



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS

Jéssica Lourenci de Jesus

**Perfil hematológico e clínico dos portadores de interações das síndromes falcêmicas com talassemia e hemoglobinopatia C: uma revisão da literatura.**

FLORIANÓPOLIS

2021

Jéssica Lourenci de Jesus

**Perfil hematológico e clínico dos portadores de interações das síndromes falcêmicas com talassemia e hemoglobinopatia C: uma revisão da literatura.**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências em Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de bacharel Farmácia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Solange Lúcia Blatt, Dra.

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Jesus, Jéssica Lourenci de  
Perfil hematológico e clínico dos portadores de interações  
das síndromes falcêmicas com talassemia e hemoglobinopatia  
C: uma revisão da literatura. / Jéssica Lourenci de Jesus  
; orientadora, Solange Lúcia Blatt, 2021.  
76 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Hemoglobina S. 3. Hemoglobinopatias .  
4. Interações de hemoglobinopatias. I. Blatt, Solange Lúcia  
. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em  
Farmácia. III. Título.

Jéssica Lourenci de Jesus

**Perfil hematológico e clínico dos portadores de interações das síndromes falcêmicas com talassemia e hemoglobinopatia C: uma revisão da literatura.**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 22 de Setembro de 2021.

---

Prof.<sup>a</sup> Liliete Canes de Souza, Dr.<sup>a</sup>.  
Coordenadora do Curso de Farmácia

**Banca Examinadora:**

---

Prof.<sup>a</sup>. Solange Lúcia Blatt, Dr.<sup>a</sup>.  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup>. Ana Carolina Rabello de Moraes, Dr.<sup>a</sup>.  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Jucilene Reinert, Especialista.  
Avaliadora  
Empresa Ciência Laboratório Médico Ltda

## **AGRADECIMENTOS**

Quero agradecer primeiramente a Deus, pois sem Ele nada seria possível. Ele me deu forças pra continuar seguindo mesmo naqueles dias de desânimos, dúvidas e cansaço extremo, estive sempre do meu lado e nunca largou minha mão.

Aos meus pais, por sempre acreditarem em mim, por todo o apoio e dedicação para que eu pudesse me dedicar exclusivamente aos estudos e ainda me proporcionar uma vida tranquila.

A minha irmã, por me aturar em todos os momentos, por me fazer rir, tornar a minha vida mais leve e por preparar meus lanches quando eu estava atrasada.

Ao meu noivo, por estar comigo desde o ensino médio, cursinho e faculdade. Ser meu maior incentivador e apoiador.

A minha cachorrinha Sol, minha princesa que está comigo desde o fim o primeiro semestre, e nunca me deixou estudar ou chorar sozinha.

E a todos aqueles que me acompanharam ou torceram por mim nesta jornada, professores, amigos e parentes.

## RESUMO

As hemoglobinopatias são as alterações genéticas mais frequentes na população humanas e englobam condições de complexidade variável. A Organização Mundial da Saúde relata que 270 milhões de pessoas no mundo têm os genes que determinam a presença de hemoglobinas anormais e que esses genes surgiram em locais isolados. O Brasil favoreceu a concentração desses genes alterados devido ao processo de colonização e povoamento. A doença falciforme (DF) é caracterizada pela falcização das hemácias, o que causa a vaso oclusão, isquemia, infarto e afeta vários órgãos. As talassemias e doença da hemoglobina C são caracterizadas por hemólise crônica e hepatoesplenomegalia. A grande diversidade genética propicia a interação de hemoglobinopatias, a hemoglobina (Hb) S pode se associar com a Hb C, E, D ou com as talassemias e formar variantes da (DF). A hemoglobinopatia SC é a segunda variante mais comum da doença falciforme no mundo, logo depois da anemia falciforme (Hb SS). A heterogeneidade clínica e genética das hemoglobinopatias torna necessário estabelecer a investigação laboratorial dessas doenças, porém a interação da Hb S com hemoglobinas variantes e talassemias torna o diagnóstico laboratorial difícil e de alto custo, fato que contribui para a disseminação desses genes. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre as seguintes interações de hemoglobinopatias: HbS $\alpha$ -talassemia, HbS $\beta$ -talassemia e HbSC analisando o perfil hematológico e clínico dos pacientes. Foi realizada uma busca de artigos científicos publicados nos últimos 20 anos a fim de elucidar essas interações. Com a realização deste trabalho, evidenciou-se que devido às dificuldades do diagnóstico laboratorial para confirmação das interações das hemoglobinopatias, muitas são classificadas como anemia falciforme, contribuindo assim para a escassez de dados sobre essas interações. Com este estudo também foi possível mostrar que os pacientes com interações das síndromes falcêmicas com a talassemia e a hemoglobinopatia C apresentam melhora do quadro clínico e menos células irreversivelmente falcizadas, quando comparados com aqueles com anemia falciforme. Quanto às manifestações clínicas existem divergências, mas o que pode-se sugerir de acordo com os dados levantados, é que esses pacientes apresentam menos episódios de acidente cérebro vascular, colelitíase, priapismo e hipertensão pulmonar; e maior frequência de osteonecrose e retinopatia. Nesse sentido, sugerem-se uma investigação mais profunda dos supostos casos de pacientes com AF, para que eles não sejam submetidos a procedimentos desnecessários.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme. Hemoglobinopatias. Hemoglobina C. Interações de hemoglobinopatias. Perfil clínico. Perfil hematológico. Talassemia.

## **HEMATOLOGICAL AND CLINICAL PROFILE OF PATIENTS WITH INTERACTIONS OF SICKLE CELL SYNDROMES WITH THALASSEMIA AND HEMOGLOBINOPATHY C: A LITERATURE REVIEW.**

Hemoglobinopathies are the most frequent genetics alterations in human population and encompass conditions of varying complexity. The World Health Organization reports that 270 million people worldwide have the genes that determine the presence of abnormal hemoglobins, which appeared in isolated places. Brazil favored the concentration of these altered genes due to the colonization and settlement process. Hemoglobin S is characterized by sickling of red blood cells that causes vessel occlusion, ischemia, infarction and affects several organs. Thalassemias and hemoglobin C disease are characterized by chronic hemolysis and hepatosplenomegaly. The great genetic diversity allows the interaction of hemoglobinopathies among themselves, hemoglobin (Hb) S can be associated with Hb C, E, D or with thalassemia and form variants of sickle cell disease (SCD). Hemoglobin SC disease is the second most common variant of sickle cell disease worldwide, just after Hb SS. The clinical and genetic heterogeneity of hemoglobinopathies makes it necessary to establish laboratory investigation of these diseases, but the interaction of Hb S with variant hemoglobins and thalassemia makes laboratory diagnosis difficult and costly, a fact that contributes to the spread of these genes. This study aims to carry out a narrative review of the interactions between hemoglobinopathies: HbS $\alpha$ -thalassemia, HbS $\beta$ -thalassemia and HbSC, analyzing the hematological and clinical profile of these patients. A search for scientific articles published in the last 20 years was carried out in order to elucidate these interactions. This work showed that due to difficulties in laboratory diagnosis to confirm the interactions of hemoglobinopathies, many are classified as sickle cell anemia, thus contributing to the scarcity of data on these interactions. With this study, it was also possible to show that patients with interactions in sickle cell syndromes with thalassemia and hemoglobin C have a better hematological profile with mild anemia and fewer irreversibly sickled cells, when compared to those with sickle cell anemia. As for the clinical manifestations, there are divergences, but what we can suggest, according to the data reviewed in the literature, is that these patients have fewer episodes of stroke, cholelithiasis, priapism and pulmonary hypertension; and higher frequency of osteonecrosis and retinopathy. In this sense, a deeper investigation of the supposed cases of patients with SCA is perfect, so that they are not necessary for unnecessary procedures.

**Keywords:** Sickle cell anemia. Hemoglobinopathies. Hemoglobin C. Interactions of hemoglobinopathies. Clinical profile. Hematological profile. Thalassemia.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- <i>Cluster</i> do gene $\alpha$ no cromossomo 16 e <i>cluster</i> do gene $\beta$ no cromossomo 11.....	16
Figura 2- Deleções que causam $\alpha$ -talassemia.....	45



## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Análise de estudos disponíveis na literatura consultada dos índices hematológicos e bioquímicos da interação Hb S $\alpha$ -talassemia comparados com HbSS.....33-34
- Tabela 2 - Análise de estudos disponíveis na literatura das características clínicas da interação Hb S $\alpha$ -talassemia comparados com HbSS.....35-36
- Tabela 3 - Análise de estudos disponíveis na literatura consultada dos índices hematológicos e bioquímicos da interação Hb S $\beta$ -talassemia comparados com HbSS.....38
- Tabela 4 - Análise de estudos disponíveis na literatura das características clínicas da interação Hb S $\beta$ -talassemia comparados com HbSS.....39
- Tabela 5 - Análise de estudos disponíveis na literatura consultada dos índices hematológicos e bioquímicos da interação Hb SC comparados com HbSS.....41-42
- Tabela 6 - Análise de estudos disponíveis na literatura das características clínicas da interação Hb SC comparados com HbSS.....43-44

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia falciforme
AVC	Acidente vascular cerebral
CVO	Crise vaso oclusiva
DF	Doença falciforme
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina normal do adulto
HbAS	Heterozigose para genes da hemoglobina A e S
HbC	Hemoglobina C
HbCC	Homozigose para o gene da hemoglobina C
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina S
HbSC	Heterozigose para genes da hemoglobina S e C
HbSS	Homozigose para o gene da hemoglobina S
HbS $\alpha$ -talassemia	Heterozigose para genes hemoglobina S e $\alpha$ -talassemia
HbS $\beta$ -talassemia	Heterozigose para genes hemoglobina S e $\beta$ -talassemia
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HP	Hipertensão pulmonar
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
LDH	Lactato desidrogenase
MCHC	Concentração de hemoglobina corpuscular média
ON	Óxido nítrico
OMS	Organização mundial da saúde
PSR	Retinopatia falciforme proliferativa
SC	Heterozigoto duplo para as hemoglobinas S e C

SCD	Doença da célula falciforme
SS	Homozigoto para a hemoglobina S
STA	Síndrome torácica aguda
TAMM	Velocidade máxima média ao longo do tempo
TCD	Doppler transcraniano
VCM	Volume corpuscular médio

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO NA LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
2.1 HEMOGLOBINA.....	15
2.2 DOENÇA FALCIFORME.....	16
2.3 DOENÇA DA HEMOGLOBINA C .....	18
2.3 TALASSEMIAS .....	19
2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS SÍNDROMES FALCÊMICAS.....	22
<b>2. 4. 1 Episódios Dolorosos</b> .....	<b>22</b>
<b>2. 4. 2 Complicações cerebrovasculares</b> .....	<b>22</b>
<b>2. 4. 3 Síndrome torácica aguda</b> .....	<b>23</b>
<b>2. 4. 4 Complicações esplênicas</b> .....	<b>23</b>
<b>2. 4. 5 Priapismo</b> .....	<b>23</b>
<b>2. 4. 6 Úlcera de pernas</b> .....	<b>23</b>
<b>2. 4. 7 Colelitíase</b> .....	<b>24</b>
<b>2. 4. 8 Complicações renais</b> .....	<b>24</b>
<b>2. 4. 9 Infecções</b> .....	<b>24</b>
<b>2. 4. 10 Hipertensão pulmonar</b> .....	<b>24</b>
<b>2. 4. 11 Osteonecrose</b> .....	<b>25</b>
<b>2. 4. 12 Perfil lipídico</b> .....	<b>25</b>
<b>2. 4. 13 Retinopatia falciforme</b> .....	<b>25</b>
<b>2. 4. 14 Transfusão sanguínea</b> .....	<b>26</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>27</b>
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
4.1 OBJETIVO GERAL .....	30
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
<b>5 METODOLOGIA</b> .....	<b>31</b>
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>32</b>
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>45</b>
7.1 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS .....	45
<b>7.1.2 Interação Hb <math>\alpha</math>-Tal</b> .....	<b>45</b>
<b>7.1.3 Interação Hb<math>\beta</math>- Talassemia</b> .....	<b>47</b>

<b>7.1.4 Interação Hb SC</b> .....	<b>48</b>
<b>7.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS</b> .....	<b>49</b>
<b>7. 2. 1 Episódios de dor</b> .....	<b>49</b>
<b>7.2.2 Alterações cerebrovasculares</b> .....	<b>50</b>
<b>7.2.3 Síndrome torácica aguda</b> .....	<b>52</b>
<b>7.2.4 Complicações esplênicas</b> .....	<b>52</b>
<b>7.2.5 Priapismo</b> .....	<b>53</b>
<b>7.2.6 Úlcera de pernas</b> .....	<b>54</b>
<b>7.2.7 Colelitíase</b> .....	<b>55</b>
<b>7.2.8 Osteonecrose</b> .....	<b>55</b>
<b>7.2.9 Infecções</b> .....	<b>56</b>
<b>7.2.10 Perfil lipídico</b> .....	<b>57</b>
<b>7.2.11 Hipertensão Pulmonar</b> .....	<b>57</b>
<b>7.2.12 Retinopatia falciforme</b> .....	<b>58</b>
<b>7.2.13 Complicações Renais</b> .....	<b>59</b>
<b>7.2.14 Transfusão sanguínea</b> .....	<b>60</b>
<b>7.2.16 Melhora na sobrevida</b> .....	<b>60</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>62</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>63</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As anemias hereditárias, especialmente as hemoglobinas (Hb) variantes e talassemias, são as alterações genéticas mais frequentes na população humana e englobam condições de complexidade variável. As hemoglobinopatias são mutações genéticas no gene da hemoglobina que resultam na formação de hemoglobinas anormais ou na produção inacabada de globinas normais (MELO-REIS, 2006). Essas alterações genéticas tem alta frequência populacional, e são um problema de saúde mundial com impacto em nível social e econômico, levando ao aumento da morbidade e diminuição da expectativa de vida dos afetados (RAMALHO, 2003).

No ano de 2001, o Ministério da Saúde reavaliou a Triagem Neonatal no Sistema Único de Saúde e criou a portaria 822/01 que adiciona a Triagem de Hemoglobinopatias na Portaria Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Os exames laboratoriais utilizados na triagem de recém-nascidos com hemoglobinopatias também identificam os heterozigotos (Ministério da Saúde, 2002). Embora existam inúmeras anemias hereditárias, somente três necessitam ser introduzidas nos programas de saúde pública no Brasil: as hemoglobinopatias S e C, e a beta talassemia; as duas primeiras com importância nacional devido à elevada frequência entre afrodescendentes, e a talassemia beta com importância regional com maior frequência entre os descendentes europeus (VIVAS, 2006).

No passado, a disposição das hemoglobinas variantes e as talassemias incluíam somente as áreas tropicais e subtropicais do mundo, mas em decorrência do deslocamento migratório que ocorreu nessas regiões, as anemias hereditárias exibem atualmente um arranjo geográfico muito variado, e estão presentes na África, Europa, Ásia e Américas (MELO-REIS, 2006; WAGNER, 2005). A hemoglobinopatia SC é a segunda variante mais comum da doença falciforme no mundo, logo depois da hemoglobinopatia SS. Essas interações trazem heterogeneidade de fenótipos e de manifestações clínicas na doença. A possibilidade de interações entre as hemoglobinas variantes e talassemias influenciar no quadro clínico da anemia falciforme vem sendo muito investigada (BONINI-DOMINGOS, 2009; REZENDE, 2018; TOMÉ-ALVES, 2000).

No Brasil, devido ao processo de colonização e povoamento, vários povos de diferentes etnias imigraram para o país, o que favoreceu a concentração de genes alterados,

responsáveis pelo aparecimento de formas modificadas de hemoglobina. O país possui diversidade racial e miscigenação, o que provavelmente levou a prevalência de hemoglobinopatias em todo o território nacional (MELO-REIS, 2006).

A grande diversidade genética presente no Brasil também propicia a interação das hemoglobinopatias entre si, assim a hemoglobina S pode se associar com a Hb C, Hb E, Hb D ou com as talassemias e formar variantes da DF. Estudos feitos na população brasileira demonstram que no Brasil existem cerca de 10 milhões de pessoas heterozigotas para os genes da Hb S, Hb C e talassemia beta e que, anualmente, nascem cerca de três mil crianças com a forma homozigota (BACKES, 2005).

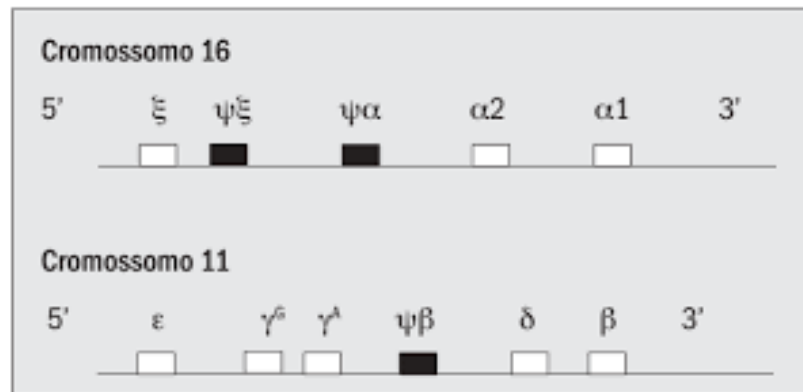
## 2 REVISÃO NA LITERATURA

### 2.1 HEMOGLOBINA

A Hb é uma proteína globular formada por quatro subunidades compostas por globina e um grupo prostético. Desses dois pares de cadeias globínicas polipeptídicas, um par é denominado de tipo alfa-símile e constituído por 141 aminoácidos, e o outro par é a cadeia beta-símile, formado por 146 aminoácidos (FAIRBANKS, 1987; MONTEIRO, 2015).

Conforme a figura 1, no cromossomo 16, encontra-se o *cluster* de genes das globinas alfa-símile, formado pelo gene  $\zeta$ , dois pseudogenes ( $\Psi\zeta$  e  $\Psi\alpha$ ), e dois genes  $\alpha$  ativos ( $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ ). O gene  $\zeta$  é expresso somente nos estágios iniciais da fase embrionária, os pseudogenes apresentam mutações que impedem sua expressão. No cromossomo 11, encontra-se o *cluster* de genes das globinas beta-símile, formado pelo gene  $\epsilon$ , dois genes  $\gamma$ , um pseudogene  $\Psi\beta$ , o gene  $\delta$  e o gene  $\beta$ . O gene  $\epsilon$  é acionado durante uma reduzida etapa do desenvolvimento embrionário, os genes  $\gamma$  prevalecem durante o desenvolvimento fetal e os genes  $\delta$  e  $\beta$  são funcionais nos adultos. (ANTONARAKIS, 1985; HIGGS, 1989; ZAGO, 2013).

Figura 1- *Cluster* do gene  $\alpha$  no cromossomo 16 e *cluster* do gene  $\beta$  no cromossomo 11.



Fonte: NETO-GALIZA *et al* 2003.

A Hb A<sub>1</sub> constituída por duas cadeias globínicas do tipo  $\alpha$  e duas do tipo  $\beta$  e corresponde a 97% da hemoglobina normal no adulto; a Hb A<sub>2</sub>, presente em torno de 2% nos adultos, é formada por duas cadeias  $\alpha$  e duas cadeias  $\delta$ ; e a Hb fetal, é a principal Hb durante o período fetal, composta de duas cadeias  $\alpha$  e duas cadeias  $\gamma$ , nos adultos está presente em menos de 1% (ZAGO, 2013). Além das hemoglobinas já citadas, pode haver a formação de hemoglobinas variantes, com estrutura diferente das normais. Essas hemoglobinas alteradas são consequência da troca de nucleotídeos que alteram o códon e, conseqüentemente, os aminoácidos nas cadeias glonínicas, como ocorre na hemoglobina S e hemoglobina C ou ainda devido à diminuição ou ausência de uma ou mais cadeias de globina, como ocorre nas talassemias (SCHECHTER, 2008).

