

CONHECENDO E TRATANDO AS HEMOGLOBINOPATIAS: ANEMIA FALCIFORME E BETA-TALASSEMIA

ALEXANDRE, Jessica Malu¹

jeh.malu@gmail.com

Faculdades Integradas Maria Imaculada - FIMI

MARINI, Danyelle Cristine²

farmacia@mariaimaculada.br

Faculdades Integradas Maria Imaculada – FIMI

RESUMO

As hemoglobinopatias são doenças hematológicas hereditárias, sendo as mais frequentes a anemia falciforme e as talassemias, que se apresentam como talassemia alfa ou beta. A anemia falciforme é caracterizada pela presença de uma hemoglobina anormal (Hemoglobina S) que produz deformações nas hemácias, falcização, e conseqüentemente graves problemas de saúde aos portadores. As talassemias ocorrem por alterações na produção das cadeias polipeptídicas da hemoglobina causando desequilíbrio no organismo de acordo com a cadeia afetada (alfa ou beta). A intensa miscigenação do país acabou tornando essas hemoglobinopatias muito frequentes, sendo o objetivo deste trabalho descrever as causas, sintomas e tratamento da Anemia Falciforme e Talassemia beta para facilitar o entendimento da doença e melhorar a qualidade de vida e morbimortalidade dos portadores. O trabalho é uma revisão bibliográfica de artigos, livros e dissertações sobre o tema proposto para que se possa facilitar o entendimento das doenças.

¹ Graduada em Farmácia pelas Faculdades Integradas Maria Imaculada em 2012.

² Doutoranda em Educação pela UNIMEP, Mestre em Biologia Celular e Molecular pela UNESP, Especialista em Docência Superior pela Gama Filho, Especialista em Cosmetologia e Dermatologia pela UNIMEP, Habilitada em Bioquímica pela UNIMEP e Graduada em Farmácia pela UNIMEP. Professora e Coordenadora do Curso de Farmácia das FIMI, e Coordenadora da Comissão de Educação do CRF-SP.

Palavras-Chave: Hemoglobinopatias. Anemia Falciforme. Talassemia Beta. Doenças hemolíticas hereditárias. Tratamento de hemoglobinopatias.

1 INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias são as doenças hematológicas hereditárias mais comuns e difundidas pelo mundo, compostas por um grupo de anemias hereditárias complexas, e as mais frequentes são: a anemia falciforme e as talassemias (WEATERALL, CLEGG, 2001).

A anemia falciforme é uma anemia hemolítica hereditária caracterizada pela presença da hemoglobina S (Hb S), que por sua vez é uma hemoglobina anormal gerada por uma mutação da cadeia beta da globina. A Hb S gera a polimerização da hemoglobina que faz que a hemácia adquira a forma de foice, essa alteração provoca dentre outros problemas a retirada precoce do eritrócito da corrente sanguínea (hemólise) e maior propensão a eventos trombóticos (GÓMEZ-CHIARI, PUIGBERT, ARAMBURU, 2003).

As talassemias constituem um grupo de anemias, também de ordem hereditária decorrente de mutações que afetam a síntese de hemoglobina. São caracterizadas por uma diminuição na síntese de uma das cadeias de hemoglobina (α ou β), classificando-as como alfa talassemia ou beta talassemia, podendo aparecer também em formas mistas (CARVALHO, 2003; LISOT, SILLA, 2004).

As hemoglobinopatias são doenças comuns na população, principalmente pela alta miscigenação dos brasileiros. Torna-se então necessário conhecer melhor as patologias descritas, para que se tenha um tratamento adequado, redução dos prejuízos em relação à saúde do portador, e também a prevenção dessas doenças por meio do aconselhamento genético dos pais portadores silenciosos, podendo diminuir assim casos de morbidade e consequente mortalidade.

O objetivo deste trabalho é descrever as causas, sintomas e tratamento da Anemia Falciforme e Talassemia beta para facilitar o entendimento da doença e melhorar a qualidade de vida e morbimortalidade dos portadores.

2 METODOLOGIA

A metodologia utilizada no trabalho foi uma revisão bibliográfica

com as palavras-chave: hemoglobinopatias, anemia falciforme, talassemia beta, tratamento para talassemia beta, tratamento para anemia falciforme, hemoglobina S. Os artigos presentes nos trabalhos encontram-se disponíveis nas bases de dados Scielo e Pubmed. Foram selecionados artigos originais que tratavam do tema em questão e também citações de outros autores, quando não era possível obter o artigo original e tais informações fossem de grande importância para o desenvolvimento do tema. O período de publicação selecionado foi de 1984 a 2012. Foram analisados artigos, livros e dissertações.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Aspectos gerais sobre hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias ou distúrbios hereditário da hemoglobina humana são caracterizadas por doenças geneticamente determinadas que apresentam significativo grau de morbidade no mundo (THOMPSON, MCINNES, WILLARD, 1993).

As hemoglobinas são frações proteicas e como todas as proteínas são constituídas por unidades menores (aminoácidos) que se associam em cadeias polipeptídicas (globinas) (NAOUM, 1984).

