.

Como consequência, também a implementação do tratamento mais adequado consoante a patologia e o indivíduo alvo, é agilizada. Atualmente, a hidroxiureia e, mais recentemente, a L-glutamina constituem algumas das terapêuticas fundamentais na redução de complicações agudas da anemia falciforme, no entanto, estas necessitam de mais estudos no sentido de se apurar o seu real efeito terapêutico nas restantes hemoglobinopatias da Doença Falciforme. O transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas constitui, até à data, a única opção terapêutica efetivamente curativa.

No futuro, perspectiva-se que a terapia génica passe a constar nesta categoria, assim como outras terapêuticas emergentes que, idealmente, conseguirão melhorar de forma considerável a sintomatologia apresentada pelos doentes e, até mesmo, conduzir à cura da Doença Falciforme.

Torna-se, assim, também cada vez mais fulcral não só diagnosticar doentes com Doença Falciforme, mas também eventuais portadores de Doença Falciforme que, muitas vezes, por serem desprovidos de sintomatologia, tomam conhecimento da sua condição apenas após receção do diagnóstico. É, assim, exetável que o diagnóstico forneça a perspectiva da realização de um estudo familiar mais aprofundado e do respetivo aconselhamento genético mais adequado a cada situação específica.

9. Referências Bibliográficas

1. Hoffbrand AV, Moss PAH. Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. 7^a. Artmed Editora, editor. Artmed; 2018. 384 p.
2. Rodrigues P, Maltez F, Machado J, Proença R. Traço drepanocítico com nevríte óptica bilateral ? — um quadro clínico raro. *Med Interna (Bucur)*. 2004;11(1):17–22.
3. Strouse J. Sickle cell disease. In: Rosano C, Ikram MA, Ganguli M, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 1^a Edição. Elsevier B.V.; 2016. p. 311–24.
4. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018 Mar;4:1–22.
5. Williams TN, Thein SL. Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2018;19(March):35.
6. Pecker LH, Schaefer BA, Luchtman-Jones L. Knowledge Insufficient: The Management of Haemoglobin SC Disease. *British Journal of Haematology*. 2017 Feb;176(4):515–26.
7. Centers for Disease Control and Prevention. What is Sickle Cell Disease? [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [cited 2019 Sep 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/facts.html>
8. Leonard A, Tisdale J. Stem cell transplantation in sickle cell disease: therapeutic potential and challenges faced. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(7):547–65.
9. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5^a Edição. Saunders, editor. Elsevier; 2012. 2256 p.
10. Sheftel AD, Mason AB, Ponka P. The long history of iron in the Universe and in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(3):161–87.
11. Steensma DP, Shampo MA, Kyle RA. Max Perutz and the Structure of Hemoglobin. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):1.
12. Abbott Diagnostics. *Learning Guide: Hematology*. Donald Wright, editor. Abbott Diagnostics; 2010. 60 p.

13. Thomas C, Lumb AB. Physiology of haemoglobin. *Br J Anaesth.* 2012;12(5):251–6.
14. Organização Mundial da Saúde. O Uso Clínico do Sangue na Medicina, Obstetrícia, Pediatria e Neonatologia, Cirurgia e Anestesia, Traumas e Queimaduras [Internet]. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2013. 372 p. Available from: https://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Module_P.pdf?ua=1
15. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin Variants: Biochemical Properties and Clinical Correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(3):22.
16. Pereira F, Sargento L. XI Seminário: Hemoglobinas Normais e Anormais - Drepanocitose. *Actas de Bioquímica.* 2007;125–31.
17. Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. *Clinical Chemistry Techniques, Principles, Correlations.* 6ª Edição. Michael L. Bishop, Edward P. Fody, Larry E. Schoeff, editors. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 752 p.
18. Marengo-rowe AJ. Structure-function relations of human hemoglobins. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2006;19(3):239–45.
19. Keohane EM, J.Smith L, Walenga JM. *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications.* 5ª Edição. Elsevier - health sciences division, editor. Elsevier Saunders; 2016. 912 p.
20. Panawala L. What is the Function of Hemoglobin in the Human Body. *Pediaa.* 2017 Feb;(February):7.
21. Giardina B, Messana I, Scatena R, Castagnola M. The Multiple Functions of Hemoglobin. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1995 Jan 26;30(3):165–96.
22. Moore G, Knight G, Blann A. *Haematology.* 1ª Edição. Oxford University Press, editor. Oxford University Press; 2010. 384 p.
23. Harvard Medical School. Hemoglobin Synthesis [Internet]. 2002 [cited 2019 Mar 21]. Available from: <http://sickle.bwh.harvard.edu/hbsynthesis.html>
24. Pallister C, Watson M. *Haematology.* 2ª Edição. Scion Publishing Limited, editor. Scion Publishing Limited; 2011. 400 p.
25. Farid Y, Lecat P. *Biochemistry, Hemoglobin Synthesis* [Internet]. StatPearls Publishing. 2019 [cited 2019 Mar 20]. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536912/>