## 2.2 DOENÇA FALCIFORME

A Hb S é uma variante estrutural da hemoglobina A<sub>1</sub>, é causada por uma mutação no gene responsável por produzir a subunidade  $\beta$ -globina da hemoglobina. A troca da base nitrogenada adenina por timina ( $\beta 6$  GAG→GTG) gerou a substituição do ácido glutâmico por valina na posição de número 6 da cadeia beta globina ( $\beta 6$  Glu→Val); o que resultou no surgimento da Hb S. O ácido glutâmico é um aminoácido hidrofílico e a valina é um aminoácido hidrofóbico, assim a hemoglobina mutante tem propriedades físico-químicas diferentes da hemoglobina normal (BARABINO, 2010; MANFREDINI, 2007).

O termo DF engloba as alterações genéticas que acarretam na produção da Hb S. O padrão da herança das hemoglobinopatias falciformes é autossômico recessivo, assim, o



indivíduo só apresenta a doença quando é homocigota para a mutação, conhecida como AF, que é a forma de maior gravidade da doença; ou quando é heterocigoto, mas em associação com outras hemoglobinas variantes. E ainda outra forma da doença é heterocigoto que apresenta o fenótipo AS, neste caso o indivíduo é portador do traço falciforme e não apresenta manifestações clínicas da doença (NOGUEIRA, 2013; STEINBERG, 2012).

No estado de baixa tensão de oxigênio, a hemoglobina S sofre um processo de polimerização que deforma a hemácia, alterando sua estrutura para uma forma rígida e alongada em formato de foice (MANFREDINI, 2007). A polimerização é um processo reversível com a oxigenação, uma vez que a membrana celular não esteja absolutamente modificada, mas a constante alteração da estrutura da Hb S provoca lesões crônicas na membrana da célula, e forma hemácias irreversivelmente falcizadas (BRUGNARA, 2003).

A falcização das hemácias favorece a obstrução de vasos sanguíneos, causando o fenômeno característico da AF, a vaso oclusão. Os pacientes podem ter crises de dor, necrose de vários órgãos (baço, pulmão, rins e ossos), complicações cardíacas, acidente vascular cerebral, úlceras de perna e maior susceptibilidade a infecções bacterianas (MOUSINHO-RIBEIRO, 2008). A doença da Hb S apresenta grande heterogeneidade clínica, alguns pacientes podem ter todas essas complicações, enquanto outros podem ter poucos ou nenhum desses eventos; alguns pacientes morrem jovens, enquanto outros falecem idosos. Assim, prever o curso clínico da doença ainda permanece difícil (THEIN, 2013).

Essa variabilidade de sintomas pode ser explicada por determinados fatores que tem papel relevante no processo da doença, pois modulam a gravidade clínica da doença falciforme, como as concentrações de hemoglobina fetal, a co-herança da talassemia alfa e da talassemia beta e os haplótipos (ZAGO, 2007). A hemoglobina fetal é o modulador genético da anemia falciforme mais estudado, pois interfere na polimerização da Hb S, oferecendo proteção a hemácia no processo de falcização (ADEKILE, 1993; MS, 2015). A co-herança da talassemia alfa na anemia falciforme parece reduzir a polimerização e hemólise, já a co-herança com beta talassemia apresenta diversidade na gravidade da doença, variando de quase assintomática a uma condição clínica grave semelhante a forma Hb SS (FIGUEIREDO, 2015; HATZLHOFER, 2021). Adicionalmente, os diferentes haplótipos localizados no cromossomo 11 estão sendo estudados como prováveis causas da diversidade clínica da anemia falciforme (MOUSINHO-RIBEIRO, 2008).

O Ministério da Saúde estima a prevalência de 25.000 a 30.000 indivíduos com anemia falciforme no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Um estudo feito pela Universidade Federal de Santa Catarina avaliou o programa de triagem neonatal para doença falciforme de janeiro de 2003 a dezembro de 2012, em relação à sua cobertura e à frequência da doença no Hospital Infantil Joana Gusmão. O estudo confirmou a frequência da doença falciforme de 1:18.728 e do traço falciforme de 1:118, bem como a cobertura do programa de triagem neonatal no estado que é de 86% (ELLER, 2016).

Os exames que auxiliam na triagem e confirmação da anemia falciforme são: o hemograma, teste de falcização, teste de solubilidade, eletroforese de hemoglobina alcalina, eletroforese de hemoglobina ácida, cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e focalização isoelétrica. A eletroforese de hemoglobina alcalina é realizada em pH 8,6 e identifica as hemoglobinas normais e algumas variantes. Ela é baseada nas diferentes velocidades de migrações das hemoglobinas quando elas são submetidas a uma carga elétrica, mas a Hb S tem migração semelhante com outras hemoglobinas, assim, é necessário realizar a eletroforese ácida para confirmar o resultado. A eletroforese ácida em pH 6,2 diferencia a Hb S de outras hemoglobinas variantes que migram na mesma posição quando submetidas à eletroforese alcalina. A focalização isoelétrica é um sistema que separa nitidamente as bandas da hemoglobina, a HPLC também detecta e quantifica as hemoglobinas anormais. Esses os métodos usados na maioria dos programas de triagem neonatal, pois garantem um diagnóstico com elevada precisão; mas cabe ressaltar que todo resultado alterado deve ser repetido para confirmação (ALMEIDA, 2017; CHINELATO-FERNANDES, 2006; FERRAZ, 2007).

### 2.3 DOENÇA DA HEMOGLOBINA C

A mutação da Hb C é de origem africana e se espalhou por todos os continentes de maneira semelhante à Hb S, sua frequência no povo brasileiro é variada. A Hb C é causada devido a uma mutação no sexto códon do gene da cadeia beta globina, em que há a troca da base nitrogenada guanina por adenina ( $\beta 6$  GAG→AAG), o que promove a substituição do ácido glutâmico pelo aminoácido lisina ( $\beta 6$  Glu→Lis) (ANGULO, 2009).

Igualmente a Hb S, a Hb C é uma hemoglobina de agregação, que em homozigose forma cristais intraeritrocitários, porém, diferente da Hb S a vaso-oclusão não é característica

da Hb C. Ela tem a particularidade de alterar a troca de íons pela membrana do eritrócito, alterando sua forma, assim na citomorfologia eritrocitária é comum encontrar hemácias em alvo codócitos; hipocrômia e microcitose também estão presentes (ANGULO, 2009).

A interação da Hb C com outras hemoglobinopatias é comum, especialmente com a Hb S, e mais raramente com a talassemia beta. No Centro Regional de Hematologia e Hemoterapia em Ribeirão Preto, São Paulo, dos 480 pacientes com hemoglobinopatias, seis eram portadores homozigotos da hemoglobina C e seis tinham interação com a talassemia beta. O heterozigoto possui cerca de 40% de Hb C na circulação sanguínea, é assintomático e o tempo médio de vida das hemácias é normal. O homozigoto para a mutação pode ter 100% da hemoglobina mutante, a anemia varia de leve a moderada, o tempo de vida dos eritrócitos está diminuído, e mais raramente, apresenta cristais de hemoglobina C. Assim, o diagnóstico da Hb C inclui a presença dos cristais no sangue periférico, a eletroforese de hemoglobina alcalina apresentando a Hb C nos homozigotos e HPLC (ANGULO, 2009).

### 2.3 TALASSEMIAS

As talassemias são descritas como um grupo heterogêneo de doenças genéticas, caracterizado pela redução ou ausência na produção de uma ou mais cadeias de globina, resultando em anemia microcítica e hipocrômica devido à diminuição do tempo de meia vida das hemácias, pois os tetrâmeros de globina formados nas talassemias são instáveis, precipitam-se e fixam-se na membrana das hemácias, causando danos e a destruição antecipada desses precursores na medula óssea (OLIVEIRA, 2007). A classificação é feita de acordo com a cadeia afetada, alfa e beta talassemia, que envolve os genes alfa e beta globina, respectivamente (TOMÉ-ALVES, 2000).

A  $\alpha$ -talassemia é causada por diminuição parcial ou total da produção de cadeias globínicas alfa, que são fundamentais na produção de diversas hemoglobinas. Pessoas saudáveis têm quatro genes alfa ativos, dois em cada cromossomo 16. Qualquer erro que afete sua síntese terá impacto em todas as hemoglobinas normais no adulto (Hb A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> e Fetal). A menor produção de cadeia alfa causa o excesso de cadeias beta-símile, que ficam livres e formam tetrâmeros instáveis que precipitam no interior das hemácias diminuindo sua sobrevivência. Nos adultos, o acúmulo de globinas beta leva a formação de hemoglobina H, e nos

neonatos, o acúmulo de cadeias gama resulta na formação da hemoglobina de Bart's (HOFFBRAND, 2013; TOMÉ-ALVES, 2000; WAGNER, 2005). O diagnóstico da alfa talassemia pode ser feito pela visualização de corpos de inclusão de Hb H no esfregaço sanguíneo, pela eletroforese alcalina e por métodos moleculares (DIAS-PENNA, 2010).

Os portadores da talassemia alfa são caracterizados de acordo o número de genes afetados: (i) Portador silencioso: mutação de um gene alfa, sendo praticamente assintomático com alterações laboratoriais ausentes ou pequenas; (ii) Traço alfa talassêmico: mutação de dois genes alfa de um mesmo cromossomo ou perda de um gene alfa de cada cromossomo. Os pacientes apresentam anemia leve, microcitose, hipocromia e no período neonatal apresentam cerca de 5 a 10 % da hemoglobina de Bart's; (iii) Doença da hemoglobina H: mutação de três genes alfa com anemia hemolítica crônica grave, com microcitose, hipocromia e poiquilocitose, icterícia, esplenomegalia, alterações ósseas e cansaço estão presentes. No adulto, a hemoglobina que prevalece é a Hb A, seguida da Hb H de 5 a 30%, no neonato, a Hb de Bart pode chegar até 50% e (iv) Síndrome da hidropsia fetal por hemoglobina Bart: os quatro genes alfa são afetados, é a forma mais grave da doença, não há produção da cadeia alfa e conseqüentemente não tem Hb A nem Hb fetal. A eletroforese de hemoglobina mostra a concentração de 80 a 100% de Hb Bart's e 10 a 20 % de Hb H. A hidropsia fetal é uma forma letal, ocorre morte intrauterina no fim da gestação ou logo após o nascimento (BELISÁRIO, 2010; ZAGO, 2013; WAGNER, 2005).

Na população brasileira, é estimado que a frequência do portador silencioso é de 10 a 20% e do traço alfa talassêmico de 1 a 3% (CANCADO, 2006).

A  $\beta$ -talassemia é causada por mutações nos genes da  $\beta$  globina que levam a síntese diminuída ( $\beta^+$ ) ou ausente ( $\beta^0$ ) de cadeias beta globina, causando anemia microcítica e hipocrômica (SONATI, 2008). Como consequência da diminuição da cadeia beta, tem o excesso da cadeia alfa. A doença é bastante heterogênea, varia de casos assintomáticos até anemia grave com necessidade de transfusão sanguínea; a gravidade está relacionada à quantidade de cadeia alfa globina em excesso (GALANELLO, 2010; ORIGA, 2017; WAGNER, 2005). O diagnóstico da beta talassemia é determinado pelo aumento da concentração de Hb A<sub>2</sub> e Fetal na eletroforese de hemoglobina em pH alcalino (NAOUM, 2007).

As beta-talasseмии são classificadas em: (i) Talassemia beta menor: são heterozigotos do tipo ( $\beta/\beta^+$ ) ou ( $\beta/\beta^0$ ), os portadores são geralmente assintomáticos, mas alguns podem apresentar anemia leve. Em torno de 90% dos portadores apresentam a Hb A<sub>2</sub> aumentada de 4 a 7%, a Hb fetal está normal ou pouco aumentada; (ii) Talassemia beta intermediária: pode ser duplos heterozigotos ( $\beta^+/\beta^0$ ) ou homozigotos ( $\beta^+/\beta^+$ ), os sintomas são bastante heterogêneos, desde assintomáticos até portadores com quadro clínico grave, com crescimento e desenvolvimento atrasados. Esses pacientes apresentam Hb A reduzida e a Hb Fetal elevada de 40 a 70%; (iii) Talassemia beta maior: podem ser duplos heterozigotos ( $\beta^0/\beta^+$ ) ou homozigotos ( $\beta^0/\beta^0$ ), é a forma mais grave da doença, as crianças afetadas precisam receber recorrentes transfusões de sangue por toda a vida. As manifestações clínicas surgem dos seis meses até os dois anos de idade e incluem: retardo de crescimento, icterícia, esplenomegalia, alterações esqueléticas devido à expansão da medula óssea, que incluem deformidades de crânio, face e ossos longos. A expectativa de vida desses pacientes dificilmente ultrapassa os 40 anos. A eletroforese de hemoglobina revela grande quantidade de Hb fetal, variando de 20 a 100% e Hb A muito reduzida ou ausente (GALANELLO, 2010; NAOUM, 2007).

Wagner *et al* (2005), estudaram 58 casos de pacientes do Hospital das Clínicas de Porto Alegre que comprovadamente tinham anemia não ferropênica e 235 controles obtidos de pessoas sem anemia. Dos 58 casos de pacientes com anemia não ferropênica, a talassemia beta foi identificada em 19 (32,8%) indivíduos e a talassemia alfa foi encontrada em 15 (25,9%) destes casps com talassemia alfa, três (20,0%) apresentaram também a heterozigose para hemoglobina S. A heterozigose para a Hb S e a homozigose para a Hb C foram identificados em duas (3,4%) e uma (0,7%) das amostras analisadas, respectivamente. Dessa forma, dos 58 casos estudados, 37 (63,8%) apresentaram alguma forma de hemoglobinopatia ou de talassemia. Entre os 235 controles analisados, 33 (14,1%) apresentaram o perfil da hemoglobina alterado, dois (0,9%) apresentaram talassemia beta; 27 (11,5%) apresentaram talassemia alfa; três (1,3%) apresentaram heterozigose para a Hb S e um (0,4%) apresentou heterozigose para a HbC (WAGNER, 2005).

## 2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS SÍNDROMES FALCÊMICAS

### 2.4.1 Episódios Dolorosos

Os episódios dolorosos ou crises vaso oclusivas (CVO) são a principal manifestação clínica na doença falciforme e impactam negativamente na qualidade de vida dos pacientes, entretanto, é importante mencionar que, a ocorrência de CVO varia muito entre os indivíduos. Praticamente, todos os indivíduos com doença falciforme irão sofrer uma CVO durante a vida. As dores são de início imprevisível, com intensidade e tempo de duração variável; geralmente dura poucos dias, mas pode persistir por semanas. Os ossos longos e as articulações são os locais mais comuns das dores, mas mandíbula, rosto, abdômen e pélvis também são relatados. (BALLAS, 2004; LAKKAKULA, 2018).

### 2.4.2 Complicações cerebrovasculares

As complicações cerebrovasculares são comuns, o acidente vascular cerebral (AVC) é a complicação mais grave da AF e afeta de 5 a 10% das crianças, mas os fatores de risco ainda continuam indefinidos (FLANAGAN, 2011; HSU, 2003). Ainda que o hematócrito e a contagem de leucócitos ajudem a prever a possibilidade de AVC, o melhor preditor é calcular a velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais (STEINBERG, 2005).

A ultrassonografia doppler transcraniana (TCD) identifica pacientes com maior risco de desenvolver AVC através da monitorização da velocidade máxima média ao longo do tempo (TAMM) na artéria carótida interna intracraniana distal, artéria cerebral anterior e artéria cerebral média (COX, 2014; VIEIRA, 2016). Crianças com TCD anormal têm um risco em torno de 44 vezes maior de desenvolver AVC primário do que aquelas com velocidades normais de TCD (FLANAGAN, 2011). Valores maiores ou iguais a 200 cm / s são considerados de alto risco, enquanto valores menores que 170 cm / s são considerados de baixo risco; velocidades de 170 cm / s ou mais e inferiores a 200 cm / s são consideradas condicionais (VIEIRA, 2016). Neste sentido, novos meios capazes de prever o AVC seriam vantajosos no prognóstico da AF.

### **2. 4. 3 Síndrome torácica aguda**

A síndrome torácica aguda (STA) é definida como um infiltrado pulmonar novo em radiografia de tórax associado aos sintomas como: febre, dispneia, tosse, dor torácica e leucocitose. Ela é a segunda principal causa de hospitalização e a maior causa de internação de pacientes falciformes em unidade de terapia intensiva (UTI) (BRUNETTA, 2010).

A etiologia da STA é multifatorial, desde vírus e bactérias a infarto pulmonar, e, muitas das vezes, sua etiologia é indefinida. Pode manifestar-se após poucos dias de uma intensa crise CVO e evoluir rapidamente para falência respiratória e morte súbita (VIEIRA, 2010).

### **2. 4. 4 Complicações esplênicas**

As complicações esplênicas são consequência de lesão progressiva decorrente das repetidas crises de falcização da Hb S. No sequestro esplênico agudo, as hemácias falciformes ficam retidas no baço, causando o aumento desse órgão e a queda súbita na concentração de hemoglobina, podendo evoluir para choque hipovolêmico (BABADOKO, 2012; BRUNETTA, 2010).

### **2. 4. 5 Priapismo**

O priapismo é uma ereção peniana dolorosa, prolongada e não acompanhada de desejo sexual. De acordo com o grau de oxigenação sanguínea no corpo venoso, o priapismo pode ser devido ao alto fluxo arterial ou devido ao baixo fluxo, que resulta na retenção de sangue dentro dos corpos eréteis, a forma mais comum em pacientes com AF. Apesar de raro na população em geral, o priapismo é muito prevalente nos pacientes com AF e frequências de 30 a 45% são estimadas para homens adultos. Se não tiver um tratamento adequado, pode evoluir para uma necrose tecidual e impotência (NOLAN, 2005).

### **2. 4. 6 Úlcera de pernas**

As úlceras de perna são a complicação cutânea mais comum na AF, elas afetam pacientes a partir de 20 anos de idade, causam dor intensa, crônica e altas taxas de recidiva. A cicatrização da úlcera é lenta, podendo evoluir por meses ou anos e, assim, afeta a qualidade de vida dos pacientes. A causa das úlceras de pernas na DF não é completamente esclarecida e

parece ser multifatorial, podendo ser desencadeada por trauma, infecção e anemia grave (GRANJA, 2020).

#### **2. 4. 7 Colelitíase**

A colelitíase é uma doença gastrointestinal causada por cálculos de pigmento biliar e estão associados a concentrações elevadas de bilirrubina sérica não conjugada. Pacientes com AF tem risco maior de desenvolver a colelitíase de pigmento biliar devido à hemólise crônica, fator característico da doença, que produz hiperbilirrubinemia não conjugada (MILTON, 2012). Na AF a formação dos cálculos biliares pigmentados acontece devido à destruição precoce das hemácias falciformes, acúmulo dos seus precursores e a precipitação dos sais biliares (FROED, 2012).

#### **2. 4. 8 Complicações renais**

O dano renal é uma complicação quase inevitável da DF, e é resultado da anemia crônica e da polimerização Hb S na medula renal; devido a baixa pressão parcial de oxigênio e o baixo pH, o que causa a desidratação da hemácia. A CVO pode gerar um ambiente hipóxico com redução do fluxo sanguíneo, isquemia e infarto renal com necrose papilar (AYGUN, 2011; SASONGKO, 2015). A insuficiência renal no estágio terminal afeta em torno de 11% dos indivíduos com AF e sua incidência aumenta com a idade (DAY, 2012).

#### **2. 4. 9 Infecções**

Infecções são complicações frequentes nos indivíduos com AF, principalmente nas crianças. Em decorrência dos episódios de vaso oclusão no baço, esses indivíduos têm função esplênica diminuída, o que causa redução significativa na capacidade imunológica de combater infecções por microrganismos. O risco de septicemia e meningite por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* pode ser 600 vezes maior em crianças com AF do que nas crianças saudáveis devido à dificuldade de opsonização (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

#### **2. 4. 10 Hipertensão pulmonar**

A hipertensão pulmonar (HP) é caracterizada pela obstrução de pequenas artérias pulmonares levando à insuficiência ventricular direita progressiva. A HP é definida como



um pico de velocidade de jato regurgitante tricúspide maior ou igual a 2,5 m/s, que corresponde a uma pressão sistólica da artéria pulmonar de 30 mm Hg. Ela é uma complicação grave da DF e um fator de risco para morte precoce. A etiologia da hipertensão pulmonar é multifatorial, sabe-se que ela está associada à hemólise, que limita a disponibilidade de óxido nítrico causando disfunção endotelial, estresse inflamatório, vasoconstrição e hipóxia. Nesse sentido, a lactato desidrogenase sérica é um biomarcador de hipertensão pulmonar associada à hemólise e sua medição pode ser útil para orientar quais pacientes devem fazer triagem para HP (CHAUDRY, 2011, MACHADO, 2007; TAYLOR, 2008; VOSKARIDOU, 2007).