As hemoglobinas consideradas normais nos seres humanos são: hemoglobina A (HbA), hemoglobina A₂ (HbA₂) e Hemoglobina Fetal (HbF). Elas estão presentes em concentrações definidas no sangue humano sendo a HbA mais predominante (96,5 a 98%), em segundo lugar a HbA₂ (2,5 a 3,5%) e a Hb Fetal em menor quantidade (0 a 1%). O Brasil é um país caracterizado por muitas misturas raciais, o processo de colonização tornou-se responsável por grande influência na dispersão dos genes anormais, principalmente talassemias e falcemias. Desta forma as hemoglobinopatias estão muito relacionadas às etnias que compõe a população (NAOUM, 1984).

As hemoglobinas variantes e mais frequentes no país são a hemoglobina S (Hb S) e C (Hb C), ambas de origem africana. Já as talassemias são mais frequentes em locais em que se teve a colonização italiana. São variantes mais raras as hemoglobinas D, J, I, N, G encontradas em diferentes regiões (NAOUM, 1984).

As hemoglobinas apresentam dois pares distintos de globinas totalizando 574 aminoácidos. A diferença estrutural entre as três globinas é por conta das combinações entre as globinas. A Hb A é composta por um par de cadeias alfa e outro beta ($\alpha_2\beta_2$), a HbA₂ é formada por globinas $\alpha_2\delta_2$ e a Hb F

por globinas $\alpha_2\gamma_2$. Um indivíduo com hemoglobinas normais é classificado como portador da hemoglobina AA (Hb AA) (NAOUM, 1984).

As variantes das hemoglobinas são caracterizadas bioquimicamente diferentes das hemoglobinas normais e envolvem alterações nos genes estruturais. Podem ser originadas por substituição nos aminoácidos resultantes de mudanças nas sequências de nucleotídeos como, por exemplo, na Hb S (o ácido glutâmico da posição seis da cadeia beta é substituído pelo aminoácido valina) ou por mutações que afetam os genes reguladores causando desequilíbrio do conteúdo quantitativo das cadeias e em consequência disso os tipos normais de hemoglobinas são afetados como, por exemplo, a síntese das cadeias de globinas alfa e beta, causando as talassemias (NAOUM, 1984).

Os indivíduos que possuem alterações genéticas e consequentemente aparecimento de hemoglobinas anormais podem ser heterozigotos ou homozigotos. No caso de heterozigotos possuem apenas um gene defeituoso; e, homozigotos se possuem um par de genes mutantes. Na maioria dos casos o portador heterozigoto de hemoglobinas anormais e de talassemias é assintomático, já o portador homozigoto, principalmente os falcemicos, ou beta-talassemicos maior, apresentam grave anemia e crises constantes de hemólise (grande e precoce destruição de eritrócitos) (NAOUM, 1984).

3.2 Hemoglobina S e anemia falciforme

Na anemia falciforme é predominante a presença da Hb S que na ausência do oxigênio produz deformações nos eritrócitos que assumem formas parecidas com uma foice (**Figura 1**), originando assim o nome da doença (NAOUM, 1984).

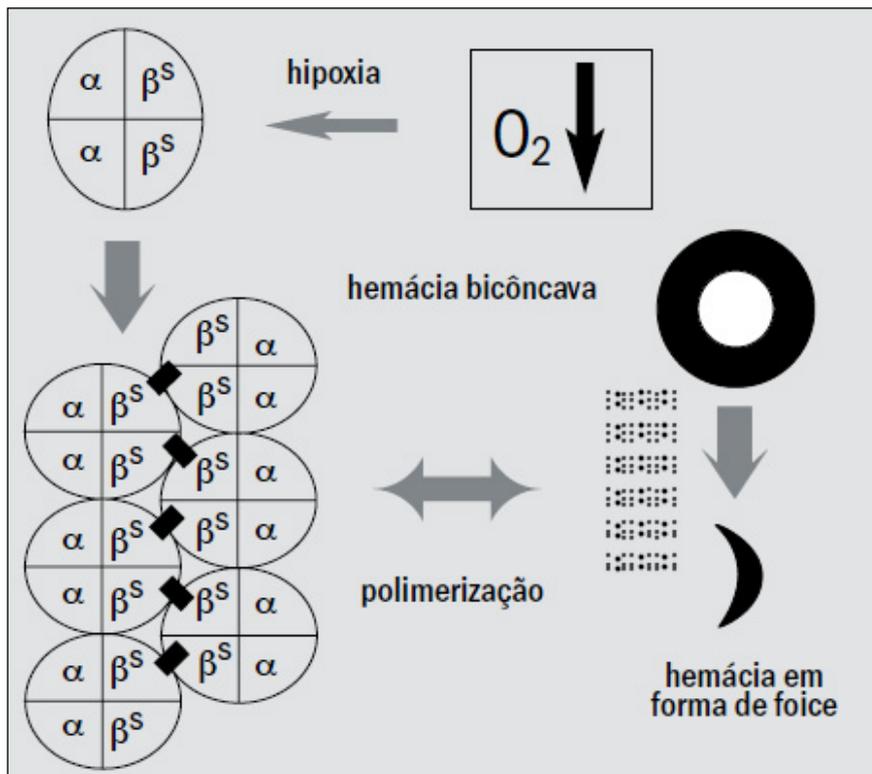
É uma doença de caráter genético, descrita pela primeira vez por Herrick em 1910. É mais frequente em indivíduos de origem africana, mas não é uma exclusividade (GÓMEZ-CHIARI, PUIGBERT, ARAMBURU, 2003; INIGUEZ et al, 2003).