26. Ohls RK. Core Concepts: The Biology of Hemoglobin. *Neoreviews*. 2011 Jan;12(1):29–38.
27. Teixeira PM dos S. Hemoglobinopatias: Clínica, Diagnóstico e Terapêutica. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2014.
28. Costa MJ, Ferreira MJ, Guimarães JP, Carreira M, Sargento L. III Seminário Patologia Molecular da Hemoglobina. *Actas de Bioquímica*. 2007;8:27–33.
29. Miranda A. Experiência no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 2015 [cited 2019 Mar 23]. p. 32. Available from: [http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/3322/1/Experiência no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias.pdf](http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/3322/1/Experiência%20no%20diagnóstico%20laboratorial%20das%20hemoglobinopatias.pdf)
30. Kohne E. Hemoglobinopathies Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(31–32):532–40.
31. Miranda A. Hemoglobinopatias: Rastreio antenatal [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 2011 [cited 2019 Mar 25]. p. 17. Available from: <http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/1078/1/Hemoglobinopatias.pdf>
32. Costa SN, Madeira S, Sobral MA, Delgado G. Hemoglobinopatias em Portugal e a intervenção do médico de família. *Rev Port Med Geral e Fam*. 2016;32(6):416–24.
33. Vasconcelos P. Hemoglobinopatias [Internet]. Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE. 2012 [cited 2019 Mar 25]. p. 43. Available from: [https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/620/1/Hemoglobinopatias Auditório.pdf](https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/620/1/Hemoglobinopatias%20Auditório.pdf)
34. Hoffbrand AV, Moss PAH. Hoffbrand's Essential Haematology. 7ª Edição. John Wiley & Sons Inc, editor. Wiley Blackwell; 2016. 384 p.
35. Vaz A, Capelo J, Martins B, Henriques P. Dores Osteo-Articulares Um Caso da Doença da HbSC/alfa-talassémia. *Acta Med Port*. 2011;24(3):467–74.
36. Gardner R V. Sickle Cell Disease: Advances in Treatment. *Ochsner J*. 2018;18(4):377–89.
37. Neville KA, Panepinto JA. Pharmacotherapy of Sickle Cell Disease. 18th Expert

Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. 2011. p. 15.

38. Ansari J, Moufarrej YE, Pawlinski R, Gavins FNE. Sickle Cell Disease: a malady beyond a hemoglobin defect in cerebrovascular disease. *Expert Rev Hematol*. 2018 Jul;11(1):45–55.
39. 5 Facts You Should Know About Sickle Cell Disease [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2017 [cited 2019 Aug 22]. p. 2. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/materials/infographic-5-facts.html>
40. Obeagu, Emmanuel Ifeanyi, Ochei, K.C., Nwachukwu, B.N., Nchuma BO. Sickle Cell Anaemia : A Review. *Sch J Appl Med Sci*. 2015;3(6B):2244–52.
41. Wankhade V, RB A, Lodha S. Diverse Clinical manifestations in Sickle Cell Anemia: study in District Amravati, MS India. *J Blood Disord Transfus*. 2013;04(01):1–3.
42. Mburu J, Odame I. Sickle cell disease: Reducing the global disease burden. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(S1):82–8.
43. Fernandes Q. Therapeutic strategies in Sickle Cell Anemia: The past present and future. *Life Sci* [Internet]. 2017 Jun;178:100–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2017.03.025>
44. Genetic Causes of Sickle Cell Anaemia [Internet]. UKEssays. 2018 [cited 2019 Sep 3]. Available from: <https://www.ukessays.com/essays/biology/genetic-causes-sickle-cell-anemia-2913.php?vref=1>.
45. Quinn CT. Sickle Cell Disease in Childhood: From Newborn Screening Through Transition to Adult Medical Care. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1363–81.
46. Adewoyin AS. Management of Sickle Cell Disease: A Review for Physician Education in Nigeria (Sub-Saharan Africa). *Anemia*. 2014;2015:21.
47. Chakravorty S, Williams TN. Sickle cell disease: A neglected chronic disease of increasing global health importance. *Arch Dis Child*. 2015;100(1):48–53.
48. Keane B, Defoe L. Supported or stigmatised? The impact of sickle cell disease on families [Internet]. *Community Practitioner*. 2017 [cited 2019 Sep 6]. Available from: <https://www.communitypractitioner.co.uk/resources/2017/06/supported-or-stigmatised-impact-sickle-cell-disease-families>