#### **2. 4. 11 Osteonecrose**

A osteonecrose ou necrose avascular é uma complicação bem conhecida da doença falciforme, se caracteriza por morte celular das superfícies ósseas articulares causando destruição e degeneração da cartilagem articular. Esta complicação afeta principalmente os ossos longos, como fêmur, tíbia e úmero (ALMEIDA, 2005; AKINYOOLA, 2009).

#### **2. 4. 12 Perfil lipídico**

Os estudos feitos em crianças e adultos com AF mostram valores baixos de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL), quando comparados com indivíduos saudáveis. Também ocorre aumento da concentração de triglicerídeos nestes doentes (NAOUM, 2005). Os motivos que levam à hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia nos pacientes com DF não são totalmente compreendidos.

#### **2. 4. 13 Retinopatia falciforme**

As manifestações oftalmológicas em pacientes com DF acontecem devido aos processos CVO e pode ocorrer em qualquer estrutura ocular que é vascularizada, mas a lesão é mais grave quando a retina é atingida, o que pode ocasionar até a perda da visão (BISOL, 2000).

A retinopatia falciforme pode ser dividida em não proliferativa e proliferativa. Os principais achados na retinopatia não proliferativa são: pequenas hemorragias intra-retianas chamadas de “salmon patches” nome atribuído pela coloração alaranjada decorrente da

degradação sanguínea e lesões hiperpigmentadas nas hemorragias mais profundas chamadas “black sunbursts” (BISOL, 2000). A retinopatia falciforme proliferativa (PSR) é a forma mais grave e foi classificada em cinco estágios de acordo com os achados clínicos: (i) oclusão arteriolar periférica; (ii) anastomoses arteriovenosas periféricas; (iii) proliferações neovasculares e fibrosas; (iv) hemorragia vítrea e (v) descolamento de retina (de FREITAS, 2011).

#### **2. 4. 14 Transfusão sanguínea**

A transfusão crônica de eritrócitos pode melhorar e até impedir algumas complicações da DF em algumas circunstâncias. Os principais benefícios são: (i) aumentar o percentual de hemoglobina normal; (ii) permitir a transfusão de maior volume de sangue sem aumentar demais o hematócrito e (iii) reduzir a sobrecarga de ferro. Mas, apesar dessas vantagens, a transfusão de hemácias não é benéfica para todos os pacientes com DF, pois esse processo inclui risco de hiperviscosidade sanguínea, de sobrecarga de ferro, aloimunização e, ainda, o acesso venoso permanente pode aumentar o risco de infecções (ZAMBON, 2015). Estima-se que até 30% dos pacientes com DF fazem uso crônico de transfusão de hemácias; e esses pacientes têm melhora no quadro clínico da doença (CANÇADO, 2007).

### 3 JUSTIFICATIVA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata que 270 milhões de pessoas no mundo têm os genes que determinam a presença de hemoglobinas anormais, que surgiram em locais isolados. Devido à migração que ocorreu no Brasil durante o processo de colonização com escravos e europeus, e as relações entre os indivíduos de diferentes populações, o país favoreceu a concentração de genes alterados, pois a mistura racial entre os grupos colaborou para a grande ocorrência de hemoglobinas anormais (FERREIRA, 2019).

As hemoglobinas variantes são constantemente encontradas na população brasileira, sendo as mais comuns: a Hb S e Hb C, originárias da África, e as talassemias, frequentes em italianos (RAMALHO, 2003). Entre os anos de 2014 e 2015, foi feito um estudo, com os dados laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde, para avaliar a prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira. Foram coletados 8.715 resultados de exames para análise. Os resultados mostraram que houve a presença de hemoglobinopatias em 3,7% da população, sendo encontrados o traço falciforme em 2,49%, suspeita de talassemia maior em 0,8%, talassemia menor em 0,3% e portador de Hb C em 0,04%. O estudo também mostrou que a frequência do traço falciforme foi maior nas regiões Norte e Nordeste, fato que coincide com a literatura sobre a maior prevalência de traço falciforme em afros descendentes (ROSENFELD, 2019).

A heterogeneidade clínica e genética das hemoglobinopatias torna necessário estabelecer a investigação laboratorial dessas doenças. Porém a interação da Hb S com hemoglobinas variantes e talassemias torna diagnóstico o laboratorial difícil. As dificuldades para o diagnóstico laboratorial acontecem quando: (i) não há entendimento técnico e científico para o estudo das hemoglobinopatias, (ii) não há conhecimento sobre a suspeita clínica, (iii) não há informações relacionadas ao eritrograma, (iv) não há possibilidade de repetir os exames e (v) não há chances de realizar exames nos pais do paciente. Os diferentes tipos de associação genética da Hb S necessitam de métodos complementares como, eletroforese em pH ácido, dosagem de hemoglobina fetal, pesquisa de hemoglobina H, HPLC e outros, para o correto diagnóstico clínico. O paciente também precisa ter o seu DNA analisado. Devido à necessidade informações sobre o paciente, de vários métodos associados

e do alto custo da pesquisa, o diagnóstico laboratorial dessas doenças é difícil (NAOUM, 2007).

No Brasil, existem milhões de heterozigotos dos genes de hemoglobinas anormais e a maioria desses indivíduos não tem conhecimento, o que pode aumentar as chances de disseminação desses genes, pois casais heterozigotos têm uma chance maior de gerarem filhos portadores de hemoglobinopatias (RAMALHO, 2003).

Como já mencionado, a hemoglobinopatia S é caracterizada pela falcização das hemácias o que causa a CVO, com isquemia, infarto e afeta vários órgãos. Já as talassemias e doença da hemoglobina C são caracterizadas por hemólise crônica e hepatoesplenomegalia (RAMALHO, 2003). Os genótipos da DF determinam a gravidade e a presença dos sintomas clínicos, a homozigose da Hb S apresenta os sintomas mais severos, já quando está em heterozigose o quadro clínico é bastante variado. A heterozigose da hemoglobina S pode ser HbAS, mas também pode estar em associação com outras hemoglobinas variantes como: HbS $\alpha$ -talassemia, HbS $\beta$ -talassemia, HbSC, HbSD e outras (ALMEIDA, 2017).

Um estudo realizado no Paraná, no período de 2002 a 2004, analisou em 548.810 recém-nascidos analisou a prevalência da hemoglobina S no estado através do Programa Nacional de Triagem Neonatal. A atribuição para a cor da pele foi: 88,9% branca; 4,9% parda; 0,6% negra; 0,3% amarela; e a 5,3% não foi atribuída cor. Foram descobertos 27 casos: 12 crianças com diagnóstico de homozigose da hemoglobina S e 15 crianças com o diagnóstico de interação S $\beta$ -talassemia; a prevalência da anemia falciforme foi de 2,2 e da interação S $\beta$ -talassemia foi 2,7 a cada 100 mil nascidos vivos. Considerando a variável cor da pele das 12 crianças SS, a sete foi atribuída cor branca; a quatro cor parda e a um cor preta. Em relação às 15 crianças com interação S $\beta$ -talassemia: a nove delas foi atribuída cor branca; a três cor parda e a três cor preta. A prevalência da interação S $\beta$ -talassemia no estado do Paraná é consequência da diversidade de povos no país, o que indica a miscigenação entre afro e euro-descendentes (WATANABE, 2008).

Como visto, a literatura tem referenciado ao longo dos anos a frequência das hemoglobinopatias na população mundial e no Brasil, em adultos e crianças. Outros estudos publicados têm referindo-se aos percentuais populacionais das diferentes interações das hemoglobinas variantes e talassemias e, cita-se também, a descrição do relato de caso e os

aspectos moleculares dessas interações. Mas pouco são os estudos clínicos do perfil hematológico e clínico das interações de hemoglobinopatias no Brasil e no mundo.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa sobre o perfil hematológico e clínico dos portadores de interações Hb SC, Hb S $\alpha$ -talassemia e Hb S $\beta$ -talassemia.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Levantar as alterações hematológicas nas interações com a hemoglobinopatia S;
- Levantar as alterações clínicas nas interações com a hemoglobinopatia S;
- Comparar as alterações hematológicas e clínicas das interações das hemoglobinopatia S com as talassemias, a hemoglobinopatia C e anemia falciforme.

## 5 METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão narrativa da literatura que visa apresentar as interações entre as hemoglobinopatias S e outras hemoglobinopatias. A revisão da literatura propõe-se a buscar, organizar, esclarecer, apresentar e avaliar as informações sobre determinado assunto; utilizando fontes bibliográficas ou eletrônicas para acessar as pesquisas dos autores (VOSGERAU, 2014). Na revisão narrativa a seleção dos artigos é de forma arbitrária, sendo o autor que determina os critérios para seleção dos documentos, de acordo com seu viés (CORDEIRO, 2007).

Para realização deste trabalho, foi feita a busca de artigos científicos utilizando bancos de dados como Scielo, Pubmed, Science Direct, Google acadêmico e outros. Usando termos como: “Anemia falciforme” “Talassemia alfa” “Talassemia beta” e “Doença da hemoglobina C”. Para refinar a busca, foram utilizados descritivos como: “co-herança”, “associação”, “heterozigotos”, “traço talassêmico”, “hemoglobina SC”, “HbS alfa talassemia”, “HbS beta talassemia”, “talassemia falciforme alfa” e “beta talassemia falciforme”.

Os critérios de inclusão foram estudos disponíveis nas bases de dados, publicados nos últimos vinte anos, que tratem das interações de hemoglobopatias com a Hb S e cujo texto completo estivesse em inglês, português, espanhol ou francês.

## 6 RESULTADOS

As características laboratoriais dos pacientes com AF são alteradas pela coexistência de  $\alpha$  talassemia. De acordo com a literatura pesquisada, a maior parte dos estudos mostra anemia leve com melhora dos índices hematológicos: aumento do número de hemácias, da concentração de hemoglobina total e do hematócrito, e diminuição do volume corpuscular médio (VCM), da hemoglobina corpuscular média (HCM), da concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC), da contagem de leucócitos, da contagem de reticulócitos, da intensidade de hemólise e da concentração de bilirrubina (ALELUIA, 2017; NEBOR, 2010; MIKOBI, 2017; HATZLHOFER, 2021). Na Tabela 1 observa-se os dados hematológicos e bioquímicos de estudos com pacientes com HbS $\alpha$ -talassemia comparados com HbSS.

Em relação aos efeitos da  $\alpha$ -talassemia nos eventos clínicos da anemia falciforme os estudos são controversos. Alguns estudos não identificaram diferenças nas manifestações clínicas de indivíduos com AF com ou sem a  $\alpha$ -talassemia, enquanto outros mostraram diferenças consideráveis entre esses indivíduos (CAMILO-ARAÚJO, 2014; CHAAR, 2006; MIKOBI, 2017; PANDEY, 2011). A co-herança da  $\alpha$ -talassemia foi associada na maioria dos estudos a diminuição de eventos cardíacos como AVC, redução na incidência de priapismo, colelitíase, albuminúria e melhora na sobrevida (BELISÁRIO, 2010; HATZLHOFER, 2021; SOARES, 2018). A Tabela 2 resume os efeitos da  $\alpha$ -talassemia nas manifestações clínicas da AF.



Tabela 1 - Análise de estudos disponíveis na literatura consultada dos índices hematológicos e bioquímicos da interação Hb  $\alpha$ -talassemia comparados com HbSS.

<b>Parâmetros hematológicos e bioquímicos</b>	<b>Hb <math>\alpha</math>-talassemia</b>	<b>Referências</b>
Hemácias	Maior quantidade	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, HATZLHOFFER <i>et al.</i> 2021, NEBOR <i>et al.</i> 2010, PANDEY <i>et al.</i> 2011, RAHIMI <i>et al.</i> 2006, WONKAM <i>et al.</i> 2014.
Hemoglobina	Mais alta	ADORNO <i>et al.</i> 2008, ALELUIA <i>et al.</i> 2017, ALKINDI <i>et al.</i> 2015, BERNAUDIN <i>et al.</i> 2008, CHAAR <i>et al.</i> 2006, HATZLHOFFER <i>et al.</i> 2021, HSU <i>et al.</i> 2003, JOLY <i>et al.</i> 2015, MARTINS <i>et al.</i> 2008, NEBOR <i>et al.</i> 2010, PANDEY <i>et al.</i> 2011, RAHIMI <i>et al.</i> 2006, TARER <i>et al.</i> 2006.
VCM	Menor	ADORNO <i>et al.</i> 2004, ADORNO <i>et al.</i> 2008, ALELUIA <i>et al.</i> 2017, BARTOLUCCI <i>et al.</i> 2012, BELISÁRIO <i>et al.</i> 2010, BERNAUDIN <i>et al.</i> 2008, CAMILO-ARAÚJO <i>et al.</i> 2014, GONZALEZ <i>et al.</i> 2005, HSU <i>et al.</i> 2003, JOLY <i>et al.</i> 2015, NEBOR <i>et al.</i> 2010, PANDEY <i>et al.</i> 2011, RAHIMI <i>et al.</i> 2006, RUMANNEY <i>et al.</i> 2014, SCHEEHAN <i>et al.</i> 2013, SILVA-FILHO <i>et al.</i> 2012, TARER <i>et al.</i> 2006, WALI <i>et al.</i> 2002.
HCM	Menor	ADORNO <i>et al.</i> 2004, ADORNO <i>et al.</i> 2008, ALELUIA <i>et al.</i> 2017, BELISÁRIO <i>et al.</i> 2010, CAMILO-ARAÚJO <i>et al.</i> 2014, GONZALEZ <i>et al.</i> 2005, NEBOR <i>et al.</i> 2010, PANDEY <i>et al.</i> 2011, RAHIMI <i>et al.</i> 2006, WALI <i>et al.</i> 2002.
CHCM	Menor	GONZALEZ <i>et al.</i> 2005, MIKOBİ <i>et al.</i> 2017.
Hematócrito	Maior	ADORNO <i>et al.</i> 2004, ADORNO <i>et al.</i> 2008, ALELUIA <i>et al.</i> 2017, BERNAUDIN <i>et al.</i> 2008, HATZLHOFFER <i>et al.</i> 2021, PANDEY <i>et al.</i> 2011.
Leucócitos	Menor	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, BELISÁRIO <i>et al.</i> 2010, BERNAUDIN <i>et al.</i> 2008, GONZALEZ <i>et al.</i> 2005, HATZLHOFFER <i>et al.</i> 2021, NEBOR <i>et al.</i> 2010, WONKAM <i>et al.</i> 2014.
Reticulócitos	Menor	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, ALKINDI <i>et al.</i> 2015, BELISÁRIO <i>et al.</i> 2010, BERNAUDIN <i>et al.</i> 2008, CAMILO-ARAÚJO <i>et al.</i> 2014, HATZLHOFFER <i>et al.</i> 2021, JOLY <i>et al.</i> 2015, SHEEHAN <i>et al.</i> 2013, TARER <i>et al.</i> 2006.
Taxa de hemólise (LDH)	Menor	ALKINDI <i>et al.</i> 2015, BERNAUDIN <i>et al.</i> 2008, CHAAR <i>et al.</i> 2006, HATZLHOFFER <i>et al.</i> 2021.
Bilirrubina	Menor	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, ALKINDI <i>et al.</i> 2015, CHAAR <i>et al.</i> 2006, HATZLHOFFER <i>et al.</i> 2021, MARTINS <i>et al.</i> 2008, SCHEEHAN <i>et al.</i> 2013, VASAVDA <i>et al.</i> 2007.

VCM: Volume corpuscular médio

HCM: Hemoglobina corpuscular média

CHCM: Concentração de hemoglobina corpuscular média

Taxa de hemólise avaliada pela enzima Lactato desidrogenase

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

Tabela 2 - Análise de estudos disponíveis na literatura das características clínicas da interação Hb  $\alpha$ -talassemia comparados com HbSS.

Características clínicas	Hb $\alpha$ -talassemia	Referências
Episódios dolorosos	Controverso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem diferenças: ALEXANDER <i>et al.</i> 2004, CAMILO-ARAÚJO <i>et al.</i> 2014, JOLY <i>et al.</i> 2011, TARER <i>et al.</i> 2016.</li> <li>Menor: ADORNO <i>et al.</i> 2008, MIKOBİ <i>et al.</i> 2017, PANDEY <i>et al.</i> 2011, SOARES <i>et al.</i> 2018.</li> <li>Maior: DARBARI <i>et al.</i> 2012, LUPORINI <i>et al.</i> 2001.</li> </ul>
AVC	Provavelmente, menor risco	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor o risco: BELISÁRIO <i>et al.</i> 2010, BELISÁRIO <i>et al.</i> 2015, BERNAUDIN <i>et al.</i> 2008, BERNAUDIN <i>et al.</i> 2011, COX <i>et al.</i> 2014, DOMINGOS <i>et al.</i> 2014, FLANAGAN <i>et al.</i> 2011, HATZLHOFFER <i>et al.</i> 2021, HSU <i>et al.</i> 2003, JOLY <i>et al.</i> 2015, SARNAIK <i>et al.</i> 2001, SOARES <i>et al.</i> 2018.</li> <li>Sem diferenças: LYRA <i>et al.</i> 2005, RODRIGUES <i>et al.</i> 2016, SOMMET <i>et al.</i> 2016, TARER <i>et al.</i> 2006</li> </ul>
Síndrome torácica aguda	Provavelmente, semelhante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor o risco: PANDEY <i>et al.</i> 2011</li> <li>Sem diferenças: BELISÁRIO <i>et al.</i> 2010, CAMILO-ARAÚJO <i>et al.</i> 2014, JOLY <i>et al.</i> 2011, <i>et al.</i> TARER 2006.</li> </ul>
Complicações esplênicas	Provavelmente, semelhante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor o risco: ADORNO <i>et al.</i> 2004.</li> <li>Sem diferenças: BELISÁRIO <i>et al.</i> 2010, CAMILO-ARAÚJO <i>et al.</i> 2014, JOLY <i>et al.</i> 2011, PANDEY <i>et al.</i> 2011, TARER <i>et al.</i> 2006.</li> </ul>
Priapismo	Menor risco	HATZLHOFFER <i>et al.</i> 2021, NOLAN <i>et al.</i> 2004, NOLAN <i>et al.</i> 2005.
Úlcera de pernas	Provavelmente, menor risco	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor o risco: HATZLHOFFER <i>et al.</i> 2021, MIKOBİ <i>et al.</i> 2017, NOLAN <i>et al.</i> 2006.</li> <li>Sem diferenças: JOLY <i>et al.</i> 2011.</li> </ul>
Colelitíase	Provavelmente, menor risco	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor o risco: HATZLHOFFER <i>et al.</i> 2021, MARTINS <i>et al.</i> 2008, MIKOBİ <i>et al.</i> 2017, VASAVDA <i>et al.</i> 2007.</li> <li>Sem diferenças: ALKINDI <i>et al.</i> 2015, CHAAR <i>et al.</i> 2006.</li> </ul>
Complicações renais	Provavelmente, semelhante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maior o risco: ADORNO <i>et al.</i> 2004.</li> <li>Sem diferenças: CAMILO-ARAÚJO <i>et al.</i> 2014, SOARES <i>et al.</i> 2018, PANDEY <i>et al.</i> 2011, SILVA-FILHO <i>et al.</i> 2012, TARRER <i>et al.</i> 2006.</li> </ul>
Infecções	Provavelmente, semelhante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem diferenças: CAMILO-ARAÚJO <i>et al.</i> 2014, SOARES <i>et al.</i> 2018, TARRER <i>et al.</i> 2006.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduz o risco: SILVA-FILHO <i>et al.</i> 2012.</li> </ul>
Hipertensão pulmonar	Semelhante	TAYLOR <i>et al.</i> 2008.
Osteonecrose	Controverso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor o risco: MIKOBİ <i>et al.</i> 2017.</li> <li>• Maior o risco: LEMONE <i>et al.</i> 2013.</li> </ul>
Transfusão sanguínea	Controverso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem diferenças: SOARES <i>et al.</i> 2018.</li> <li>• Diminuiu a necessidade: MIKOBİ <i>et al.</i> 2017, PANDEY <i>et al.</i> 2011.</li> </ul>
Melhor sobrevida	Sim	HATZLHOFER <i>et al.</i> 2021, WONKAM <i>et al.</i> 2014.