Os eritrócitos em forma de foice não circulam adequadamente na microcirculação, resultando assim na obstrução do fluxo sanguíneo e na sua destruição precoce. Nos primeiros meses de vida, devido à alta concentração de Hb F os indivíduos são geralmente assintomáticos (GÓMEZ-CHIARI, PUIGBERT, ARAMBURU, 2003).

O gene da Hb S é muito frequente em toda América, sendo no Brasil mais frequente nas regiões sudeste e nordeste. Dentre as hemoglobinopatias, em 1999 a anemia falciforme era uma das doenças hereditárias mais prevalentes no Brasil chegando a acometer 0,1 a 0,3% da população negra, porém devido à alta miscigenação

a população caucasiana está sendo cada vez mais acometida (BANDEIRA, et al, 1999).

Figura 1: Representação esquemática do processo de indução a falcização das hemácias pela polimerização das cadeias na ausência do oxigênio.



Fonte: GALIZA-NETO, PITOMBEIRA, 2002. p. 54.

A causa da doença é a mutação do ponto (GAG->GTG) no gene da globina beta da hemoglobina esta mutação leva a substituição do ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia beta, originando a Hb S ao invés da Hb A. Em determinadas situações ocorre a polimerização da molécula de hemoglobina e falcização das hemácias, encurtando a vida média dos glóbulos vermelhos, ocorrendo fenômenos de vaso-occlusão e episódios de dor e lesão dos órgãos (ANVISA, 2002).

A doença se manifesta em portadores heterozigotos da doença (SS), quando os pais heterozigotos ou traço falcêmicos (AS) doaram cada um deles um gene (S) alterado para a criança. A doença também pode ocorrer em formas mistas (em combinação com outras anormalidades) como a HbC (hemoglobinopatia SC), HbD (hemoglobinopatia SD), e beta-talassemia (S/beta talassemia) (ANVISA, 2002). Todas as formas são sintomáticas com grau variável de gravidade das manifestações.

3.2.1 Principais complicações

Os polímeros de Hb S causam danos às estruturas da membrana das hemácias que se rompem liberando seu conteúdo para o meio extracelular, encurtando a vida média das hemácias na circulação. As hemácias falcizadas se acumulam nos vasos de pequeno calibre ficando aderidas ao endotélio causando a vaso-oclusão; diversos mecanismos fazem diminuir o óxido nítrico em pacientes falcêmicos, o que também contribui para o processo de vaso-oclusão. Quando a vaso-oclusão ocorre em órgãos específicos pode haver sequelas e até perda de função, sendo o baço o principal alvo de infartos, gerando fibrose e calcificação do órgão. Neste caso, ocorre imunossupressão já que o baço é o principal produtor de células de defesa (SANTOS, 2009).

A imunossupressão causada nos pacientes falcêmicos leva a quadros recorrentes de infecções, principalmente por pneumococos e *Haemophilus influenzae tipo B*, sendo os pneumococos os principais causadores de óbito por infecções nesses pacientes (LOGGETTO, et al., 1999).

A segunda maior causa de mortalidade em indivíduos portadores da anemia são as Crises de Sequestro Esplênico Agudo (CSEA). Esta crise é caracterizada pelo acentuado aumento do baço em decorrência do acúmulo de hemácias dentro do órgão, gerando a queda dos níveis circulantes das vermelhas, com este quadro o paciente corre o risco de apresentar choque hipovolêmico que evolui para óbito em poucas horas. Se o diagnóstico for precoce é necessária a realização de transfusão de hemácias (ANVISA, 2002).

Nos adultos a principal causa de morte é a Síndrome Torácica Aguda (STA), que se define como a ocorrência de vaso-oclusão nos pulmões dos pacientes falcêmicos (GUALANDRO, FONSECA, GUALANDRO, 2007).

Outro sintoma característico é a dor intensa ocasionada pela vaso-oclusão e a dificuldade de circulação do sangue, que se apresenta mais viscoso por causa das hemácias falcizadas, causando obstrução de pequenos vasos (FIGUEIREDO, 2007).

Dor localizada nas mãos e pés é frequente nas crianças até 5 anos de idade e muitas vezes a primeira manifestação da doença juntamente com os sinais infamatórios nas mesmas regiões corporais (ANVISA, 2002)

Os pacientes também podem apresentar icterícia, devido à destruição acelerada das hemácias que gera um excesso dos precursores para a formação da bilirrubina. É uma manifestação muito frequente que pode levar a coleditíase, com cálculos múltiplos e pigmentados, sendo necessária a intervenção cirúrgica (GUMIERO, et al., 2007).

A predisposição para desenvolver o Acidente Vascular Encefálico também é relacionada com a doença, priapismo (descrito como episódios de ereção dolorosa do pênis com duração maior que quatro horas) e úlceras de perna são algumas outras complicações da doença (ANVISA, 2002).

3.2.2 Tratamento

O tratamento pode ser farmacológico e não farmacológico. Dentre as medidas simples para a melhora no quadro de um paciente falcêmico estão: hidratação 2,0 a 3,0L de água por dia, pois quando desidratado o paciente tem maior propensão a sofrer crises de afoiçamento; a temperatura corporal também deve ser mantida usando vestimentas adequadas, visto que no inverno ocorre a vasoconstrição periférica diminuindo o calibre dos vasos, contribuindo para a adesão das hemácias ao endotélio aumento o risco de vaso oclusão (ANVISA, 2002).