49. Cabral P, João P, Tavares A, Ferreira S. Artigo de Revisão/Review Article Drepanocitose – Achados Imagiológicos Músculo-Esqueléticos. *Acta Radiológica Port.* 2013;XXV(98):29–37.
50. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 7^a. Kumar V, Abbas A, Fausto N, editors. Elsevier Saunders; 2005. 1525 p.
51. Kapoor S, Little JA, Pecker LH. Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(12):1810–24.
52. Inusa BPD, Hsu LL, Kohli N, Patel A, Ominu-ebota K, Anie KA, et al. Sickle Cell Disease - Genetics, Pathophysiology , Clinical Presentation and Treatment. *Int J Neonatal Screen.* 2019;20(5):15.
53. Centers for Disease Control and Prevention. Complications and Treatments of Sickle Cell Disease [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [cited 2019 Sep 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/treatments.html>
54. Matte A, Zorzi F, Mazzi F, Federti E, Olivieri O, De Franceschi L. New therapeutic options for the treatment of sickle cell disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;11(1):12.
55. Singh PC, Ballas SK. Emerging drugs for sickle cell anemia. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014;20(1):15.
56. Azar S, Wong TE. Sickle Cell Disease: A Brief Update. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):19.
57. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. A Phase 3 Trial of L-glutamine in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2018;379(3):226–35.
58. Carden MA, Little J. Emerging disease-modifying therapies for sickle cell disease. *Haematologica.* 2019;104(9):1710–9.
59. Quinn CT. L-glutamine for sickle cell anemia: more questions than answers. *Blood.* 2018;132(7):689–93.
60. Telen MJ, Malik P, Vercellotti GM. Therapeutic strategies for sickle cell disease: towards a multi- agent approach. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2019 Feb;18(2):139–58.

61. Ribeiro IS, Costa I. Hematologia e outras Especialidades: Diálogos na Prática Clínica. 1^a. Lidel, editor. Lidel; 2016. 408 p.
62. Meier ER. Treatment Options for Sickle Cell Disease. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(3):427–43.
63. Arnold SD, Bhatia M, Horan J, Krishnamurti L. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease – current practice and new approaches. *Br J Haematol*. 2016;174(4):515–25.
64. Robinson TM, Fuchs EJ. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *Curr Opin Hematol*. 2017;23(6):524–9.
65. Key NS, Connes P, Derebail VK. Negative Health Implications Of Sickle Cell Trait in High Income Countries: From The Football Field To The Laboratory Nigel. *Br J Haematol*. 2015;170(1):17.
66. Kotila TR. Sickle Cell Trait: A Benign State? *Acta Haematol*. 2016;136(3):147–51.
67. Naik RP, Jr CH. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2015;2015(1):18.
68. Ashorobi D, Bhatt R. Sickle cell trait. StatPearls Publishing. 2019.
69. What You Should Know About Sickle Cell Trait [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2017 [cited 2019 Sep 11]. Available from: https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/SCD_factsheet_Sickle_Cell_Trait.pdf
70. Genetic and Rare Diseases Information Center. Sickle cell anemia [Internet]. National Center for Advancing Translational Sciences. 2017 [cited 2019 Sep 12]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/8614/sickle-cell-anemia>
71. Genetics and Healthy Childhood. Frequently Asked Questions [Internet]. Missouri Department of Health and Senior Services. 2019 [cited 2019 Oct 2]. p. 1. Available from: <https://health.mo.gov/living/families/genetics/sicklecell/faqs.php#4>
72. Al-Salem A. Genetics and Pathophysiology of Sickle Cell Anemia. In: *Medical and Surgical Complications of Sickle Cell Anemia*. 1^a. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2016. p. 19–40.
73. Centers for Disease Control and Prevention. Get screened for sickle cell trait [Internet].