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

Como mostra na Tabela 3, de acordo com a maioria dos estudos analisados, os pacientes Hb S $\beta$ -talassemia apresentam aumento do número de hemácias, maior concentração de hemoglobina fetal, diminuição do VCM e HCM, e os leucócitos, reticulócitos, bilirrubina e a taxa de hemólise estão diminuídos nesses indivíduos (ADEKILE, 2017; BELISÁRIO, 2015; RAHIMI, 2006; TYAGI, 2003; VOSKARIDOU, 2019; YADAV, 2016).

A Tabela 4 mostra a comparação das manifestações clínicas dos pacientes com talassemia  $\beta$  falciforme e AF. Conforme os estudos analisados, a frequência de alguns parâmetros como dor vaso oclusiva, priapismo, colelitíase e síndrome torácica aguda foram semelhantes entre S $\beta$ -talassemia e SS (ADEKILE 2017; YADAV 2016). Já as complicações esplênicas e retinopatia foram maiores nos indivíduos S $\beta$ -talassemia e a frequência de AVC menor (BELISÁRIO, 2015; KUNZ, 2019; ROSENBERG, 2011). A osteonecrose, infecções e necessidade de transfusão permanecem controversas (TYAGI, 2003; YADAV, 2016).

Tabela 3 - Análise de estudos disponíveis na literatura consultada dos índices hematológicos e bioquímicos da interação Hb S $\beta$ -talassemia comparados com HbSS.

<b>Índices hematológicos e bioquímicos</b>	<b>Hb S<math>\beta</math>-talassemia</b>	<b>Referências</b>
Hemácias	Maior quantidade	RAHIMI <i>et al.</i> 2006, TYAGI <i>et al.</i> 2003.
Hemoglobina	Controverso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem diferenças: ADEKILE <i>et al.</i> 2017, TYAGI <i>et al.</i> 2003.</li> <li>• Menor: RAHIMI <i>et al.</i> 2006, YADAV <i>et al.</i> 2016.</li> </ul>
VCM	Provavelmente menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor: ADEKILE <i>et al.</i> 2017, RAHIMI <i>et al.</i> 2006, TYAGI <i>et al.</i> 2003, YADAV <i>et al.</i> 2016.</li> <li>• Maior: VICENT <i>et al.</i> 2016.</li> </ul>
HCM	Provavelmente menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor: ADEKILE <i>et al.</i> 2017, TYAGI <i>et al.</i> 2003, YADAV <i>et al.</i> 2016.</li> <li>• Maior: VICENTE <i>et al.</i> 2016.</li> </ul>
Hematócrito	Controverso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior: VICENT <i>et al.</i> 2016.</li> <li>• Semelhante: TYAGI <i>et al.</i> 2003, YADAV <i>et al.</i> 2016.</li> </ul>
Hb F	Maior	BELISÁRIO <i>et al.</i> 2015, YADAV <i>et al.</i> 2016.
Hb S	Semelhante	TYAGI <i>et al.</i> 2003.
Plaquetas	Maior	VICENT <i>et al.</i> 2016.
Reticulócitos	Menor	VOSKARIDOU <i>et al.</i> 2019.
Leucócitos	Menor	BELISÁRIO <i>et al.</i> 2015.
Taxa de hemólise (LDH)	Menor	VOSKARIDOU <i>et al.</i> 2019.
Bilirrubina	Menor	VOSKARIDOU <i>et al.</i> 2019.

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

Tabela 4 - Análise de estudos disponíveis na literatura das características clínicas da interação Hb S $\beta$ -talassemia comparados com HbSS.

<b>Características Clínicas</b>	<b>Hb S<math>\beta</math>-talassemia</b>	<b>Referências</b>
Episódios dolorosos	Semelhante	ADEKILE <i>et al.</i> 2017, KUNZ <i>et al.</i> 2019, TYAGI <i>et al.</i> 2003.
AVC	Menor risco	BELISÁRIO <i>et al.</i> 2015, MOURA-FÉ <i>et al.</i> 2019, PEGELOW <i>et al.</i> 2002.
Síndrome torácica aguda	Semelhante	ADEKILE <i>et al.</i> 2017, KUNZ <i>et al.</i> 2019.
Complicações esplênicas	Maior risco	KUNZ <i>et al.</i> 2019, TYAGI <i>et al.</i> 2003, YADAV <i>et al.</i> 2016.
Priapismo	Semelhante	YADAV <i>et al.</i> 2016
Úlcera de pernas	Menor risco	TYAGI <i>et al.</i> 2003, YADAV <i>et al.</i> 2016.
Colelitíase	Semelhante	ADEKILE <i>et al.</i> 2017, YADAV <i>et al.</i> 2016.
Infecções	Controverso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem diferenças: KUNZ <i>et al.</i> 2019, YADAV <i>et al.</i> 2016.</li> <li>• Maior: TYAGI <i>et al.</i> 2003.</li> </ul>
Perfil lipídico	Maior	RAHIMI <i>et al.</i> 2006.
Retinopatia falciforme	Maior risco	ROSENBERG <i>et al.</i> 2011.
Osteonecrose	Controverso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem diferenças: ADEKILE <i>et al.</i> 2017, TYAGI <i>et al.</i> 2003.</li> <li>• Maior: YADAV <i>et al.</i> 2016.</li> </ul>
Transfusão sanguínea	Controverso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentou a necessidade: TYAGI <i>et al.</i> 2003.</li> <li>• Semelhante: ADEKILE <i>et al.</i> 2017, YADAV <i>et al.</i> 2016.</li> </ul>

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

As diferentes características observadas em pacientes com HbSC em relação aqueles com HbSS incluem aumento no número de hemácias, das concentrações de hemoglobina total e maior hematócrito; diminuição do VCM e HCM, e menor contagem de reticulócitos e leucócitos. As concentração de lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina e plaquetas também são mais baixos (ALELUIA, 2017; CARNEIRO-PROCETTI, 2018; da GUARDA, 2020). As características hematológicas dos pacientes HbSC em comparação aos HbSS estão resumidas na Tabela 5.

Na Tabela 6 observamos as manifestações clínicas dos pacientes com HbSC comparados com HbSS. Segundo os estudos disponíveis, os indivíduos com HbSC apresentam menos episódios de dor, de síndrome torácica aguda, hipertensão pulmonar, menor frequência de úlcera de pernas (POULTER, 2010; COLELLA, 2015). Eles também apresentaram menos complicações esplênicas, necessidade de transfusão e ainda, melhora na sobrevida (OTENG-NTIM, 2014; QUINN 2004; SILVA-FILHO, 2012). O fluxo doppler transcraniano anormal é menor do que em pacientes com HbSS (VIEIRA 2006). Em contrapartida, apresentam mais casos de osteonecrose e retinopatia e maior perfil lipídico (COLELLA, 2015; LALANNE-MISTRIH, 2018).



Tabela 5 - Análise de estudos disponíveis na literatura consultada dos índices hematológicos e bioquímicos da interação Hb SC comparados com HbSS.

<b>Parâmetros hematológicos e bioquímicos</b>	<b>Hb SC</b>	<b>Referências</b>
Hemácias	Maior quantidade	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, LAMARRE <i>et al.</i> 2012.
Hemoglobina	Mais alta	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, AYEROUÉ <i>et al.</i> 2009, CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, COLELLA <i>et al.</i> 2015, CHAUDRY <i>et al.</i> 2011, DALIBALTA <i>et al.</i> 2010, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, DRAWZ <i>et al.</i> 2016, GARNIER <i>et al.</i> 2017, HOKAZONO <i>et al.</i> 2011, LALANNE-MISTRIH <i>et al.</i> 2018, LAMARRE <i>et al.</i> 2012, LIMA <i>et al.</i> 2006, LIONNET <i>et al.</i> 2012, NELSON <i>et al.</i> 2007, OTENG-NTIM <i>et al.</i> 2014, POULTER <i>et al.</i> 2010, REES <i>et al.</i> 2015, TRIPETTE <i>et al.</i> 2009, WALTZ <i>et al.</i> 2012.
VCM	Menor	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, COLELLA <i>et al.</i> 2015, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, LAMARRE <i>et al.</i> 2012, TRIPETTE <i>et al.</i> 2009.
HCM	Menor	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, LAMARRE <i>et al.</i> 2012.
CHCM	Controverso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor: da GUARDA <i>et al.</i> 2020.</li> <li>• Maior: REES <i>et al.</i> 2015, TRIPETTE <i>et al.</i> 2009.</li> </ul>
Hematócrito	Maior	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, COLELLA <i>et al.</i> 2015, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, HOKAZONO <i>et al.</i> 2011, LALANNE-MISTRIH <i>et al.</i> 2018, LAMARRE <i>et al.</i> 2012, LIMA <i>et al.</i> 2006, TRIPETTE <i>et al.</i> 2009, WALTZ <i>et al.</i> 2012.
Leucócitos	Menor	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, AYEROUÉ <i>et al.</i> 2009, CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, DALIBALTA <i>et al.</i> 2010, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, DRAWZ <i>et al.</i> 2016, GARNIER <i>et al.</i> 2017, LAMARRE <i>et al.</i> 2012, POULTER <i>et al.</i> 2010.
Reticulócitos	Menor	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, DALIBALTA <i>et al.</i> 2010, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, DRAWZ <i>et al.</i> 2016, CHAUDRY <i>et al.</i> 2011, GARNIER <i>et al.</i> 2017, HOKAZONO <i>et al.</i> 2011, LAMARRE <i>et al.</i> 2012, NELSON <i>et al.</i> 2007, POULTER <i>et al.</i> 2010, TRIPETTE <i>et al.</i> 2009, WALTZ <i>et al.</i> 2012.

Taxa de hemólise (LDH)	Menor	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, COLELLA <i>et al.</i> 2015, DALIBALTA <i>et al.</i> 2010, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, DRAWZ <i>et al.</i> 2016, GARNIER <i>et al.</i> 2017, LALANNE-MISTRIH <i>et al.</i> 2018, LAMARRE <i>et al.</i> 2012, LIONNET <i>et al.</i> 2012.
Bilirrubina	Menor	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, COLELLA <i>et al.</i> 2015, DALIBALTA <i>et al.</i> 2010, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, DRAWZ <i>et al.</i> 2016, GARNIER <i>et al.</i> 2017.
Plaquetas	Menor	AJUWON <i>et al.</i> 2014, ALELUIA <i>et al.</i> 2017, CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, COLELLA <i>et al.</i> 2015, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, GARNIER <i>et al.</i> 2017, LAMARRE <i>et al.</i> 2012, POULTER <i>et al.</i> 2010.

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

Tabela 6 - Análise de estudos disponíveis na literatura das características clínicas da interação Hb SC comparados com HbSS.

<b>Características Clínicas</b>	<b>Hb SC</b>	<b>Referências</b>
Episódios dolorosos	Menor risco	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, DAMPIER <i>et al.</i> 2014, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, GARNIER <i>et al.</i> 2017, KUNZ <i>et al.</i> 2019, LAMARRE <i>et al.</i> 2012, OTENG-NTIM <i>et al.</i> 2014, POULTER <i>et al.</i> 2010, REZENDE <i>et al.</i> 2018, SILVA-FILHO <i>et al.</i> 2012.
AVC	Menor risco	AYEROUÉ <i>et al.</i> 2009, CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, DALIBALTA <i>et al.</i> 2010, GUILLIAMS <i>et al.</i> 2015, DEANE <i>et al.</i> 2008, LAGUNJU <i>et al.</i> 2012, LIMA <i>et al.</i> 2006, PEGELOW <i>et al.</i> 2002, REZENDE <i>et al.</i> 2018, VIEIRA <i>et al.</i> 2006.
Síndrome torácica aguda	Provavelmente, menor risco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor risco: CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, GARNIER <i>et al.</i> 2017, KUNZ <i>et al.</i> 2019, LAMARRE <i>et al.</i> 2012, OTENG-NTIM <i>et al.</i> 2014, POULTER <i>et al.</i> 2010, SILVA-FILHO <i>et al.</i> 2012.</li> <li>• Sem diferenças: COLELLA <i>et al.</i> 2015.</li> </ul>
Complicações esplênicas	Provavelmente, menor risco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor risco: ALELUIA <i>et al.</i> 2017, CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, COLELLA <i>et al.</i> 2015, SILVA-FILHO <i>et al.</i> 2012.</li> <li>• Maior: da GUARDA <i>et al.</i> 2020.</li> </ul>
Priapismo	Controverso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor risco: CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, NOLAN <i>et al.</i> 2005.</li> <li>• Sem diferenças: ALELUIA <i>et al.</i> 2017.</li> </ul>
Úlcera de pernas	Controverso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor risco: CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, COLELLA <i>et al.</i> 2015.</li> <li>• Sem relação: da GUARDA <i>et al.</i> 2020.</li> </ul>
Colelitíase	Menor risco	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, da GUARDA <i>et al.</i> 2020.
Complicações renais	Controverso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefropatia menos frequente: LIONNET <i>et al.</i> 2012.</li> <li>• Maior creatinina: CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, DALIBALTA <i>et al.</i> 2010, REES <i>et al.</i> 2015.</li> <li>• Menor albuminúria: DRAWZ <i>et al.</i> 2016, LIMA <i>et al.</i> 2006, RANQUE <i>et al.</i> 2013.</li> </ul>

- TFG menor: DRAWZ *et al.* 2016, LIMA *et al.* 2006.

Infecções	Controverso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor: CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, da GUARDA <i>et al.</i> 2020.</li> <li>• Sem diferenças: ALELUIA <i>et al.</i> 2017, SILVA-FILHO <i>et al.</i> 2012.</li> </ul>
Hipertensão pulmonar	Menor risco	AMBRUSKO <i>et al.</i> 2006, COLELLA <i>et al.</i> 2015, CHAUDRY <i>et al.</i> 2011, GLADWIN <i>et al.</i> 2004, NELSON <i>et al.</i> 2007, ONYLKWERW <i>et al.</i> 2008.
Perfil lipídico	Maior	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, da GUARDA <i>et al.</i> 2020, LALANNE-MISTRICH <i>et al.</i> 2018.
Retinopatia falciforme	Maior risco	ALELUIA <i>et al.</i> 2017, COLELLA <i>et al.</i> 2015, DAVID <i>et al.</i> 2011, DOWNES <i>et al.</i> 2005, GILL <i>et al.</i> 2008, LIONNET <i>et al.</i> 2012, MOHAMMED <i>et al.</i> 2010, OSAFO-KWAAKO <i>et al.</i> 2011, TRAORÉ <i>et al.</i> 2006, ROSENBERG <i>et al.</i> 2011.
Osteonecrose	Maior risco	CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, COLELLA <i>et al.</i> 2015.
Transfusão sanguínea	Menor necessidade	AYEROUÉ <i>et al.</i> 2009, CARNEIRO-PROCETTI <i>et al.</i> 2018, OTENG-NTIM <i>et al.</i> 2014, POULTER <i>et al.</i> 2010.
Sobrevida	Maior	ELMARIAER <i>et al.</i> 2014, LIONNET <i>et al.</i> 2012, REZENDE <i>et al.</i> 2018, QUINN <i>et al.</i> 2004.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

## 7 DISCUSSÃO

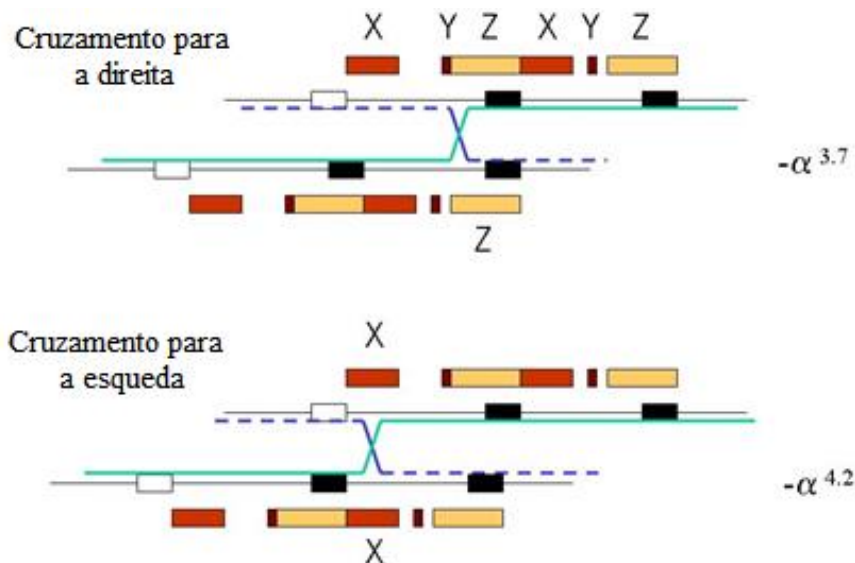
### 7.1 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Mesmo que o surgimento da doença falciforme é devido a uma mutação no gene da beta globina, os pacientes manifestam grande heterogeneidade clínica; que pode ser atribuída a condições ambientais, sociais e econômicas, como também a fatores genéticos, a co-herança da talassemia alfa e os haplótipos de beta globina, que influenciam na doença e contribuem para sua diversidade clínica (HATZLHOFFER, 2021).

#### 7.1.2 Interação Hb S $\alpha$ -Tal

Cerca de 30% dos pacientes com doença falciforme apresentam  $\alpha$ -Tal coincidente com um gene alfa afetado ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ) ou com dois genes alfa afetados ( $-\alpha/-\alpha$ ), resultado da heterozigotidade ou homozigotidade para a deleção alfa (VASAVDA, 2007). Os genes  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  estão localizados em uma região homóloga de duplicação de 4 kilobase (kb) de comprimento, e cada região é subdividida por três segmentos homólogos (X, Y e Z) que são afastados por elementos não homólogos (I, II e III). O pareamento desigual entre os segmentos Z, que tem 3.7 kb de distância, produz cromossomos com um gene  $\alpha$  dando origem a deleção mais frequente do mundo  $\alpha^{3.7}$ . A combinação errônea entre os segmentos X que tem 4.2 kb de distância origina a deleção  $\alpha^{4.2}$  (HIGGS, 2009).

Figura 2 - Deleções que causam  $\alpha$ -talassemia



As unidades de duplicação homólogas X, Y e Z nas quais os genes  $\alpha$  estão embutidos são indicadas como caixas coloridas. Um cruzamento entre as caixas Z emparelhadas incorretamente durante a meiose dá origem

ao cromossomo  $-\alpha$ <sup>3,7</sup>. O cruzamento entre caixas X desalinhadas dá origem a  $-\alpha$ <sup>4,2</sup>.

Fonte: Modificado de HARTEVELD *et al.* 2010.

O genótipo da  $\alpha$ -globina não é capaz de esclarecer completamente a heterogeneidade das manifestações clínicas e laboratoriais da anemia falciforme, porém, é fato que a  $\alpha$ -talassemia é um dos fatores que influencia o fenótipo da doença. Portadores da coexistência da  $\alpha$ -talassemia tem redução na concentração de hemoglobina intracelular um fator importante que reduz o risco de polimerização, e conseqüentemente, esses pacientes tem menos células densas e irreversivelmente falcizadas. As hemácias dos pacientes com anemia falciforme e  $\alpha$ -talassemia também são menos desidratadas. A redução na densidade eritrocitária e da concentração de Hb S aumenta a sobrevivência da hemácia falciforme e como resultado, o indivíduo apresenta um hematócrito maior (BALLAS, 2004; STEINBERG, 2005).