Devem se evitados locais com baixa tensão de oxigênio, porque a baixa oxigenação gera maior propensão à polimerização da hemoglobina e consequente afoiçamento da hemácia; uma alimentação rica em ácido fólico e a sua suplementação são muito importantes, já que o componente ajuda na eritropoiese que geralmente está deficiente nesses pacientes (ANVISA, 2002).

Alimentos com alto teor de ferro devem ser evitados, já que este metal encontra-se aumentado nesses indivíduos devido à intensa hemólise das células vermelhas e a transfusões sanguíneas serem frequentes, o ferro em altas concentrações no organismo pode levar a danos celulares (SANTOS, 2009).

As atividades físicas podem ser realizadas, porém com cautela, uma vez que dependendo da debilidade do organismo exercícios mesmo sendo leves podem levar à hipóxia e precitar a crise algica (ANVISA, 2002).

Embora os cuidados básicos apresentados acima melhorarem significativamente a qualidade de vida dos portadores de Anemia Falciforme, o uso de medicamentos também é indispensável.

A hidroxiuréia é um indutor de HB F, que quando elevada colabora para a melhora no quadro de complicações dos pacientes falcêmicos; ela também aumenta o volume corpuscular médio (VCM), aumenta a hidratação das hemácias e diminui as moléculas de adesão, melhora a hemoglobina e a produção de óxido nítrico. É a terapia de maior sucesso para a anemia falciforme (FIGUEIREDO, 2007), porém para seu uso os médicos devem considerar os critérios descritos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença falciforme, Portaria SAS/MS nº 872, de 06 de novembro de 2002.

É evidenciado em estudo a redução na morbimortalidade de pacientes falcêmicos pelo uso de hidroxiuréia, porém 25% dos pacientes são refratários ao tratamento e não apresentam elevação dos níveis de Hb F (FIGUEIREDO, 2007). Esses pacientes não apresentam melhoras e conseqüentemente aumentam a dose e os efeitos colaterais, sendo o mais frequente e grave a mielossupressão, que é facilmente reversível com a suspensão do uso do medicamento (SILVA, SHIMAUTI, 2006).

O uso de hidroxiuréia também diminui a necessidade de transfusões sanguíneas, conforme Bandeira, et al (2004) relataram em seu estudo a necessidade de 0,3 transfusões/crianças após o uso do medicamento, contra 2,3 transfusões/criança que não utilizavam o medicamento, a vantagem da diminuição das transfusões é evitar a sobrecarga de ferro.

Para controlar a dor são utilizados analgésicos que são escolhidos conforme o grau de dor relatado. Existem instrumentos para a avaliação da dor, assim os pacientes classificam a dor que sente por meio de números, cores, expressões faciais, questionários ou uma combinação desses elementos. A partir do nível de dor expresso, são administrados aos pacientes analgésicos fracos (paracetamol ou dipirona), analgésicos moderadamente fortes (codeína ou tramadol), ou analgésicos fortes (morfina, metadona ou fentanil) (PIMENTA, TEIXEIRA, 1996).

Para a prevenção de infecções por pneumococos é recomendada a profilaxia com penicilina, sendo recomendado o uso até os cinco anos de idade, porém nem sempre é uma terapia funcional devido à resistência bacteriana e a baixa adesão dos pacientes, já que não apresentam sintomatologia e o tratamento é doloroso (no caso da penicilina benzatina por via intramuscular). A imunização dos pacientes com a administração de vacinas também é um processo muito importante (DI NUZZO, FONSECA, 2004).

Quelantes de ferro são administrados também para que não ocorra o acúmulo do metal no organismo (devido à destruição das hemácias e as transfusões sanguíneas). Pode ser administrado via oral o deferasirox que

apresenta efeito quelante de 24 horas, sendo mais eficiente que a outra opção a desferroxamina de aplicação subcutânea (devido à adesão do paciente ao tratamento) (CANÇADO, 2007).

3.2.3 Diagnóstico

O diagnóstico das hemoglobinopatias é complexo envolvendo análises que devem considerar além dos dados clínicos e a herança genética, outros fatores que influenciam como: idade da criança por ocasião da coleta, tempo de estocagem e condições de armazenamento da amostra (FERRAZ, MURÃO, 2007).

Sendo a doença falciforme muito prevalente no Brasil, verificou-se a necessidade de identificar e tratar precocemente a doença passando a ser obrigatório o diagnóstico por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), que identifica também outras doenças nos recém-nascidos. Porém vale ressaltar que o efeito protetor da Hb F até os seis meses de vida pode influenciar nos resultados, encontrando na triagem neonatal apenas traços de hemoglobinas variantes, sendo necessária a repetição dos exames até o final do primeiro ano de vida (FERRAZ, MURÃO, 2007).

O diagnóstico da doença falciforme é basicamente pela detecção da hemoglobina S e devem-se seguir as normas estabelecidas no PNTN, descritas na Portaria do Ministério da Saúde nº 822/02. Os métodos identificam, além da doença falciforme, outras hemoglobinopatias e também os portadores silenciosos (traço para hemoglobinopatias) (FERRAZ, MURÃO, 2007).

No início os programas de triagem utilizavam dois procedimentos eletroforéticos associados, a eletroforese em acetato de celulose e pH alcalino, que diferencia as Hb A da Hb F e das variantes mais frequentes Hb S e Hb C, e a eletroforese em ágar citrato em pH ácido, que distingue as Hb A₂ da C, O e E, bem como as hemoglobinas S da D ou da G (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Atualmente os programas de triagem neonatal utilizam os métodos de eletroforese por focalização isoelétrica (IEF) ou a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). As técnicas podem ser utilizadas de forma isolada, pois são de alta precisão e todo resultado positivo é repetido em mesma amostra para a confirmação (FERRAZ, MURÃO, 2007).