2019 [cited 2019 Oct 2]. p. 1. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/Sickle-Cell-Infographic.pdf>

74. Colella MP, de Paula E V., Machado-Neto JA, Conran N, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF, et al. Elevated hypercoagulability markers in hemoglobin SC disease. *Haematologica*. 2015;100(4):466–71.
75. Drawz P, Ayyappan S, Nourai M, Saraf S, Gordeuk V, Hostetter T, et al. Kidney Disease among Patients with Sickle Cell Disease, Hemoglobin SS and SC. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):207–15.
76. Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Allergy, Immunol Pulmonol*. 2017;30(4):191–201.
77. Avelar CEP, Fernandino DC, Lima E JL, Melo IMV de, Andrade JD de L, Tolledo JMN, et al. Hemoglobinopatia SC : variante da doença falciforme em um relato de caso. Vol. 28. 2018. p. 224–7.
78. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. 2^a. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, editors. Cambridge University Press; 2009. 846 p.
79. Sheehan V. Treatment of Adult Patients With Hemoglobin SC Disease [Internet]. National Library of Medicine. 2019 [cited 2019 Sep 14]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02640573>
80. Benites BD, Bastos SO, Baldanzi G, dos Santos A de O, Ramos CD, Costa FF, et al. Sickle cell/ β -thalassemia: Comparison of S β 0 and S β + Brazilian patients followed at a single institution. *Hematology*. 2016;21(10):623–9.
81. Mukherjee MB, Nadkarni AH, Gorakshakar AC, Ghosh K, Mohanty D, Colah RB. Clinical, hematologic and molecular variability of sickle cell- β thalassemia in western India [Internet]. *Indian Journal of Human Genetics*. 2010 [cited 2019 Sep 14]. p. 12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3009427/#!po=62.5000>
82. Day ME, Rodeghier M, DeBaun MR. Children with HbS β 0 thalassemia have higher hemoglobin levels and lower incidence rate of acute chest syndrome compared to children with HbSS. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(11):1–5.
83. Williams TN, Weatherall DJ. World Distribution, Population Genetics, and Health Burden of the Hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:1–14.

84. Saraf SL, Molokie RE, Nourai M, Sable CA, Luchtman-Jones L, Ensing GJ, et al. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(1):4–12.
85. Provan D, Gibben J. *Molecular Hematology*. 3^a. John Wiley & Sons; 2010. 428 p.
86. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12^a. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 2606 p.
87. Genetic and Rare Diseases Information Center. Sickle beta thalassemia [Internet]. National Center for Advancing Translational Sciences. 2014 [cited 2019 Sep 18]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10333/sickle-beta-thalassemia>
88. Figueiredo MS. The compound state: Hb S/beta-thalassemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(3):150–2.
89. Kaur M, Bhatti AK, Sachdeva S, Bodal VK, Kaur G. Rare Case Report of Hemoglobin S β Thalassemia. Vol. 3, *Annals of International medical and Dental Research*. 2017. p. 41–3.
90. Neves F, Neto OAM, Polis LB, Bassi SC, Brunetta DM, Silva-Pinto AC, et al. Hematological differences between patients with different subtypes of sickle cell disease on hydroxyurea treatment. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(6):426–9.
91. Centers for Disease Control and Prevention. What You Should Know About Sickle Cell Disease and Pregnancy [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 10]. Available from: https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/scd-factsheet_scd--pregnancy.pdf
92. Makani J, Ofori-Acquah SF, Nnodu O, Wonkam A, Ohene-Frempong K. Sickle Cell Disease: New Opportunities and Challenges in Africa. *Sci World J.* 2013;2013:16.
93. Centers for Disease Control and Prevention. Get Screened to Know Your Sickle Cell Status [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 10]. Available from: https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/Factsheet_SickleCell_Status.pdf
94. Carlson LM, Vora NL. Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):245–56.
95. Hoppe CC. Prenatal and newborn screening for hemoglobinopathies. *Int J Lab Hematol.* 2013;35(3):297–305.