As hemácias falciformes densas são mais susceptíveis a danos mecânicos possivelmente devido ao enfraquecimento da estabilidade da membrana. Como os indivíduos com HbS $\alpha$ -talassemia possuem reduzido número de células densas, é provável que seus eritrócitos tenham menos fragilidade mecânica. Esses fatores contribuem para a redução da taxa de hemólise e da anemia nesses pacientes (BALLAS, 2004). O grau de hemólise pode ser avaliado pela contagem dos reticulócitos, nível de bilirrubina indireta e concentração de LDH (VIEIRA, 2010).

Em condições normais, as hemácias apresentam habilidade de deformidade para circular através de vasos pequenos. Entretanto, as hemácias falcizadas perdem a capacidade de deformar para fluir pela microvascularização (GRANJA, 2020). O baixo VCM é um fator que melhora a reologia das hemácias, nesse sentido, pacientes com a co-herança da  $\alpha$ -talassemia têm maior deformabilidade dos eritrócitos do que aqueles sem a  $\alpha$ -talassemia. Essa deformabilidade melhorada das hemácias circulantes seria capaz de favorecer o fluxo sanguíneo nos vasos, tanto na micro quanto na macrovasculatura, melhorando a oxigenação do cérebro e reduzindo a hipóxia (CONNES, 2013).

Mas, os efeitos benéficos da  $\alpha$ -talassemia são controversos. Enquanto que a adesão da hemácia falciforme ao endotélio pode ser reduzida na presença da  $\alpha$ -talassemia, devido às hemácias mais hidratadas e a redução dos reticulócitos que carregam receptores que medeiam na adesão celular. A maior viscosidade do sangue prejudica o fluxo das hemácias, o que pode aumentar a interação célula-célula na vasculatura. Nesse contexto, os efeitos da  $\alpha$ -talassemia

na fisiopatologia da anemia falciforme não são bem compreendidos, e entende-se que também podem ser prejudiciais (BALLAS, 2004).

### 7.1.3 Interação HbS $\beta$ - Talassemia

A HbS $\beta$ -Thal foi descrita pela primeira em 1944 por Silvestroni e Bianco e, desde então poucos dados surgiram na literatura descrevendo o perfil hematológico e as complicações clínicas desses pacientes (FIGUEIREDO, 2015). A  $\beta$ - talassemia falciforme é uma doença resultante da co-herança de um gene HbS e de um gene da  $\beta$ -talassemia. As manifestações na gravidade da HbS $\beta$ tal depende da mutação molecular presente no gene da  $\beta$  talassemia e seu efeito na síntese de HbA. Os pacientes com  $\beta^0$  tem inativação total do gene beta por uma mutação  $\beta$ -tal que resulta em nenhuma hemoglobina normal, tem quadro clínico grave, semelhante a doença SS. Muitas vezes, os indivíduos com HbS $\beta^0$ -tal são classificadas como HbSS (BELISÁRIO, 2020; TYAGI, 2003).

Os pacientes com  $\beta^+$  geralmente tem uma doença mais branda com menos manifestações clínicas, pois apresentam no geral Hb A de 20-30% (TYAGI, 2003). Na HbS $\beta^+$ -talassemia a Hb A dilui a Hb S e assim diminui o dano celular induzido pela polimerização. Por isso que concentrações mais elevadas de Hb A no geral estão relacionadas com um fenótipo mais leve da doença (FIGUEIREDO, 2015).

Poucos são os estudos a partir de 2001 que analisam os indivíduos com HbS $\beta$ -Tal em comparação com HbSS, a maioria deles incluem os pacientes com HbSS e HbS $\beta^0$ -talassemia no mesmo grupo, considerado como o genótipo mais grave da DF, e no outro grupo pacientes com HbS $\beta^+$ -talassemia classificando-os como o genótipo mais brando da doença (FIGUEIREDO, 2015). Por isso, a HbS $\beta$ -tal é menos caracterizada do que outros genótipos da doença falciforme.

Os resultados da literatura analisada neste trabalho mostram que a  $\beta$ -talassemia atua nas hemácias falciformes, provocando microcitose, hipocromia e, às vezes, tem aumento da hemoglobina fetal. Como resultado, essas células têm a capacidade circulatória melhorada, redução da hemólise e um aumento pequeno na concentração de hemoglobina e no hematócrito (FIGUEIREDO, 2015).

#### 7.1.4 Interação Hb SC

Os indivíduos heterozigotos de Hb A com Hb S (HbAS) ou com HbC (HbAC) são assintomáticos, e o estado homozigoto (HbCC) resulta apenas em anemia hemolítica leve, pois a doença da HbC provoca a desidratação das hemácias e a formação de cristais intracelulares. Na doença da HbSC, coexistem concentrações iguais de HbS e HbC, a Hb C, ao desidratar as hemácias falciformes, aumenta as características patogênicas da HbS resultando em uma doença clinicamente significativa e até semelhante à AF (HbSS). O fenótipo HbSC é a segunda forma mais comum da doença falciforme, representando cerca de um terço dos casos de doença da célula falciforme (SCD) (DALIBALTA, 2010; NAGEL, 2003).

Dalibalta *et al.* (2010) acreditam que as propriedades de transporte de células são responsáveis pelos diferentes padrões de doença em indivíduos com HbSC (DALIBALTA, 2010). A homeostase catiônica intracelular nas hemácias é mantida pelo transporte ativo de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  e uma permeabilidade moderadamente baixa através das vias de transporte. As células contendo HbSC e HbSS têm uma permeabilidade catiônica elevada, em comparação com as células HbAA. Essa particularidade faz com que as hemácias percam solutos intracelulares, o que contribui para a desidratação dos glóbulos vermelhos e aumento na concentração de HbS que polimeriza, formando eritrócitos longos e rígidos, que obstruem a microcirculação, causando várias complicações clínicas da SCD (DALIBALTA, 2010; HANNEMANN, 2015; NAGEL, 2003).

A literatura disponível sugere que a HbSC é diferente da HbSS, esse fato é evidenciado em comparações diretas de dados laboratoriais de pacientes com HbSC e HbSS, como é mostrada neste estudo. Os pacientes com HbSC apresentam anemia menos grave devido à melhora dos índices hematológicos, como maior contagem de hemácias e concentração de hemoglobina (ALELUIA, 2017). Eles têm diminuição dos biomarcadores de hemólise, a contagem de reticulócitos, de leucócitos, de plaquetas e bilirrubina indireta baixas quando comparados com os portadores do fenótipo HbSS (ALELUIA, 2017; CARNEIRO-PROCETTI, 2018; da GUARDA, 2020).

Mesmo que o tempo de vida das hemácias na doença por Hb C seja em torno de 40 dias, esse tempo é maior do que o tempo de vida das células na anemia falciforme. O hematócrito na doença HbSC é maior do que na HbSS, o que aumenta a viscosidade do



sangue e pode contribuir para maior risco de algumas complicações, como osteoncrose e retinopatia (da GUARDA, 2020; NAGEL, 2003).

Na doença da HbSC, as células falciformes irreversíveis são raras. Todas as características mais brandas da doença por HbSC podem ser explicadas por menor leucocitose, plaquetopenia e reticulocitose, que são fatores associados à gravidade da doença falciforme (NAGEL, 2003).

## 7.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### 7.2.1 Episódios de dor

A vaso-oclusão acontece devido à polimerização da Hb S, quando essas hemácias rígidas ficam presas na microcirculação, causando isquemia do tecido e dor associada (LADIZINSKI, 2012). Esses episódios são considerados medidores da gravidade da doença e preditores de morte precoce em adultos (STEINBERG, 2005).

Sabe-se também que a leucocitose e reticulocitose são causas das crises de dor agudas da anemia falciforme, pois o risco de CVO é aumentado pela cito aderência de granulócitos e de reticulócitos ao endotélio. Assim, a redução desses marcadores poderia reduzir os episódios dolorosos, beneficiando os pacientes (MIKOBİ, 2017). Identificar as características associadas à vaso-oclusão é fundamental para melhor compreender a fisiopatologia da dor, mas também para traçar intervenções para reduzir a repetição das crises (DARBARI, 2012).

Segundo a literatura, o efeito da talassemia  $\alpha$  na incidência de episódios dolorosos agudos é controverso (ALEXANDER, 2004; DARBARI, 2012; MIKOBİ, 2017). *Darbari et al.* (2012) relacionaram o aumento da idade à maior frequência de crises vaso-oclusivas. Concentrações mais altas de hemoglobina e maior hemólise avaliada pela enzima LDH também foram associados a alto risco de dor, provavelmente devido ao aumento da viscosidade sanguínea que pode promover a vaso oclusão. Ainda, relataram no estudo que a co-herança da  $\alpha$ -talassemia na doença falciforme foi associada a maior frequência de episódios de dor intensa.

Já Mikobi *et al.* (2017) relataram em seu estudo que a média de CVO foi significativamente mais baixa nos pacientes com AF que apresentaram a deleção  $\alpha^{3,7}$ . Ainda um terceiro grupo que não encontrou diferença na frequência de episódios dolorosos agudos

na presença ou ausência de  $\alpha$ -talassemia (TARER 2016). Uma possível explicação para essas divergências é que estudos de caso controle que avaliam a nocicepção apresentam problemas, pois quase todos os pacientes terão dor, nesse sentido, encontrar genes sozinhos que modificam o risco da dor usando essa metodologia é complicado (STEINBERG, 2009).

Nos estudos feitos em pacientes com HbS $\beta$ - talassemia os autores não encontraram diferenças significativas na frequência de crises de dor em relação a HbSS (ADEKILE, 2017; KUNZ, 2019; TYAGI, 2003).

Sobre os pacientes com doença da HbSC acredita-se que eles tenham menor frequência de episódios dolorosos quando comparados a pacientes HbSS. Dampier *et al.* (2015) conduziram um estudo de oito anos com 103 crianças com DF, este grupo incluiu pacientes com HbSS, HbSC, S $\beta^0$ -talassemia e S $\beta^+$ -talassemia. As crianças com os fenótipos SS ou S $\beta^0$ -talassemia apresentaram maior frequência na ocorrência e duração dos episódios de dor em comparação com aquelas com fenótipo SC ou S $\beta^+$ -talassemia em todas as faixas etárias. Em relação ao tempo para a primeira ocorrência de dor, este foi significativamente menor no fenótipo SS (média: 13,9 meses) em comparação com aqueles com SC (média de 43,6 meses).

Rezende *et al.* (2018) analisaram 461 crianças brasileiras com hemoglobinopatia SC, pelo menos um episódio de crise vaso-oclusiva foi registrada em 75% dos pacientes, resultado semelhante ao relatado por Powars *et al.* (2002) com 60% dos casos. O tempo para manifestação da primeira CVO variou entre dois meses e 15 anos e; aproximadamente 25% das crianças não tiveram CVO registrada durante o período de observação do estudo. As crises dolorosas nas crianças com doença da SC acontecem com menor frequência do que se observa na anemia falciforme, mas, apesar da incidência ser mais baixa, ela é importante, pois afeta a qualidade de vida dos pacientes.

### **7.2.2 Alterações cerebrovasculares**

A maioria dos estudos disponíveis é focado em pacientes com AF, assim não há evidências específicas para direcionar a prevenção do AVC em pacientes com HbS $\alpha$ -talassemia, HbS $\beta$ - talassemia e HbSC (DEANE, 2008). O recomendado para crianças com doença falciforme é o exame regular para avaliar o risco de acidente cérebro vascular; como o termo DF inclui todos os pacientes com HbS, a mesma recomendação se aplica aos diferentes genótipos. Mas alguns autores consideram que os valores usados de doppler transcraniano

para avaliar o risco de AVC em pacientes com HbSC sejam inadequados. Nesse sentido, pesquisadores tentaram estabelecer valores de referência para a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral para pacientes HbSC (DEANE, 2008).

Vieira *et al.* (2016) investigaram um total 1.664 pacientes com doença falciforme. Desse total, 66,5% tinham HbSS e 33,5% HbSC. No estudo, os pacientes com HbSC tiveram uma velocidade média de TMM de 104,9 cm/s. Usando os valores de velocidade de TCD de risco de AVC para AF, só 0,7% dos pacientes com HbSC tinham um alto risco de AVC. As diferenças nas velocidades médias de TMM nos pacientes com HbSS ( $134,5 \pm 30,5$  cm/s) e pacientes com HbSC ( $104,9 \pm 19,3$  cm/s) ressaltam a importância de reconsiderar os valores de referência de TCD para o fenótipo SC. Vieira definiu um valor de corte como velocidades maiores que 143,50 cm/s com relação do risco de AVC para pacientes com HbSC.

Deane *et al.* (2008) realizaram medidas do DTC em 48 crianças com HbSC, os pacientes apresentaram velocidade média TMM de 94 cm/s. Os autores sugerem que TMM superior a 128 cm/s em pacientes com HbSC são anormalmente altas e pode indicar a possibilidade de doença cerebrovascular.

A presença da  $\alpha$ -talassemia no estudo de Bernaudin *et al.* (2008) diminuiu o risco de AVC em pacientes com AF. Velocidades anormais de TCD foram observadas em 22,3% dos pacientes sem  $\alpha$ -talassemia, mas só em 7,7% dos pacientes com  $\alpha$ -talassemia. Ainda que a ligação entre hemólise e acidente vascular cerebral não é totalmente clara, Bernaudin *et al.* relataram que a probabilidade de TCD anormal aumenta com baixas concentrações de hemoglobina e com maior grau de hemólise.

Conforme literatura, Hsu *et al.* (2003) e Domingos *et al.* (2014) mostraram em suas pesquisas um efeito protetor da  $\alpha$ -talassemia no desenvolvimento de AVC na AF, pois a  $\alpha$ -talassemia foi mais frequente no grupo com TCD normal do que no grupo com TCD anormal. O mecanismo para o possível efeito protetor da  $\alpha$ -talassemia contra a doença cerebrovascular pode ser devido à diminuição da anemia, já que a anemia grave é um preditor de AVC em crianças com AF (HSU, 2003).

Os resultados clínicos obtidos pelos artigos mostram que os pacientes com HbS $\beta$ -talassemia apresentaram menos complicações cerebrovasculares do que pacientes HbSS. Pegelow *et al.* (2012) mostraram no seu trabalho que as taxas de infartos silenciosos e AVC foram significativamente maiores nas crianças com HbSS do que em crianças com HbS $\beta^+$ -tal

e HbS $\beta^0$ -tal. Belisário *et al.* (2015) demonstraram que crianças com os fenótipos HbS $\beta^+$  - tal e HbS $\beta^0$  - tal foram significativamente associadas a uma diminuição do risco de doença cerebrovascular em comparação a crianças com fenótipo SS.

### 7.2.3 Síndrome torácica aguda

Kunz *et al.* (2019) estudaram pacientes com HbSS e HbSC e demonstraram que 33,3% daqueles com HbSS apresentaram síndrome torácica aguda, enquanto 18,2% com HbSC tiveram esta complicação. Semelhantemente Lamarre *et al.* (2012) apresentaram que crianças com HbSS tiveram maiores taxas de síndrome torácica aguda do que crianças com HbSC. Ainda neste estudo, os autores relataram que as crianças com HbSC que desenvolveram síndrome torácica aguda tinham maior viscosidade sanguínea, menor deformidade e desagregação elevada de eritrócitos do que aquelas com HbSC e que nunca tiveram síndrome torácica aguda. Nesse sentido acreditam que esses parâmetros hemorreológicos podem afetar a vasculatura pulmonar (LAMARRE, 2012).

Em um estudo realizado por Powars *et al.* (2002) dos pacientes com Hb SC, 32% apresentaram um episódio de síndrome torácica aguda ao longo dos 40 anos do estudo. Lionnet *et al.* (2012) relataram que a STA teve prevalência de 20% nos pacientes com doença SC.

Os estudos mostram que a co-herança da  $\alpha$ -talassemia em pacientes com anemia falciforme não teve relação na síndrome torácica aguda. Em relação aos indivíduos com Hb S $\beta$ -tal, Adekile *et al.* (2017) e Kunz *et al.* (2019) não encontraram diferenças na frequência de síndrome torácica aguda nos pacientes com SS e S $\beta$ -tal.

### 7.2.4 Complicações esplênicas

A função esplênica parece ser mais preservada na doença da HbSC do que na anemia falciforme, mas ainda é prejudicada em comparação com a população em geral (NAGEL, 2003). No estudo de Colella *et al.* (2015), a autoesplenomegalia ocorreu em 84% dos pacientes com HbSS e em 45% com HbSC. No estudo de Carneiro-Procetti *et al.* (2018), o sequestro esplênico agudo ocorreu em 30% das crianças e 7,8% dos adultos com HbSS, enquanto que na doença da HbSC, foi 11,5% das crianças e 4,5% nos adultos. Silva-Filho *et al.* (2012) estudaram 96 crianças com DF, o sequestro esplênico ocorreu em 71,4% das crianças menores de três anos com HbSS e em 7,7% das com HbSC.

Segundo os trabalhos, a  $\alpha$ -talassemia não teve influência na preservação da função esplênica nos pacientes com AF (PANDEY, 2011).

Os pacientes com  $S\beta$ -tal tiveram aumento das complicações esplênicas. No estudo de Kunz et al. (2019), 29,2% dos pacientes com  $S\beta^0$ -tal e 25,9% com  $S\beta^+$ -tal apresentaram sequestro esplênico, enquanto 13,8% com SS tiveram essa complicação. Os pacientes com o fenótipo  $S\beta$ -tal também apresentaram um maior percentual de esplenectomia em comparação com SS. Yadav et al. (2016) relataram que um número significativamente maior de indivíduos com talassemia beta falciforme (82,6%) apresentou esplenomegalia em comparação com pacientes com AF (68,8%), e a esplenectomia foi duas vezes maior nos indivíduos com  $\beta$ -talassemia falciforme em comparação com indivíduos com AF. A frequência de esplenomegalia também foi significativamente maior (75%) em pacientes com  $S\beta$ -talassemia do que naqueles com doença de SS (25%) no estudo de Tyagy et al. (2003).

### 7.2.5 Priapismo

O ON tem um papel importante na função erétil, mas sua biodisponibilidade é diminuída pela hemólise. O ON peniano modula o relaxamento do músculo liso e vascular do pênis, o priapismo de baixo fluxo (forma mais comum na DF) pode ser resultado da disponibilidade reduzida de ON resultando em oclusão do fluxo venoso (NOLAN, 2005).

Na AF o priapismo está associado a baixa concentração de hemoglobina e com a presença de marcadores de hemólise, ou seja: contagem de reticulócitos, dosagem de bilirrubina indireta, de aspartato aminotransferase e de atividade LDH. Segundo os estudos, a co-herança da  $\alpha$ -talassemia é uma característica protetora ao priapismo na AF (VICARI, 2007). Hatzlhofer *et al.* (2021) mostraram que a presença de mutação  $\alpha^{3,7}$  diminuiu o risco de desenvolvimento de priapismo.

Nolan *et al.* (2005) mostraram em seu estudo que os pacientes com priapismo tinham concentrações menores de hemoglobina, hemólise aumentada e contagens mais altas de reticulócitos, leucócitos e plaquetas do que os controles, diminuindo assim a biodisponibilidade do ON. Nolan *et al.* relataram, também que o priapismo foi 1,4 vezes mais comum entre indivíduos com HbSS do que entre aqueles com HbS $\alpha$ -talassemia e 2,7 vezes mais comum do que entre indivíduos com doença HbSC.

Essa ereção indesejada e prolongada foi relatada em 20% dos pacientes com HbSC em um estudo feito por Lionnet *et al.* (2012) e sua frequência foi associada à taxa de hemólise. Carneiro-Proietti *et al.* (2018) demonstraram que a frequência de priapismo foi maior nos pacientes adultos com HbSS (27,8%) do que nos pacientes com HbSC (4,2%). Já Aleluia *et al.* (2017) não encontraram diferenças na frequência do priapismo entre os pacientes HbSS e HbSC.