Para realização desses testes utilizam-se amostras coletadas de sangue fresco de cordão umbilical ou amostras de sangue seco coletadas em papel filtro do calcanhar dos recém-nascidos, seguindo os critérios estabelecidos no PNTN. Existem interferentes como prematuridade extrema, transfusões sanguíneas realizadas anteriormente à coleta de sangue, troca de amostra, entre outros (FERRAZ, MURÃO, 2007).

No caso de resultados positivos para a doença falciforme deve-se reencaminhar para o médico, devendo ser encaminhada ao laboratório após os seis meses de vida uma nova amostra para a confirmação da anemia. São então realizados: a pesquisa de drepanócitos (teste de falcização) que confirma a presença da Hb S, a repetição da eletroforese, a quantificação das hemoglobinas A₂ e F, o estudo familiar e considera-se também a característica clínica dos pacientes (FERRAZ, MURÃO, 2007).

Além de se realizar a detecção, deve-se realizar também o aconselhamento genético e educacional dos pais portadores heterozigotos, e também acompanhar os casos diagnosticados, auxiliando na diminuição da morbidade e mortalidade da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

3.3 Talassemias

Como já citado anteriormente as talassemias são caracterizadas por alterações na produção das cadeias polipeptídicas da hemoglobina causando um desequilíbrio que é classificado de acordo com a cadeia afetada: se a produção de cadeias α estiver diminuída tem-se a Talassemia Alfa e o aumento de cadeias β , se produção de cadeias β estiver diminuída tem-se Talassemia Beta, com aumento das cadeias α (LISOT, SILLA, 2004). Outras talassemias mais raras podem ser: delta, delta-beta, e gama-delta-beta, (CLARKE, HIGGINS, 2000), porém as mais importantes para a saúde pública e as mais frequentes em todo mundo são as talassemias alfa e beta (WAGNER, 2005).

Os tipos mais frequentes de talassemias no Brasil são as talassemias alfa e beta que se manifestam em heterozigose, homozigose e na forma mista (CARVALHO, 2003). A talassemia beta é a descrita no presente trabalho.

3.3.1 Talassemia beta

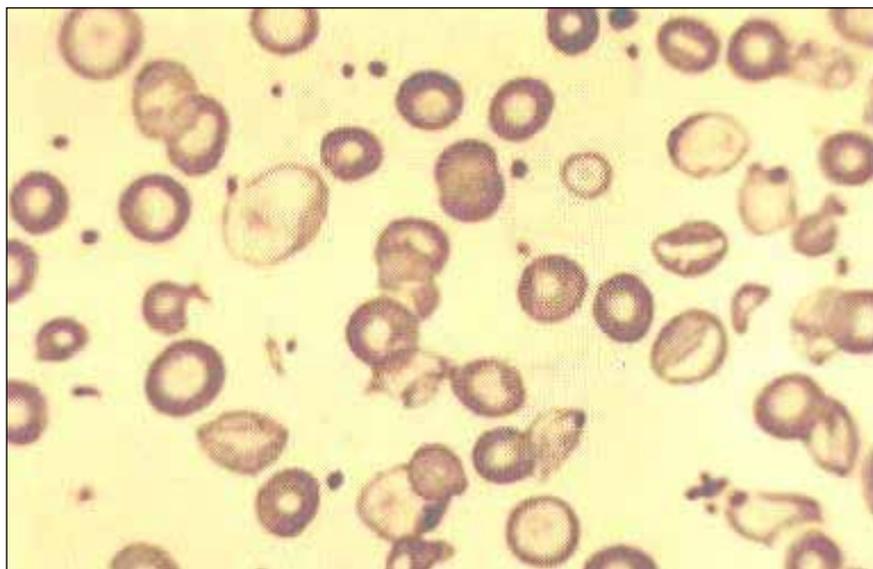
A talassemia beta é parte de um grupo de alterações genéticas da síntese de hemoglobina extremamente diverso e com variáveis e diferentes sintomas e manifestações clínicas, podem ser resultante de fatores genéticos ou adquiridos (BONINI-DOMINGOS, 1993 apud LERMEN, 2007). Com a biologia molecular foi possível identificar mais de 200 tipos diferentes de mutações no gene da beta globina que pode originar hemoglobina beta com ausência (β^0 talassemia) ou redução (β^+ talassemia) das cadeias de beta globina (WEATHERALL, CLEGG, 2001).

A talassemia beta é herança autossômica recessiva e pode ser causada por deleção, mutação em ponto ou inserção de poucos nucleotídeos resultando num decréscimo da transcrição, incapacidade de iniciação da tradução, processamento anormal de RNA, matriz de leitura, terminação

prematura e produção de hemoglobinas instáveis (HATTORI, 1999).

Em portadores heterozigotos da talassemia beta (ou talassemia menor) os eritrócitos apresentam-se microcíticos e é comum que a concentração de hemoglobina A_2 esteja aumentada. Na beta talassemia homozigota (ou maior) os eritrócitos apresentam-se bastante deformados (Figura 2) e a Hb F apresenta-se em quantidades elevadas (NAOUM, 1984).