Em relação aos pacientes com S $\beta$ -tal, no estudo de Yadav *et al.* (2016) apenas um paciente HbSS apresentou priapismo e nenhum paciente S $\beta$ -tal apresentou esse evento.

### 7.2.6 Úlcera de pernas

Quando ocorre a hemólise intravascular, isso facilita que a hemoglobina livre sequestre ON, causando diminuição da sua ação vasodilatadora sobre o endotélio vascular aumentando a vasoconstrição crônica, a dor e a hipóxia (GRANJA, 2020). Nesse sentido, complicações induzidas por hemólise, como as úlceras de pernas na AF, podem ser melhoradas por agentes que aumentem a biodisponibilidade de ON (NOLAN, 2006).

Segundo Nolan *et al.* (2006) as úlceras de pernas podem estar relacionadas a gravidade da anemia hemolítica e podem ser afetadas por modulares da AF. No seu estudo, os pacientes com úlcera de perna quando comparados com os controles tiveram concentração de hemoglobina mais baixo, contagens de leucócitos e reticulócitos mais altas e concentrações aumentados de bilirrubina e LDH. Mikobi *et al.* (2017) relataram que a complicação crônica de úlcera de perna foi menos frequente nos grupos de pacientes com AF e mutação  $\alpha^{3,7}$ , assim a talassemia alfa foi identificada como fator protetor contra úlceras de perna.

Em relação aos pacientes HbS $\beta$ -talassemia, Tyagi *et al.* (2003) relataram uma frequência de úlcera de pernas em 25% dos pacientes com HbSS e de 6,25% com S $\beta$ -tal. Úlceras de perna que não cicatrizam foram observadas no estudo de Yadav *et al.* (2016) em apenas 1,0% dos indivíduos com HbSS e em nenhum pacientes com S $\beta$ -tal.

Carneiro-Proietti *et al.* (2018) relataram que a frequência dos episódios de úlcera de pernas foi maior nos pacientes com fenótipo SS em comparação ao fenotipo SC; também demonstraram que as úlceras de pernas eram raras em crianças, com frequência de 0,9% em crianças SS e 0,3% em SC, mas se tornaram mais comum na idade adulta, presentes em

21,8% nos adultos SS e 4,1 nos SC. No estudo de Colella *et al.* (2015) as taxas de úlcera de pernas foram de 13% para indivíduos HbSS e 4% para indivíduos HbSC.

Como os fenótipos S $\alpha$ -tal, S $\beta$ -tal e SC diminuem significativamente as taxas de hemólise, esses pacientes podem apresentar uma menor frequência dessa complicação (da GUARDA, 2020).

### 7.2.7 Colelitíase

Como a colelitíase acontece devido à hemólise, a menor ocorrência desta complicação é esperada nos genótipos que apresentam hemólise reduzida e menor bilirrubina (VASAVDA, 2007). Martins *et al.* (2008) demonstraram que a coexistência da  $\alpha$ -talassemia diminuiu a chance de desenvolver cálculos biliares em pacientes com AF, esses pacientes apresentaram menos colelitíase e menor frequência de colecistectomia. Para os autores Adekile *et al.* (2017) e Yadav *et al.* (2016) não houve diferenças na frequência de colelitíase nos pacientes SS e S $\beta$ -talassemia.

Gualandro *et al.* (2015) acompanharam 156 pacientes com Hb SC e a colelitíase foi a segunda complicação crônica mais comum nesses pacientes, ficando atrás apenas da retinopatia. No estudo realizado por Aleluia *et al.* (2017) 17,3% dos pacientes com Hb SS e 7,7% com HbSC apresentaram colelitíase. Da Guarda *et al.* (2020) também encontraram maior frequência de colelitíase nos pacientes Hb SS (30,9%) do que nos com Hb SC (12,7%).

### 7.2.8 Osteonecrose

Os fatores envolvidos na patogênese da osteonecrose na DF não são completamente conhecidos, mas alguns mecanismos têm sido sugeridos: o alto hematócrito e a maior viscosidade sanguínea podem contribuir para o desenvolvimento desta complicação. (AKINYOOOLA, 2009).

Lemonne *et al.* (2013) analisaram os parâmetros hematológicos e hemorreológicos de pacientes com AF com e sem osteonecrose. Os fatores associados à osteonecrose nesses indivíduos incluiu idade, concentração de hemoglobina, agregação e deformabilidade de hemácias, maior hemólise, história prévia de COV e maior frequência de pacientes com  $\alpha$ -talassemia neste grupo. No entanto, Mikobi *et al.* (2017) demonstraram que a taxa de osteonecrose foi significativamente mais baixa no grupo de pacientes com a deleção  $\alpha$ <sup>3,7</sup> do que em pacientes sem  $\alpha$ -deleção.

Os dados encontrados na literatura mostram que a frequência da osteonecrose na HbS $\beta$ -tal foi controversa. Enquanto Adekile *et al.* (2017) e Tyagi *et al.* (2003) não encontraram diferenças na ocorrência dessa complicação entre os pacientes SS e S $\beta$ -tal; Yadav *et al.* (2016) demonstraram que a osteonecrose foi mais pronunciada entre os sujeitos com HbS $\beta$ -tal em comparação com os HbSS.

Nos trabalhos analisados, a incidência da osteonecrose na doença HbSC variou de 12 a 31%. No estudo de Lemonne *et al.* (2014) a osteonecrose estava entre as complicações crônicas mais comuns, presente em 31% dos pacientes. Gualandro *et al.* (2015) encontraram uma frequência de osteonecrose em pacientes Hb SC semelhante à de Lemonne, a taxa foi de 25,8%. No estudo de Colella *et al.* (2015), a osteonecrose foi muito mais frequente no grupo HbSC (39%) do que no grupo HbSS (10%). Carneiro-Procetti *et al.* (2018) também mostraram no seu trabalho que os pacientes com HbSC tinham maior frequência de osteonecrose quando comparados com os pacientes HbSS.

### 7.2.9 Infecções

A co-herança da  $\alpha$ -talassemia parece não influenciar nas manifestações esplênicas dos pacientes com AF,  $\alpha$ -talassemia na AF também parece não influenciar a ocorrência de infecções (CAMILO-ARAÚJO, 2014; SOARES, 2018; TARER, 2006). Silva-Filho *et al.* (2012) foi o único que associou a presença da deleção -a<sup>3.7</sup> em crianças com menos eventos infecciosos.

Observou-se neste estudo que a ocorrência de infecções com pacientes com talassemia  $\beta$  falciforme em relação aos pacientes com anemia falciforme é controverso. Estudos realizados por Kunz *et al.* (2019) e Yadav *et al.* (2016) não apresentaram diferenças na frequência desta complicação. Tyagi *et al.* (2013) relataram que 12,5% dos pacientes HbS $\beta$ -tal apresentaram infecção no peito, enquanto nenhum paciente com doença SS apresentou esta complicação.

Como já visto, os pacientes com doença da HbSC têm função esplênica mais preservada em relação aos pacientes com HbSS (CARNEIRO-PROCETTI, 2018). Dessa forma pode-se esperar que esses indivíduos tivessem menor risco de bacteremia. Contudo, a ocorrência de infecções nos indivíduos com SC foi controversa. No estudo de da Guarda *et al.* (2020) e Carneiro-Procetti *et al.* (2018) os pacientes com HbSS tiveram um maior número de casos de infecções quando comparados com os pacientes HbSC. Silva-Filho *et al.* (2012)



demonstraram que a infecção foi o evento que afetou um maior número de crianças (88,9%) e que ocorreu com maior frequência, mas essa frequência não teve diferença entre os pacientes com HbSS e HbSC. Estudos realizados por Aleluia *et al.* (2017) corroboram esses resultados e demonstraram que não foi encontrado diferença na frequência de episódios infecciosos entre os pacientes HbSS e HbSC.

#### **7.2.10 Perfil lipídico**

Os índices reduzidos de colesterol nos indivíduos com anemia falciforme pode ser devido à hemólise e a maior utilização dos lipídios no estado de hiperproliferação de eritrócitos na medula óssea. O estresse oxidativo crônico também perturba a homeostase lipídica e torna o LDL mais vulnerável à oxidação, sendo removido rapidamente pelo sistema retículo endotelial, colaborando para a hipocolesterolemia (NAOUM, 2005). Contudo, mais estudos são necessários para esclarecer os meios que levam à hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia na síndrome falciforme.

O perfil lipídico de pacientes com HbSC tem sido pouco investigado. Os indivíduos HbSC nos estudos de Aleluia *et al.* (2017) da Guarda *et al.* (2020) e Lalanne-Mistrih *et al.* (2018) apresentaram um metabolismo lipídico aumentado, com concentrações mais altas de colesterol total, LDL, HDL e menor triglicérideo quando comparados com os pacientes com HbSS. Lalanne-Mistrih *et al.* também compararam os pacientes controles no seu estudo com os pacientes com HbSS e HbSC; e demonstraram que aqueles com Hb SC exibiram valores médios intermediários de colesterol, HDL e LDL, maiores do que os encontrados nos pacientes com AF, mas menores do que os detectados no grupo controle (LALANNE-MISTRIH, 2018).

Em relação aos pacientes com talassemia  $\beta$  falciforme, as concentrações de colesterol total, HDL e triglicérides foram maiores quando comparados com os pacientes com anemia falciforme, mas ainda, menores do que nos indivíduos saudáveis (RAHIMI, 2006).

#### **7.2.11 Hipertensão Pulmonar**

Taylor *et al.* (2018) tinham a hipótese de que as mutações da hemoglobina que diminuía a taxa de hemólise na DF poderiam ter um efeito protetor no desenvolvimento da hipertensão pulmonar, mas, inesperadamente, no seu estudo, a presença da  $\alpha$ -talassemia coincidente não foi associada à proteção contra a HP. Taylor *et al* acredita que a diminuição

do grau da hemólise da  $\alpha$ -talassemia pode ter sido pequeno ficando abaixo do limiar de detecção. Eles sugerem que estudos futuros mais aprofundados em uma população maior são necessários para determinar se outros fatores genéticos influenciam o risco de desenvolver de HP na doença falciforme (TAYLOR, 2008).

Estudos disponíveis na literatura mostram que a hipertensão pulmonar foi menos frequentes nos pacientes com doença SC. Nelson *et al.* (2007) mostraram que houve maior prevalência de HP em crianças com Hb SS em comparação com aquelas com doença Hb SC e que as crianças com HP apresentaram maior contagem absoluta de reticulócitos quando comparadas com aquelas sem HP. O fenótipo da Hb SC no estudo de Gladwin *et al.* (2004) foi associado a uma velocidade de jato regurgitante tricúspide significativamente reduzida, que está relacionado a reduzida taxa de hemólise nesses pacientes. A hipertensão pulmonar também foi mais comum em pacientes com HbSS do que em pacientes com HbSC. 44% versus 6%, respectivamente, no estudo de Chaudry *et al.* (2011).

#### **7.2.12 Retinopatia falciforme**

O acontecimento inicial na patogênese da retinopatia falciforme é a vaso oclusão que acontece, na maioria das vezes, na região periférica da retina e está relacionada à interação entre as hemácias irreversivelmente falcizadas e o endotélio vascular (VILELA, 2007). Os estudos têm relatado que a prevalência da retinopatia na DF é influenciada pelo genótipo da hemoglobinopatia e segundo a literatura analisada, os genótipos SC e S $\beta$  talassemia estão relacionados à maior frequência no desenvolvimento de retinopatia na DF (MOHAMMED, 2010; ROSENBERG, 2011).

A frequência da retinopatia falciforme nos indivíduos com doença SC pode chegar até 70%. A maior sobrevida desses indivíduos, os altos percentuais de hematócrito, maior viscosidade sanguínea e aumento da densidade celular podem ser responsáveis pela maior prevalência de retinopatia nesses pacientes (MOHAMMED, 2010). Além da maior prevalência, a retinopatia acontece mais cedo nos indivíduos SC, começando no início da primeira década de vida com picos na terceira e quarta décadas (DOWNES, 2005).

Gill *et al.* (2008) relataram que a idade média de início da retinopatia proliferativa foi 13,7 anos nos pacientes SC e 16 anos no fenotipo SS. No estudo de Downes *et al.* (2005) o desenvolvimento da forma proliferativa também começou mais cedo entre os indivíduos com SC, com o primeiro caso aos oito anos de idade, e 16 anos para os indivíduos com SS. Eles

também demonstraram que o risco de início dessa complicação nos pacientes SC foi 4,2 vezes maior do que em SS. Leveziel *et al.* (2012) encontraram frequência de PSR em 54,6% dos pacientes com SC e em 18,1% dos pacientes com SS.

Na pesquisa de Rosenberg *et al.* (2011), os pacientes com os genótipos S $\beta$  talassemia e SC apresentaram maior frequência de retinopatia proliferativa e não proliferativa do que os pacientes SS. O paciente mais jovem com HbSC e PSR tinha 11 anos, e o mais jovem HbSS com PSR tinha 13 anos de idade.

### **7.2.13 Complicações Renais**

Day *et al.* (2012) demonstraram associação entre o grau e a prevalência de albuminúria e marcadores de hemólise aumentada. A talassemia alfa, presente em 34% dos pacientes com anemia falciforme, teve efeito protetor contra a albuminúria neste grupo. Nos pacientes com HbSC o valor médio de albuminúria foi menor do que nos pacientes SS nos estudos de Lima *et al.* (2006) Ranque *et al.* (2013) e Drawz *et al.* (2016) e a albuminúria estava associada ao nível de hemólise nos pacientes SS.

No estudo de Lionnet *et al.* (2012) a nefropatia foi muito menos frequente em pacientes com Hb SC do que Hb SS (13% vs. 84%). A hiperfiltração glomerular avaliada pela TFG foi encontrada em 5%, a albuminúria em 7% e a insuficiência renal crônica em 2% na coorte de pacientes jovens com Hb SC do estudo; em comparação com 51% de hiperfiltração glomerular, 59% de albuminúria e 7% de insuficiência renal em pacientes Hb SS. Os autores concluíram que a glomerulopatia falciforme é raramente encontrada em pacientes com Hb SC (LIONNET, 2012). Oteng-Ntim *et al.* (2014) encontraram taxas de insuficiência renal baixas tanto entre os pacientes HbSC como HbSS. Das 109 gestantes do estudo, apenas quatro (3,7%) apresentaram insuficiência renal, dessas, três tinham HbSS e 1 HbSC.

Em contraste, no trabalho de Rees *et al.* (2015), da Guarda *et al.* (2020) Dalibalta *et al.* (2010) e Carneiro-Procetti *et al.* (2018), os pacientes com Hb SC quando comparados com Hb SS apresentaram níveis de creatinina mais elevados, sugerindo que a hiperfiltração glomerular ocorre mais tarde do que na Hb SS.

#### 7.2.14 Transfusão sanguínea

Como visto, a Hb S $\alpha$ -talassemia, Hb S $\beta$ -talassemia e Hb SC estão associadas a diminuição da gravidade de muitas manifestações clínicas da DF e melhora do quadro hematológico com menor hemólise, maior concentração de hemoglobina e hematócrito, nesse sentido, espera-se que a necessidade de transfusão sanguínea entre esses pacientes seja diminuída em comparação aos homozigotos SS.

Em relação à Hb S $\alpha$ -talassemia, Mikobi *et al.* (2017) e Pandey *et al.* (2011) demonstraram em seus estudos que pacientes com  $\alpha$ -talassemia e AF coexistentes tinham menor dependência de transfusões de sangue do que os pacientes com anemia falciforme sem  $\alpha$ -deleções. Já Soares *et al.* (2018) não observaram correlação estatisticamente significativa entre a presença de  $\alpha$ -talassemia e necessidade de transfusões sanguíneas.

Os estudos analisados sobre a transfusão sanguínea nos pacientes com talassemia  $\beta$  falciforme foram controversos. Tyagi *et al.* (2003) relataram que 62,5% dos pacientes com Hb S $\beta$ -talassemia e 37,5% com Hb SS necessitaram de transfusão de sangue. Adekile *et al.* (2017) e Yadav *et al.* (2016) não encontraram diferença nas frequências de transfusão entre os pacientes SS e S $\beta$ -ta.

Os dados da literatura sugerem que os pacientes com Hb SC necessitaram de menos transfusão de sangue. Oteng-Ntim *et al.* (2014) acompanharam 109 gestantes com DF durante 12 meses, as mulheres com Hb SS foram mais propensas a receber uma transfusão durante a gravidez do que mulheres com Hb SC (43,1% Hb SS vs. 6,8% Hb SC). Nos estudos de Poulter *et al.* (2010) e Carneiro-Procetti *et al.* (2018), nos pacientes com Hb SC as taxas de transfusões de sangue foram significativamente menor do que naqueles com Hb SS.

Rezende *et al.* (2018) estudaram uma coorte de 461 recém-nascidos com Hb SC, a transfusão de hemácias foi necessário em 23,4% das crianças, 15,0% destas receberam uma única vez e 8,4% duas ou mais vezes, e 76,6% das crianças não receberam transfusão.

#### 7.2.16 Melhora na sobrevida

Sabe-se que indivíduos com doença falciforme têm uma expectativa de vida reduzida. Os preditores de mortalidade conhecidos na DF incluem além dos parâmetros hematológicos como a anemia e hemólise, mas também as complicações clínicas da doença, condições

ambientais e socioeconômicas. Décadas atrás, menos da metade das crianças com AF alcançavam a vida adulta, mas hoje, vários fatores como, a triagem neonatal, programas de transfusão crônica, atendimento médico e medicação contribuem para melhor sobrevivência desses pacientes (HATZLHOFER, 2021; QUINN, 2004).

Os pacientes com anemia falciforme e portadores da  $\alpha$ -talassemia foram associados a uma sobrevida mais longa em comparação aos pacientes sem a  $\alpha$ -talassemia. (HATZLHOFER, 2021; WONKAM, 2014).

O prognóstico geral da doença da Hb SC também é melhor do que para a AF (NAGEL, 2003). Quinn *et al.* (2004) estudaram 711 indivíduos com DF, durante o período do estudo, houveram 25 mortes, desses, 15 estavam relacionadas a complicações da doença e todas ocorreram em indivíduos com Hb SS. Os pesquisadores fizeram curvas de sobrevivência e demonstraram que os indivíduos SC tiveram sobrevida significativamente melhor do que aqueles com SS. Em um estudo realizado por Elmariah *et al.* (2014), que incluiu 542 indivíduos com DF, a sobrevida média geral para Hb SS e  $S\beta^0$  foi de 58 anos e para Hb SC e para  $S\beta^+$  foi de 66 anos.

Apesar de que interações falciformes nos estudos analisados mostraram melhora da sobrevida, vale ressaltar que a expectativa de vida dos pacientes com DF depende do contexto em que esses pacientes vivem e do maior acesso aos cuidados preventivos e de emergência (PECKER, 2017).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As hemoglobinopatias são as doenças hereditárias mais frequentes em todo o mundo, nesse sentido, o entendimento aprofundado da fisiopatologia dessas doenças é essencial para busca de novas e mais eficaz abordagens terapêuticas. Como já visto, as manifestações clínicas da doença falciforme têm etiologias multifatoriais e, nesse sentido, apenas os fatores genéticos não são capaz de prever as complicações.

Com a realização deste trabalho, pode-se observar que a anemia falciforme é a variante mais estudada da doença falciforme. Devido a dificuldades e elevado custo do diagnóstico laboratorial para confirmação das interações das hemoglobinopatias, na maioria das vezes, as variantes da DF são classificadas como AF. Esse fato contribui para a escassez de estudos sobre o perfil hematológico e clínico dos pacientes com HbS $\alpha$ -talassemia, Hb S $\beta$ -talassemia e Hb SC.

Com a presente revisão, mostrou-se que os portadores de interações nas síndromes falcêmicas com talassemia e hemoglobinopatia C apresentaram melhora dos índices hematológicos, com anemia leve, menor risco de polimerização e menos células irreversivelmente falcizadas. Os VCMs mais baixos encontrados nos estudos melhoraram a reologia das hemácias, favorecendo o fluxo sanguíneo nos vasos. Esses pacientes também apresentaram redução da taxa de hemólise e menor leucocitose e reticulocitose, fatores associados à gravidade da doença falciforme.

O hematócrito mais alto encontrado nos portadores de Hb S $\alpha$ -talassemia, Hb S $\beta$ -talassemia e Hb SC aumenta a viscosidade sanguínea, que pode prejudicar o fluxo das hemácias e contribuir para um maior risco de determinadas complicações, como osteonecrose e retinopatia. Em relação a outras manifestações clínicas da SCD, os portadores das interações de hemoglobinopatias, no geral, tiveram melhora do quadro clínico, com menor risco desenvolver acidente cérebro vascular, colelitíase, úlcera de pernas, priapismo e hipertensão pulmonar. Enquanto que outras complicações, ainda apresentam contradições.

Dessa forma, pôde-se concluir que é necessária uma investigação mais profunda dos supostos casos de pacientes com AF, para que eles não sejam submetidos a procedimentos desnecessários, podendo prever as manifestações clínicas e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

- ADEKILE, A. D.; HUISMAN, T. H. J. HbF na anemia falciforme. **Experientia**. 1993.
- ADEKILE, A. D.; KUTLAR, F.; MCKIE, K.; ADDINGTON, A.; ELAM, D.; HOLLEY, L.; CLAIR, B; KUTLAR, A. A influência da uridina difosfato glucuronosil transferase 1A promotoras polimorfismos,  $\beta$  S -globina haplotipo do gene, co-herdado  $\alpha$  -talassemia traço e Hb F no soro em estado estacionário níveis de bilirrubina na anemia falciforme. **European Journal of Hematology**. 2005.
- ADEKILE, A. D.; AKBULUT, N.; AZAB, A. F.; AL-SHARIDA, S.; THOMAS, D. O fenótipo falciforme  $\beta$ -talassemia. **Journal of Pediatric Hematology / Oncology**: julho de 2017
- ADORNO, E. V.; ZANETTE, A.; LYRA, I.; SOUZA, C. C.; SANTOS, L. F.; MENEZES, J. F.; DUPUIT, M. F.; ALMEIDA, M. N. T.; REIS, M. G.; GONÇALVES, M. S. Os haplótipos do cluster de genes  $\beta$ -globina na célula falciforme Pacientes com anemia do Nordeste do Brasil: Uma Visão Clínica e Molecular. **Hemoglobin**. 2004
- ADORNO, E. V.; ZANETTE, A.; LYRA, I.; SEIXAS, M. O.; REIS, S. M. G.; GONÇALVES, M. S. Características clínicas e moleculares da anemia falciforme no nordeste do Brasil. **Genética e Biologia Molecular**. 2008,
- AJUWON, M. D.; OLAYEMI, E.; BENNEH, A. A. Níveis plasmáticos de alguns parâmetros de coagulação em pacientes com doença HbSC em estado estacionário. **Pan Afr Med J**. 2014
- ALELUIA M. M.; da GUARDA, C. C.; SANTIAGO, R. P.; FONSECA, T. C.; NEVES, F. I.; DE SOUZA, R. Q.; FARIAS, L. A.; PIMENTA, F. A.; FIUZA, L. M.; PITANGA, T. N.; FERREIRA, J. R.; ADORNO, E. V.; CERQUEIRA, B. A.; GONÇALVES, M. S. Associação de marcadores clássicos e estabelecimento do subfenótipo dislipidêmico da anemia falciforme. **Lipids Health Dis**. 11 de abril de 2017.
- ALELUIA, M. M.; FONSECA, T. C. C.; SOUZA, R. Q.; NEVES, F. I.; DA GUARDA, C. C.; SANTIAGO, R. P.; CUNHA, B. L. A.; FIGUEIREDO, C. V. B.; SANTANA, S. S.; DA PAZ, S. S.; FERREIRA, J. R. D.; CERQUEIRA, B. A. V.; GONÇALVES, M. S. Estudo comparativo da anemia falciforme e da hemoglobina SC: caracterização clínica, biomarcadores laboratoriais e perfis genéticos. **BMC Hematol**, 2017.
- ALEXANDER, N.; HIGGS, D.; DOVER, G.; SERJEANT, G. R. Existem fenótipos clínicos da doença falciforme homozigótica ?. **British Journal of Hematology**, 2004.
- ALMEIDA, R. A; BERETTA, A. L. R. Z, Anemia falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão da literatura, **Revista brasileira de análises Clínicas**, v.49, n.2, p.131-134, São Paulo, 2017.
- ALMEIDA, A.; ROBERTS, I. Envolvimento ósseo na doença das células falciformes. **British Journal of Hematology**. (2005), 129: 482-490
- ALKINDI, S. Y.; PATHARE, A.; ZADJALI, S. A.; PANJWANI, V.; WASIN, F.; KHAN, H.; PRADEEP, C.; Krishnamoorthy, R.; ALKINDI, S. Bilirrubina total sérica, não colelitíase, é influenciada pelo polimorfismo UGT1A1, alfa talassemia e haplótipo  $\beta$ s: primeiro relatório

de comparação entre genes árabes-indianos e africanos. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, 2015.

ANGULO, I. L.; PICADO, S. B. R. Hemoglobina C em homozigose e interação com talassemia beta. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo 2009.

ANTONARAKIS, S. E.; KAZAZIAN, H. H. Jr.; ORKIN, S. H. DNA polymorphism and molecular pathology of the human globin gene clusters. **Hum Genet**. 1985.

AMBRUSKO, S. J.; GUNAWARDENA, S.; SAKARA, A.; WINDSOR, B.; LANFORD, L.; MICHELSON, P.; KRISHNAMURTI, L. Elevação da velocidade do jato regurgitante tricúspide, um marcador de hipertensão pulmonar em crianças com doença falciforme. **Pediatr. Blood Cancer**. 2006.

AKINYoola, A. L.; ADEDIRAN I. A.; ASALEYE, C. M.; BOLARINWA, A. R. Fatores de risco para osteonecrose da cabeça femoral em pacientes com doença falciforme. **Int Orthop**. 2009.

AYGUN, B.; MORTIER, N. A.; SMELTZER, M. P.; HANKINS, J. S.; WARE, R. E. Hiperfiltração glomerular e albuminúria em crianças com anemia falciforme. **Pediatr Nephrol**. Agosto de 2011.

AYÉROUÉ, J.; KAFANDO, E.; KAM, L.; GUÉ, E.; VERTONGEN, F.; FERSTER, A.; COTTON, F.; GULBIS, B. Doença falciforme da hemoglobina: Experiência do Hospital Universitário Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou, Burkina Faso. **Archives de Pédiatrie**, 2009.

BABADOKO, A. A.; IBINAYE, P. O.; HASSAN, A.; YUSUF, R.; IJEI, I. P.; AIYEKOMOGON, J., AMINU, S. M.; HAMIDU, A. U. Autosplenectomia da doença falciforme em zaria, Nigéria: uma avaliação ultrassonográfica. **Oman Med J**. Mar 2012

BACKES, C. E.; MALMANN, F. G.; DASSI, T.; BAZZO, M. L.; SANTOS-SILVA, M. C. Triagem neonatal como um problema de saúde pública. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. vol.27 no.1 São José do Rio Preto Jan./Mar. 2005

BALLAS, S. K.; MOHANDAS, N. Microrreologia de hemácias e reologia do sangue falciforme. **Microcirculation**, 2004.

BARABINO, G. A.; PLATT, M. O.; KAUL, D. K. Sickle cell biomechanics. **Annu Rev Biomed Eng**. 2010; 12: 345-67.

BARTOLUCCI, P.; BRUGNARA, C.; TEIXEIRA-PINTO, A.; PISSARD, S.; MORADKHANI, K.; JOUAULT, H.; GALACTEROS, F. A densidade eritrocitária nas síndromes falciformes está associada a manifestações clínicas específicas e hemólise. **Blood** 2012.

BELISÁRIO, A. R.; RODRIGUES, C. V.; MARTINS, M. L.; SILVA, C. M.; VIANA, M. B. A co-herança da talassemia  $\alpha$  diminui o risco de doença cerebrovascular em uma coorte de crianças com anemia falciforme. **Hemoglobin**. 2010;

BELISÁRIO, A.R.; VIANA, M. B. Efeitos da talassemia alfa nas manifestações clínicas e hematológicas da anemia falciforme: uma revisão sistemática. **Revista Médica de Minas Gerais**. Dezembro de 2010.



- BELISÁRIO, A. R.; NOGUEIRA, F. L.; RODRIGUES, R. S.; TOLEDO, N. E.; CATTABRUIGA, A. L. M.; VELLOSO-RODRIGUES, C.; DUARTE, O. C.; SILVA, C. M.; VIANA, M. B. Associação de polimorfismos do gene alfa-talassemia, TNF-alfa (-308G> A) e VCAM-1 (c.1238G> C) com doença cerebrovascular em uma coorte de recém-nascidos de 411 crianças com anemia falciforme. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, 2015.
- BERNAUDIN, F.; VERLHAC, S.; CHEVRET, S.; TORRER, M.; COIC, L.; KAMDEM, A. A.; HAU, I.; NEONATO, M. G.; DELACOURT, C. A deficiência de G6PD, a ausência de talassemia  $\alpha$  e os táxons hemolítica basal são fatores de risco independentes considerados para alimentar cerebrais anormalmente altas em pacientes com anemia falciforme. **Blood** 2008.
- BERNAUDIN, F.; VERLHAC, S.; ARNAUD, C.; KAMDEM, A.; CHEVRET, S.; HAU, I.; COIC, L.; LEVEILLÉ, E.; LEMARCHAND, E. et al. Impacto da triagem Doppler transcraniana precoce e terapia intensiva no resultado da vasculopatia cerebral em uma coorte de anemia falciforme de recém-nascidos. **Blood** 2011.
- BISOL, T.; FIOR, O.; ESTEVES, J. F.; FRIDERICH, J. R. Influência do genótipo da hemoglobinopatia falciforme nas manifestações retinianas em pacientes de um hospital universitário. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**. 2000.
- BONINI-DOMINGOS, C. R. As hemoglobinopatias e a diversidade genética da população brasileira. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** vol.31 no.6 São Paulo. 2009
- BRUGNARA, C. Sickle cell disease: From membrane pathophysiology to novel therapies for prevention of erythrocyte dehydration. **J. Pediat. Hematol. Oncol.** v. 25, p. 927-933, 2003.
- BRUNETTA, D. M.; CLÉ, D. V.; HAES, T. M.; RORIZ-FILHO, J. S.; MORIGUTI, J. C. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. **Medicina (Ribeirão Preto)**, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 231-237, 2010.
- CAMILO-ARAÚJO, R. F.; AMANCIO, O. M. S.; FIGUEIREDO, M. S.; CABAÑAS-PEDRO, A. C.; BRAGA, J. A. P. Análise molecular e associação com manifestações clínicas e laboratoriais em crianças com anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2014.
- CANCADO, R. D. Talassemias alfa. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 28, n. 2, pág. 86-87, junho de 2006.
- CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2007, v. 29, n. 3, pp. 204-206.
- CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; KELLY, S.; MIRANDA-TEIXEIRA, C.; SABINO, E. C.; ALENCAR, C. S.; CAPUANI, L.; ET AL. Perfil clínico e de ancestralidade genética de uma grande coorte multicêntrica de doença falciforme no Brasil. **Br J Haematol**. Setembro de 2018.
- CHAAR, V.; KÉCLARD, L.; ETIENNE-JULAN, M.; DIARA, J. P.; ELION, J.; KRISHNAMOORTHY, R; ROMANA, M. O polimorfismo *UGT1A1* supera o efeito modesto da deleção (-3,7 kb)  $\alpha$ -talassemia na colelitogênese na anemia falciforme. **Sou. J. Hematol.**, 2006.

CHAUDRY, R. A.; CIKES, M.; KARU, T.; HUTCHINSON, C.; BALL, D.; SUTHERLAND, G.; ROSENTHAL, M.; BUSH, A.; CROWLEY, A. Doença falciforme pediátrica: hipertensão pulmonar, mas resistência vascular normal. **Arch Dis Child**. 2011.

CHINELATO-FERNANDES, A. R.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Metodologias laboratoriais para diagnóstico de hemoglobinas variantes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 28, n. 1, pág. 65-67, março de 2006.

COLELLA, M. P.; de PAULA, E. V.; MACHADO-NETO, J. A.; CONRAN, N.; ANNICHINO-BIZZACCHI, J. M.; COSTA, F. F.; OLALLA-SAAD, S. T.; TRAINA, F. Marcadores de hipercoagulabilidade elevados na doença de hemoglobina SC. **Haematologica**. Abril de 2015.

CONNES, P.; VERLHAC, S.; BERNAUDIN, F. Avanços na compreensão da patogênese da vasculopatia cerebrovascular na anemia falciforme. **Br J Haematol**. 2013.

CORDEIRO, A. M.; OLIVEIRA, G. M.; RENTERIA, J. M.; GUIMARAES, C. A. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Rev. Col. Bras. Cir**, v. 34, n. 6, p. 428-431, 2007.

COX, S. E.; MAKANI, J.; SOKA, D.; L'ESPERENCE, V. S.; KIJA, E.; DOMINGUEZ-SALAS, P.; NEWTON, C. R. J.; BIRCH, A. A.; PRENTICE, A. M.; KIRKHAM, F. J. Polimorfismos de Haptoglobina, alfa-talassemia e glicose-6-fosfato desidrogenase e risco de Doppler transcraniano anormal entre pacientes com anemia falciforme na Tanzânia. **Br J Haematol**, 2014.

da GUARDA, C. C.; YAHOUÉDÉHO, S. C. M. A.; SANTIAGO, R. P.; NERES, J. S. S.; FERNANDES, C. F. L.; ALELUIA M. M., et al. Doença falciforme: Uma distinção dos dois genótipos mais frequentes (HbSS e HbSC). **PLOS ONE**. 2020.

DAMPIER, C.; ELY, B.; BRODECKI, D.; COLEMAN, C.; AERTKER, L.; SENDECKI, J. A.; LEIBY, B.; KESLER, K.; HYSLOP, T.; STUART, M. Características da dor e trajetórias de dor relacionadas à idade em bebês e crianças pequenas com doença falciforme. **Pediatr Blood Cancer**. Fev 2014;

DALIBALTA, S.; ELLORY, J. C.; BROWNING, J. A.; WILKINS R. J.; REES, D. C.; GIBSON, J. S. Novas características de permeabilidade de glóbulos vermelhos de pacientes com células falciformes heterozigotos para HbS e HbC (genótipo HbSC). **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, Volume 45, Issue 1, 2010.

DARBARI, D. S.; ONYEKWERE, O.; NOURAI, M.; MINNITI, C. P.; LUCHTMAN-JONES, L.; RANA, S.; SABLE, C.; ENSING, G.; DHAM, N.; CAMPBE, A.; ARTETA, M.; GLADWIN, M. T.; CASTRO, O.; TAYLOR, J. G.; KATO, G. J.; GORDEUK, V. Marcadores de frequência de episódios dolorosos vaso-oclusivos graves em crianças e adolescentes com anemia falciforme. **The Journal of Pediatrics**, 2012.

DAVID, R. C.; JÚNIOR, H. V. M.; RODRIGUES, M. P. M. Alterações oculares e eletrorretinográficas na doença falciforme. **Arq Bras Oftalmol**. 2011.

DAY, T. G.; DRASAR, E. R.; FULFORD, T.; SHARPE, C. C.; THEIN, S. L. Associação entre hemólise e albuminúria em adultos com anemia falciforme. **Haematologica**, 2012.

de Freitas, L. G. A.; ISAAC, D. L. C.; TANNURE, W. T.; LIMA, E. V. S.; ABUD, M. B.; TAVARES, R. S.; FREITAS, C. A.; ÁVILA, M. P. Alterações retinianas apresentadas em pacientes portadores de hemoglobinopatia falciforme atendidos em um Serviço Universitário de Oftalmologia. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**. 2011

DEANE, C. R.; GOSS, D.; O'DRISCOLL, S.; MELLOR, S.; POHL, K. R.; DICK, M. C.; ALTURA, S. E.; REES, D. C. Doppler transcraniano e avaliação do risco de AVC em crianças com doença de HbSC. **Arquivos de doenças na infância**, 2008.

DIAS-PENNA, K. G. B.; MELO-REIS, P. R.; MESQUITA, M. M.; SILVA, J. B.; BATAUS, L. A. M. . Dificuldades na identificação laboratorial da talassemia alfa. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 2, p. 91-97, Apr. 2010.

DOMINGOS, I. F.; FALCÃO, D. A.; HATZLHOFFER, B. L.; CUNHA, A .F.; SANTOS, M. N.; ALBUQUERQUE, D. M.; FERTRIN, K. Y.; COSTA, F. F.; AZEVEDO, R. C.; MACHADO, C. G.; ARAÚJO, A. S.; LUCENA-ARAUJO, A. R.; BEZERRA, M. A. Influência do haplótipo  $\beta$  s e  $\alpha$ -talassemia no desenvolvimento de AVC em uma população brasileira com anemia falciforme. **Ann Hematol**, 2014

DOWNES, S. M.; HAMBLETON, I. R.; CHUANG, E. L.; LOIS, N.; SERJEANT, G. R.; BIRD, A. C. Incidência e história natural da retinopatia falciforme proliferativa: observações de um estudo de coorte. **Ophthalmology**, 2005.

DRAWZ, P.; AYYAPPAN, S.; NOURAIE, M.; SARAF, S.; GORDEUK, V.; HOSTETTER, T.; GLADWIN, M. T.; LITTLE, J. Doença renal entre pacientes com doença falciforme, hemoglobina SS e SC. **CJASN**, fev. de 2016.

ELMARIAH, H.; GARRETT, M. E.; DE CASTRO, L. M.; JONASSAINT, J. C.; ATAGA, K. I.; ECKMAN, J. R.; ASHLEY-KOCH, A. E.; TELEN, M. J. Fatores associados à sobrevivência em uma coorte contemporânea de doença falciforme de adultos. **Am J Hematol**. Maio de 2014.

ELLER, Rodrigo; SILVA, DB. Avaliação de um programa de triagem neonatal para doença falciforme. **J. Pediatr.** (Rio J.) vol.92 no.4 Porto Alegre July/Aug. 2016

FAIRBANKS, V.F. & Klee, G.G. Biochemical aspects of Hematology. *In: Tietz, N.W. Fundamentals of clinical chemistry*. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1987, v. 2, cap. 24, p. 789-824.

FERRAZ, M. H. C.; MURAO, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, p. 218-222, set. 2007

FERREIRA, L. S.; BACH, S. L. Hemoglobinopatias: distúrbios da hemoglobina no Brasil e diagnósticos laboratoriais. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**. 2019.

FIGUEIREDO, M. S. O estado composto: Hb S / beta-talassemia. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. Vol.37 no.3 São Paulo. 2015.

FLANAGAN, J. M.; FROHLICH, D. M.; HOWARD, T. A.; SCHULTZ, W. H.; CRISCOLL, C.; NAGASUBRAMANIAN, R.; MORTIER, N. A.; KIMBLE, A. C.; AYGUN, B.; ADAMS, R. J.; HELMS, R. W.; WARE, R. E. Preditores genéticos para acidente vascular cerebral em crianças com anemia falciforme. **Blood** 2011.

FROED, A.; CRESPO, A. P. M.; QUIRINO, B. R.; SILVA, C. A. C.; MATOS, F. G.; BELÉM, F. S.; RIBEIRO, L. A.; SANTOS, R. C. Colelitíase em paciente com doença falciforme. **Rev Med Minas Gerais**. 2012.

GALANELLO, R. ORIGA, R. Beta-thalassemia. **Orphanet Journal Rare Diseases**. 2010.

GARNIER, Y.; FERDINAND, S.; ETIENNE-JULAN, M.; ELANA, G.; PETRAS, M.; DOUMDO, L.; TRESSIERES, B.; LALANNE-MISTRITH, M. L.; HARDY-DESSOURCES, M. D.; CONNES, P. ROMANA, M. Diferenças de padrões de micropartículas entre pacientes com anemia falciforme e hemoglobina SC. **Plos One**. 2017.