Figura 2: esfregaço sanguíneo de paciente com talassemia apresentando alterações dos eritrócitos



Fonte: Carvalho, 2003. p. 52

A talassemia beta maior é resultante do estado homozigoto, tanto do tipo β^+ quanto do tipo β^0 . Dentre os sintomas o portador apresenta grave anemia hemolítica devido a ausência ou baixa produção das cadeias beta e depende de transfusões sanguíneas para sua sobrevivência. Com o excesso de cadeias alfa globina, elas se precipitam nas células precursoras das hemácias levando a uma destruição precoce das mesmas, ocasionando uma anemia severa e gerando um aumento na produção de eritropoetina e expansão da medula óssea, outros sintomas clínicos são: esplenomegalia, deformidades ósseas e retardo no crescimento (Vullo *et al.*, 1995 apud CARVALHO, 2003).

Os portadores de talassemia beta maior podem ser identificados

por volta do sexto mês após o nascimento (período em que a produção de cadeias beta se estabiliza). A partir daí já é possível identificar anemia severa, pigmentação marrom da pele, distúrbios cardíacos e endócrinos, atraso na maturação sexual, infecções recorrentes e deficiência de ácido fólico. Muitos deles morrem na infância ou na adolescência, porém podem chegar à vida adulta com tratamento médico e terapia adequada. A principal causa de óbito é devido a infecções e deposição de ferro no miocárdio (decorrente da intensa e prematura destruição dos eritrócitos, tanto dos produzidos, quanto dos recebidos nas transfusões sanguíneas frequentes e também por um aumento na absorção de ferro recebido pela alimentação) (RAPAPORT, 1987; NAOUM, 1997 apud CARVALHO, 2003).

As concentrações de hemoglobina nos pacientes beta talassêmicos homozigotos é variável, geralmente com aumento de Hb F (podendo variar de 20 a 90%), Hb A₂ pode estar normal ou elevada e a Hb A aparece somente nos casos de deficiência parcial da síntese de cadeias beta (CARVALHO, 2003).

A talassemia beta heterozigota é caracterizada pela herança de um único gene afetado, a redução das cadeias de beta globina é pequena, mas os portadores ainda apresentam anemia discreta (microcítica e hipocrômica), com consequente diminuição dos valores de Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) e Volume Corpuscular Médio (VCM), e aumento na Hb A₂ (4 – 7%), geralmente não é necessário tratamento, porém em muitos casos é diagnosticada e tratada erroneamente como sendo anemia ferropriva (CARVALHO, 2003).

Existe também a talassemia intermédica, termo aplicado a pacientes com quadro clínico mais ameno do que os portadores de talassemia beta maior. Ela pode ocorrer por herança de diferentes genes mutantes de beta talassemia ou da interação das talassemias alfa e beta (quando há diminuição de ambas as globinas), pode ocorrer também por interações da beta talassemia com outros tipos de hemoglobinas variantes. Os pacientes nesse caso apresentam reticulocitose e em alguns casos dependem de transfusão sanguínea (ADAMS, COLEMAN, 1990; TIF, 2000).

3.3.2 Tratamento

O tratamento dos portadores de talassemia beta é por meio de esquemas de transfusões sanguíneas e terapia com quelante infusional a desferroxamina (quelante do ferro). Os avanços na medicina mostram ainda a possibilidade de cura por meio de transplante de células tronco (CARVALHO, 2003).

Segundo Paula, Saad e Costa (2003) a quelação com deferoxamina

melhora muito o prognóstico de pacientes com beta talassemia. A desferroxamina reduz os estoques de ferro e conseqüentemente a morbimortalidade dos pacientes beta talassêmicos, porém a necessidade de infusões parenterais prolongadas estimulou a busca por novos quelantes.

O deferiprone é um quelante de administração oral utilizado na beta talassemia. Pode-se utilizar também uma terapia combinada de deferiprone e desferroxamina, pois a combinação pode minimizar os efeitos adversos, aumentar a adesão e a eficácia e talvez, atingir compartimentos distintos de ferro no organismo (PAULA, SAAD, COSTA, 2003).

Outro quelante indicado é o deferasirox também administrado via oral, e com indicações para tratamento da sobrecarga crônica de ferro, devido a transfusões de sangue em pacientes adultos e pediátricos (BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, 2009).

3.3.3 Diagnóstico

Existem diversas metodologias laboratoriais para o diagnóstico da diferentes formas de talassemias, sendo as técnicas mais utilizadas: eritrograma com índices hematimétricos, resistência globular osmótica em NaCl a 0,36%, eletroforese em pH alcalino e ácido, quantificação de Hb A₂ e Hb F e pesquisa citológica de corpos de precipitação. A avaliação de ferro sérico também pode auxiliar na caracterização de processos talassêmicos (LEONELI, et al. 2000).

A análise a fresco da morfologia eritrocitária também é uma forma de confirmação da doença, quando o indivíduo já apresenta alterações nas análises descritas anteriormente ao analisar o esfregaço sanguíneo pode se ter informações sobre o tamanho, a forma e a coloração dos eritrócitos. No esfregaço sanguíneo do indivíduo beta talassêmico maior encontram-se células microcíticas e hipocrômicas, poiquilocitose, pontilhado basófilo, hemácias em alvo e eritroblastos circulantes (Vullo *et al.*, 1995 apud CARVALHO, 2003).

3.3.4 Dados epidemiológicos

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2011) a cada ano nascem em todo mundo mais de 300000 crianças com formas graves de hemoglobinopatias, sendo a maioria delas em países de baixa e média renda. Aproximadamente 5% da população mundial é portadora de um gene para anemia falciforme ou talassemia, sendo que em algumas regiões essa taxa pode chegar a 25%. As talassemias são mais comuns na Ásia, regiões do mediterrâneo e Oriente Médio e a doença falciforme é predominante em toda África.

Martins, Souza e Silveira (2010) estudaram a morbimortalidade em doença falciforme. Foram estudados 151 pacientes, destes a média de idade era 17,7 anos e 52,4% eram do sexo feminino ; e, durante o estudo, tiveram-se 11 óbitos com idade média de 33,5 anos, sendo apenas um menor de 10 anos e a causa mais frequente foi falência de múltiplos órgãos. Este estudo afirma que a expectativa de vida para a doença falciforme é menor que 45 anos.

Felix, Souza e Ribeiro (2010) estudaram os aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme, foram estudados 47 pacientes falcêmicos, com idade igual ou superior a 18 anos, sendo 78,7% negros, 17% pardos, e 4,3% brancos, sendo a doença mais frequente no gênero feminino (59,6%).

Dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal revelam que, no Brasil, nascem cerca de 3500 crianças por ano portadoras da doença (1/1000 nascidos vivos) e 200000 (1/35 nascidos vivos) com traço falciforme. A distribuição da doença está nos estados com maior concentração de afro descendentes, é concentrada entre os mais pobres e 25% dos que não recebem tratamento adequado não chegam aos 5 anos de vida, há ainda relatos que 20 a 50% dos portadores morrem no período perinatal (28 semanas de gestação até menos que 7 dias após o nascimento) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Di Nuzzo e Fonseca (2004) relataram em seu estudo que a mortalidade entre crianças menores de 5 anos com anemia falciforme atinge 25% a 30%, tais dados refletem a importância da realização do diagnóstico precoce e a instituição de uma terapia adequada para promover a redução nesse índice de morbimortalidade.

Em 1994, um estudo norte-americano multicêntrico denominado de Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD) constatou que em média portadores de anemia falciforme do gênero masculino tinha sobrevivido de 42 anos e mulheres de 48 anos (CHARACHE et al., 1995).

Segundo a Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA, 2012b), a talassemia beta é a mais comum no Brasil, milhões de pessoas têm o gene da doença sendo 90% na forma menor, assintomática e sem necessidade de tratamento. São no total 202 portadores da talassemia intermédia sendo a maioria concentrada na região sudeste (50%), seguida da região nordeste (34,16%). Para talassemia maior são 302 portadores, sendo a maioria concentrada na região sudeste (66,56%), seguido também do nordeste (11,59%).

Até a década de 60, pacientes com talassemia não chegavam à idade adulta, com a implantação da terapia transfusional a expectativa de vida aumentou chegando a aproximadamente 20 anos, a partir da década de

70 com o surgimento da terapia quelante a expectativa de vida aumentou, para aqueles que fazem o tratamento adequadamente (ABRASTA, 2012). Segundo Cançado (2007), pacientes com talassemia maior morrem antes dos 30 anos de idade, sendo a causa mais comum à insuficiência cardíaca induzida pelo ferro.

Segundo a Secretaria de Assuntos Estratégicos (SAE, 2012) no Brasil, 51% da população são formados por negros, explicando talvez porque a anemia falciforme seja mais frequente do que a talassemia no país.

Não existem dados brasileiros sobre a incidência e prevalência da sobrecarga de ferro e, conseqüentemente, da dispensação de quelantes de ferro. As estimativas são feitas indiretamente, por meio de cálculo da população que necessita de transfusão recorrente e posteriormente daqueles pacientes que poderão desenvolver sobrecarga de ferro (BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As hemoglobinopatias são doenças hereditárias muito frequentes no mundo, algumas como a Anemia Falciforme são mais predominantes em africanos, já as talassemias são mais comuns nas regiões do mediterrâneo, porém com a alta miscigenação do Brasil, devido à imigração e mais historicamente o tráfico de escravos, essas anemias tornaram-se frequentes nas diversas populações do país e conseqüentemente tornando-se um problema de saúde pública.

O trabalho descreve as doenças anemia falciforme e talassemia beta, tornando possível conhecer as causas, sintomas e tratamento adequado, assim como medidas que melhorem a qualidade de vida desses pacientes. Conhecendo tais procedimentos é possível ajudar os pacientes portadores e contribuir de forma a reduzir a morbimortalidade dos mesmos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRASTA. **Número da Talassemias no Brasil**, 2012b. Disponível em: <<http://www.abrasta.org.br/estatisticas-talassemia>>. Acesso em: 12 out. 2012. ADAMS, J. G.; COLEMAN, M. B. Structural hemoglobin variants that produce the phenotype of thalassemia. **Seminary of Hematology**, [S.l.], v. 27, p. 229, 1990.

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

BANDEIRA, F. M. G. C. et al. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 75, nº 3, p.167-171, 1999.

BANDEIRA, F. N. G. C. Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife-PE. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 26, nº 3, p. 1989-194, 2004.

BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. **Deferasirox para o tratamento da sobrecarga de ferro**. n. 7, mar. 2009. Disponível em: <<http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Brats07.pdf>>. Acesso em: 12 de agosto de 2012.

CANÇADO, R.D. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v.29, nº 3, p. 316-326, 2007.

CARVALHO, L.B. **Avaliação da expressão da talassemia do tipo beta no Brasil pela co-herançacom defeitos de hemocromatose**. 2003. 150 f. Dissertação. Programa de Pós Graduação em Genética do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, 2003. Disponível em: <http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/brp/33004153023P5/2003/carvalho_lb_me_sjrp.pdf>. Acesso em: 29 de jul de 2012.

CHARACHE, S. et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 332, nº 20, p. 1317-1322, 1995.

CLARKE, G.M. HIGGINS TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias. **Clinical Chemists**, [S.l.], v. 8, nº 46, p.1284-1290, 2000.

DI NUZZO, D.V.P., FONSECA, S.F., Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, [S.l.], v.80, nº5, p. 347-354, 2004.

FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 32, nº 3, p. 203-208, 2010.

FERRAZ, M. H. C.; MURÃO, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, nº 3, p. 218-222, 2007.

FIGUEIREDO, M.S. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v.29, nº 3, p.313-315, 2007.

FIGUEIREDO, M.S. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 29, nº 3, p. 215-217, 2007.

GALIZA-NETO, G. C. PITOMBEIRA, M. S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 39, nº 1. p. 51-56, 2003.

GÓMEZ-CHIARI, M.; PUIGBERT, J. T.; ARAMBURU, J. O. Drepanocitosis: experiência de un centro. **Annales de Pediatria**, [S.l.], v. 58, nº 2, p. 95-99, 2003.

GUALANDRO, S.F.M.; FONSECA, G.H.H.; GUALANDRO, D.M. Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 29, nº 3, p. 291-298, 2007.

GUMIERO, A.P.S. et al. Colelitíase no paciente pediátrico portador de doença falciforme. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.l.], v. 25, nº 4, p. 377-381, 2007.

HATTORI, Y. Globin gene mutation is a model of genetic abnormalities. **Rinsho Byori**, [S.l.], v. 47, nº 3, p. 244-251, 1999.

INÍGUEZ, E. D. et al. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en La comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. **Annales de Pediatria**, [S.l.], v. 58, nº 2, p. 146-155, 2003.

LEONELI, G. G. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 22, nº 3, p. 396-403, 2000.

LERMEN, I. et al. TALASSEMIA BETA MINOR: estudo de caso e revisão da literatura. **Estudos de Biologia**, [S.l.], v. 68/69, nº 29, p. 329-334, jul-dez 2007.

LISOT, C. L. A; SILLA, L. M. R. Triagem de hemoglobinopatias em doadores de sangue de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil: prevalência em área de colonização italiana. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.l.], v. 20, nº 6, Rio de Janeiro, 2004.

LOGGETTO, S.R. et al. Alterações imunológicas em pacientes com Anemia Falciforme. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologias**, [S.l.], v. 22, nº 3, p. 77-82, 1999.

LORENZI, T.F. **Manual de hematologia propedêutica e clínica**. São Paulo: Medsi; 1999.

MARTINS, P. R. J.; SOUZA, H. M.; SILVEIRA, T. B. Morbidade em doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 378-383, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Anemia Falciforme**. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=27777>. Acesso em: 12 out. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes**. Brasília: Anvisa, 2002.

NAOUM, P. C. **Hemoglobinopatias e Talassemias**. São Paulo: Sarvier, 1997.

NAOUM, P.C. Anemias imigrantes: a origem das anemias hereditárias no Brasil. **Ciência Hoje**, [S.l.], v. 3, n° 14, p. 59-64, 1984.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Drepanocitosis y outras hemoglobinopatias**. 2011. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs308/es/>>. Acesso em: 04 nov. 2012.

PAULA, E.V.; SAAD, S.T.O.; COSTA, F.F. Quelação oral de ferro na beta-talassemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 25 n° 1 São José do Rio Preto, SP. 2003.

PIMENTA, C.A.M.; TEIXEIRA, M.J. Questionário de dor McGill: propsta de adaptação para a língua portuguesa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, [S.l.], v. 30., n° 3, p. 473-483, 1996.

RAPAPORT, S. **Introdução à Hematologia**. São Paulo: Roca, 1987, p. 346.

SAE. **Banco de dados mostra situação da população negra do Brasil**. Brasília, 2012. Disponível em: <<http://www.sae.gov.br/site/?p=11130>>. Acesso em: 17 nov. 2012.

SANTOS, J.L. **Síntese e avaliação farmacológica de protótipos candidatos à fármacos para o tratamento dos sintomas da anemia falciforme**. 2009. 226 f. Tese do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2009. Disponível em: < <http://www.fcfa.unesp.br/posgraduacao/cienciasfarmaceuticas/Disertacoes/2009/JeanSantosDO.pdf>>. Acesso em: 29 de jul de 2012.

SILVA, M.C.; SHIMAUTI, E.L.T. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 28, n° 2, p.144-148, 2006.

THEIN, S. L. et al. Molecular basis for dominantly inherited inclusion body b-thalassemia. **Proceedings of National Academy of Sciences, USA**, v. 87, p. 3924-3928, 1990.

THOMPSON, M.W.; MCINNES, R.R.; WILLARD, H.F. **Genética Médica** 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.

WAGNER, S. C. et al. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 27, n^o 1, p. 7-42, 2005.

WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. **Bulletin of the World Health Organization** [S.l.], v. 79, n^o 8, p. 704-712, 2001.