GILL, H. S.; LAM, W. C. Uma estratégia de triagem para a detecção de retinopatia falciforme em pacientes pediátricos. **Canadian Journal of Ophthalmology**, 2008.

GLADWIN, M. T.; SACHDEV, V.; SHIZUKUDA, Y.; PLEHN, J. F.; MINTER, K.; COLES, W. A.; NICHOLS, J. S.; ERNST, I.; HUNTER, L. A.; BLACKWELDER, W. C.; SCHECHTER, A. N.; RODGERS, G. P.; CASTRO, O.; OGNIBENE, F. P. Hipertensão pulmonar como fator de risco de morte em pacientes com doença falciforme. **N Engl J Med**, 2004.

GRANJA, P. D.; MAGALHÃES, S. B.; PERONDI, F.; LIMA, R. B. F.; MARTINS, C. L. M.; MARQUES, M. A.; OLIVEIRA, J. C. P. Úlceras de perna em pacientes com anemia falciforme. **Jornal Vascular Brasileiro**. 2020, v. 19.

GONZALÉZ, F. A.; BLÁZQUEZ, C.; ROPERO, P.; BRICEÑO, O.; ALAEZ, C.; BENAVENTE, M. P. C.; PEÑA, M. M. A.; VILLEGAS. Associação de hemoglobinopatia e alfa talassemia. Estudo de 45 pacientes. **Medicina Clínica**. 2005.

GUALANDRO, S. F. M.; FONSECA, G. H. H.; YOKOMIZO, I. K.; GUALANDRO, D. M.; SUGANUMA, L. M. (2015), Estudo de coorte de pacientes adultos com doença de hemoglobina SC: características clínicas e preditores de mortalidade. **Br J Haematol**, 171: 631-637

GUILLIAMS, K. P.; FIELDS, M. F.; HULBERT, M. L. Prevalência acima do esperado de infartos cerebrais silenciosos em crianças com doença de hemoglobina SC. **Blood**, 2015.

HANNEMANN, A.; REES, D. C.; TEWARI, S.; GIBSON, J. S. Homeostase de cátions em células vermelhas de pacientes com doença falciforme heteróloga para HbS e HbC (genótipo HbSC). **EBioMedicine**, 2015.

HARTEVELD, C. L.; HIGGS, D. R.  $\alpha$ -thalassemia. **Orphanet J Rare Dis** 5, 2010.

HATZLHOFER, B. L. D.; PEREIRA-MARTINS, D. A.; DE FARIAS DOMINGOS, I. et al. A talassemia alfa, mas não os haplótipos  $\beta$  S -globina, influenciam o desfecho clínico da anemia falciforme em uma grande coorte brasileira unicêntrica. **Ann Hematol**. 100, 921–931 2021.

HIGGS, D.R. *et al.* A review of the molecular genetics of the human  $\alpha$ -globin gene cluster. **Blood**, 73: 1081-104, 1989.

HIGGS, D. R.; WEATHERALL, D. J. A alfa talassemia. **Célula. Mol. Life Sci**. 66, (2009).

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em Hematologia**. Porto Alegre. 6ª edição. 2013.

HOKAZONO, M.; SILVA, G. S.; SILVA, E. M. K.; BRAGA, J. A. P. Resultados do estudo do Doppler transcraniano em crianças e adolescentes portadores de doença falciforme e taxa entre a velocidade média máxima e características hematológicas: um estudo transversal analítico. **São Paulo Med. J.** 2011.

HSU, L. L.; MILLER, S. T.; WRIGHT, E.; KUTLAR, A.; MCKIE, V.; WANG, W.; PEGELOW, C. H.; DRISCOLL, C.; HURLET, A.; WOODS, G.; ELSAS, L.; EMBURY, .; ADAMS, R. J. A talassemia alfa está associada à redução do risco de ultrassonografia Doppler transcraniana anormal em crianças com anemia falciforme. **American Journal of Pediatric Hematology / Oncology**, 2003.

JOLY, P.; PONDARRÉ, C.; BARDEL, C.; FRANCINA, A.; MARTIN, C. O genótipo da alfa-globina não influencia a gravidade da doença falciforme em um estudo retrospectivo de validação cruzada do pediatra pontuação de gravidade. **European Journal of Hematology**. 2011.

JOLY, P.; GARNIER, N.; KEBAILI, K.; RENOUX, C.; DONY, A.; CHEIKH, N.; RENARD, C.; CERAULO, A.; CUZZUBBO, D.; PONDARRÉ, C.; MARTIN, C.; PIALOUX, V.; FRANCINA, A.; BERTRAND, Y.; CONNES, P. A deficiência de G6PD e a ausência de  $\alpha$ -talassemia aumentam o risco de vasculopatia cerebral em crianças com anemia falciforme. **Eur J Haematol**, 2015.

KUNZ, J. B.; LOBITZ, S.; GROSSE, R.; OEVERMANN, L.; HAKIMEH, D.; JARISCH, A.; CARIO, H.; BEIER, R.; SCHENK, D. et al. Doença falciforme na Alemanha: resultados de um registro nacional. **Pediatr Blood Cancer** . 2019

LADIZINSKI, B.; BAZAKAS A.; MISTRY, N.; ALAVI, A.; SIBBALD, R. G.; SALCIDO, R.; RICHARD, M. D. Doença falciforme e úlceras de perna, **Advances in Skin & Wound Care**: September 2012 - Volume 25 - Issue 9 - p 420-428

LAGUNJU, I. A.; BROWN, B. J. Resultados neurológicos adversos em crianças nigerianas com doença falciforme. **Int J Hematol**, 2012.

LALANNE-MISTRIH, M. L.; CONNES, P., LAMARRE, Y. LEMONNE, N.; HARDY-DESSOURCES, M. D.; TARER, V.; ETIENNE-JULAN, M.; MOUGENEL, D.; TRESSIÈRES, B.; ROMANA, M. Perfis lipídicos em coortes de anemia falciforme das Índias Ocidentais Francesas e sua população em geral. **Lipids Health Dis**, 2018.

LAMARRE, Y.; ROMANA, M.; WALTZ, X.; LALANNE-MISTRIH, M. L.; TRESSIÈRES, B.; DIVIALLE-DOUMDO, L.; HARDY-DESSOURCES, M. D.; VENT-SCHMIDT, J.; PETRAS, M.; BROQUERE, C.; MAILLARD, F.; TARER, V.; ETIENNE-JULAN, M.; CONNES, P. Fatores de risco heológico de síndrome torácica aguda e crise vaso-oclusiva dolorosa em crianças com doença falciforme. **Haematologica**, 2012.

LAKKAKULA, B. V. K. S.; SAHOO, R.; VERMA, H.LAKKAKULA, S. Questões de gerenciamento da dor como parte do tratamento abrangente de pacientes com doença falciforme. **Pain Management Nursing**, 2018.

LEMONNE, N.; LAMARRE, Y.; ROMANA, M.; MUKISI-MUKAZA, M.; Hardy-Dessources, M. D.; TARER, V.; MOUGENEL, D.; WALTZ, X.; Tressières, B.; Lalanne-

Mistrih, M. L.; ETIENNE-JULAN, M.; CONNES, P. O aumento da deformabilidade dos glóbulos vermelhos aumenta o risco de osteonecrose na anemia falciforme ?. **Blood** 2013.

LEMONNE, N.; LAMARRE, Y.; ROMANA, M.; HARDY-DESSOURCES, M. D.; LIONNET, F.; WALTZ, X.; TARER, V.; MOUGENEL, D.; TRESSIÈRES, B., LALANNE-MISTRIH, M. L.; ETIENNE-JULAN, M.; CONNES, P. A reologia do sangue prejudicada desempenha um papel no doenças crônicas associadas à doença falciforme-hemoglobina C. **Haematologica**. 2014.

LEVEZIEL, N.; LALLOUM, F.; BASTUJI-GARIN, S.; BINAGHI, M.; BACHIR, D.; GALACTEROS, F.; SOUIED, E. Retinopatia falciforme: análise retrospectiva de 730 pacientes atendidos em um centro de referência. **Journal Français d'Ophthalmologie**, 2012.

LIMA, C. S, P.; ROCHA, E. M.; SILVA, N. M.; SONATTI, M. F.; COSTA, F. F.; SAAD, S. T. O. Fatores de risco para alterações conjuntivais e dos vasos da retina na doença falciforme. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, 2006.

LIONNET, F. L.; HAMMOUDI, N.; STOJANOVIC, K. S.; AVELLINO, V.; GRATEAU, G.; GIROT, R.; HAYMANN, J. P. Complicações da doença falciforme da hemoglobina: um estudo clínico de 179 casos. **Haematologica**. 2012.

LYRA, I. M.; GONÇALVES, M. S.; BRAGA, J. A. P.; GESTEIRA, M. F.; CARVALHO, M. H.; SAAD, S. T. O.; FIGUEIREDO, M. D.; COSTA, F. F. Caracterização clínica, hematológica e molecular de crianças portadoras da anemia falciforme em duas diferentes cidades do Brasil. **Cad Saude Publica**. 2005.

LUPORINI, S. M.; BENDIT, I.; MANHANI, R.; BRACCO, O. L. MANZELLA, L.; GIANNELLA-NETO, D. HORMÔNIO do crescimento e Eixo I do fator de crescimento semelhante à insulina e crescimento de crianças com diferentes haplótipos de anemia falciforme, **Journal of Pediatric Hematology / Oncology**: agosto de 2001.

MACHADO, R. F. P. Hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2007, v. 33, n. 5, pp. 583-591.

MANFREDINI, V.; CASTRO, S.; WAGNER, S.; BENFATO, M. S. A FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME. **Infarma**, v.19. 2007.

MARTINS, R.; MORAIS, A.; DIAS, A.; SOARES, I.; ROLÃO C.; DUCLA-SOARES, J. L.; BRAGA, L.; SEIXAS, T.; NUNES, B.; OLIM, G.; ROMÃO.; LAVINHA, J.; FAUSTINO. Modificação precoce do curso clínico da doença falciforme pelo polimorfismo do promotor do gene UDP-glucuronosiltransferase 1A1. **J Hum Genet.** ,2008.

MELO-REIS, P. R.; NAOUM, P. C.; DINIZ-FILHO, J. A. F.; DIAS-PENNA, K. G. B.; MESQUITA, M. M.; BALESTRA, F. A.; TERNES, Y. M. F.; MASCARENHAS, C. C.; CHEN, L. C. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes no estado de Goiás, Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, 2006.

MIKOBI, T. M.; LUKUSA, P. T.; ALONI, M. N.; LUMAKA, A.; AKILIMALI, P.Z.; DEVRIENDT, K.; MATTHIJS, G.; MUAMBA, J. M. M.; RACE, V. A associação entre anemia falciforme e talassemia alfa revela uma alta prevalência da triplicação  $\alpha$  3.7 em pacientes congolezes do que em séries mundiais . **J Clin Lab Anal**. 2017.

MILTON, J. N.; SEBASTIANI, P.; SOLOVIEFF, N.; HARTLEY, S. W.; BHATNAGAR, P.; ARKING, D. E.; DWORKIS, D. A.; CASELLA, J. F.; BARRON-CASELLA, E.; BEAN, C. J.; HOOPER, W. C.; DEBAUN, M. R.; GARRETT, M. E.; SOLDANO, K.; TELEN, M. J.; ASHLEY-KOCH, A.; GLADWIN, M. T.; BALDWIN, C. T.; STEINBERG, M. H.; KLINGS, E. S. Um estudo de associação de todo o genoma de risco total de bilirrubina e colelitíase na anemia falciforme. **Plos One**. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **MANUAL DE NORMAS TÉCNICAS E ROTINAS OPERACIONAIS DO PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL**. Brasília, DF. 2002. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doença Falciforme Conhecer para Cuidar**. 2015. Disponível em: [https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/39506/mod\\_resource/content/4/Doenca%20Falciforme\\_SEM.pdf](https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/39506/mod_resource/content/4/Doenca%20Falciforme_SEM.pdf)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Condutas Básicas Na Doença Falciforme**. Brasília, 2006. Disponível em: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=Y0%2BU19IsUXc%3D>

MOHAMMED, E.; SREEDHAR, J.; BHASKAR, G.; SOBHA, S. Doença falciforme e o olho: conceitos antigos e novos. **Survey of Ophthalmology**, 2010.

MONTEIRO A.C.; DORIGATTI, D.H.; RODRIGUES A.G.; SILVA J.B.M.; Anemia falciforme, uma doença caracterizada pela alteração no formato das hemácias. **Rev. Saúde em Foco**, nº: 07, 2015.

MOUSINHO-RIBEIRO, R. C.; CARDOSO, G. L.; SOUSA, I. E. L.; MARTINS, P. K. C. Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 30, n. 2, p. 136-141, Apr. 2008

MOURA-FÉ, L. R. M.; da COSTA, G. A. Doppler transcraniano em crianças e adolescentes com doença falciforme acompanhados em ambulatório de hematologia pediátrica transcranial. **JCS HU-UFPI**. 2019

NAGEL, R. L.; FABRY, M. E.; STEINBERG, M. H. O paradoxo da doença de hemoglobina SC. **Blood Reviews**, 2003.

NAOUM, P. C.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto July/Sept. 2007

NAOUM, F. A. Alterações do perfil lipídico nas anemias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, 2005

NEBOR, D.; BROQUERE, C.; BRUDEY, K.; MOUGENEL, D.; TARER, V.; CONNES, P.; ELION, J.; ROMANA, M. A talassemia alfa está associada a uma ocorrência diminuída e um início tardio da albuminúria em pacientes com anemia falciforme. **Células sanguíneas, moléculas e doenças**, 2010.

- NELSON, S. C.; ADADE, B. B.; MCDONOUGH, E. A.; MOQUIST, K. L.; HENNESSY, J.; Alta prevalência de hipertensão pulmonar em crianças com doença falciforme. **Journal of Pediatric Hematology / Oncology**. May 2007.
- NETO-GALIZA, G. C.; PITOMBEIRA, M. S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro. 2003.
- NOGUEIRA, K.D.A; SILVA, WDL; PAIVA, SG. Diagnóstico laboratorial da anemia falciforme. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.6, n.4, Pub.2, Outubro 2013.
- NOLAN, V. G.; BALDWIN, C.; MA, Q.; WYSZYNSKI, D. F.; AMIRALTY, Y.; FARRELL, J. J.; BISBEE, A.; EMBURY, S. H.; FARRER, L. A.; STEINBERG, M. H. Associação de solteiros polimorfismos de nucleotídeos em *klotho* com priapismo na anemia falciforme. **British Journal of Hematology**, 2004.
- NOLAN, V. G.; WYSZYNSKI, D. F.; FARRER, L. A.; STEINBERG, M. H. Priapismo associado à hemólise na doença falciforme. **Blood**, 2005.
- NOLAN, V. G.; ADEWOYE, A.; BALDWIN, C.; WANG, L.; MA, Q.; WYSZYNSKI, D. F.; FARRELL, J. J.; SEBASTIANI, P.; FARRER, L. A.; STEINBERG, M. H. Célula falciforme úlceras de perna: associações com hemólise e SNPs em *Klotho*, *TEK* e genes da via TGF- $\beta$  / BMP. **British Journal of Hematology**, 2006.
- ONYEKWERE, O. C.; CAMPBELL, A.; TESHOME, M.; ONYEAGORO, S.; SYLVAN, C.; AKINTILO, A.; HUTCHINSON, S.; ENSING, G.; GASKIN, P.; KATO, G.; RANA, S.; KWAGYAN, J.; GORDEUK, V.; WILLIAMS, J.; CASTRO, O. Hipertensão pulmonar em crianças e adolescentes com doença falciforme. **Pediatr Cardiol**, 2008.
- OTENG-NTIM, E.; AYENSAH, B.; KNIGHT, M.; HOWARD, J. Resultado da gravidez em pacientes com doença falciforme no Reino Unido - um estudo de coorte nacional comparando a anemia falciforme (HbSS) com HbSC doença. **Br J Haematol**, 2014.
- ORIGA, R.  $\beta$ -Thalassemia. **Genetics in Medicine**. 2017.
- OSAFO-KWAAKO, A.; KIMANI, K.; LLAKO, D.; AKAFO, S.; EKEM, I.; RODHGUES, O.; ENWERONU-LARYEA, C.; NENTWICH, M. M. Manifestações oculares da doença falciforme no Hospital Korlebu, Accra, Gana. **European Journal of Ophthalmology**. 2011.
- PANDEY, S.; PANDEY, S.; MISHRA, R. M.; SHARMA, M.; SAXENA, R. Influência genotípica das deleções  $\alpha$  no fenótipo de pacientes indianos com anemia falciforme. **Korean J Hematol**. Setembro de 2011.
- PECKER, L. H.; SCHAEFER, B. A.; LUCHTMAN-JONES, L. Conhecimento insuficiente: o manejo da doença de hemoglobina SC. **Br J Haematol**. Fevereiro de 2017.
- PEGELOW, C. H.; MACKIN, E. A.; MOSER, F. G.; WANG, W. C.; BELLO, J. A.; MILLER, S. T.; VICHINSKY, E. P.; DEBAUN, M. R.; GUARINI, L.; ZIMMERMAN, R. A.; YOUNKIN, D. P.; GALLAGHER, D. M.; KINNEY, T. R. Alterações longitudinais nos achados de ressonância magnética do cérebro em crianças com doença falciforme. **Blood**, 2002.



- POULTER, E. Y.; TRUSZKOWSKI, P.; THOMPSON, A. A.; LIEM, R. I. Síndrome torácica aguda está associada a história de asma na doença de hemoglobina SC. **Pediatr. Blood Cancer**, 2010.
- POWARS, D. R.; HITI, A.; RAMICONE, W.; JOHSON, C.; CHAN, L. Resultado na doença de hemoglobina SC: quatro décadas. Estudo Observacional de Clínica, Hematologia e Fatores genéticos. **American Journal of Hematology**, 2002.
- QUINN, C. T.; ROGERS, Z. R.; BUCHANAN, G. R. Sobrevivência de crianças com doença falciforme. **Blood**, 2004.
- RAHIMI, Z.; MERAT, A.; GERARD, N.; KRISHNAMOORTHY, R.; NAGEL, R. L. Implicações da epidemiologia genética dos haplótipos de globina ligados ao gene da célula falciforme no sul do Irã. **Hum Biol.** 2006.
- RAHIMI, Z.; MERAT, A.; HAGHSHENASS, M.; MADANI, H.; REZAEI, M.; NAGEL, R. L. Lipídios plasmáticos em iranianos com doença falciforme: hipocolesterolemia na anemia falciforme e aumento do colesterol HDL no traço falciforme. **Clinica Chimica Acta**, 2006.
- RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A.; PAIVA-E-SILVA, R. B. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. **Cad. Saúde Pública** vol.19 no.4 Rio de Janeiro July/Aug. 2003.
- RANQUE, B.; THIAM, M. M.; DIALLO, D. A.; DIOP, S.; DIAGNE, I.; SANOGO, I.; KOFFI, G.; BOIDY, K.; SICA, L.; WAMBA, G.; BELINGA, S.; THARAUX, P. L.; JOUVEN, X. Glomerulopatia da doença falciforme em cinco países da África Subsaariana: resultados do estudo de Cadre. **Blood**, 2013.
- REES, D. C.; THEIN, S. L.; OSEI, A.; DRASAR, E.; TEWARI, S.; HANNEMANN, A.; GIBSON, J. S. O significado clínico da atividade de co-transporte de K-Cl em hemácias de pacientes com doença de HbSC. **Haematologica**, 2015.
- REZENDE, P. V.; SANTOS, M. V.; CAMPOS, G. F.; VIEIRA, L. M. L.; SOUSA, M. B.; BELISÁRIO, A. R.; SILVA, C. M.; VIANA, M. B. Perfil clínico e hematológico em uma coorte neonatal com hemoglobina SC. **Jornal de Pediatria**. 2018
- RODRIGUES, D. O.; RIBEIRO, L. C.; SUDÁRIO, L. C.; TEIXEIRA, M. T.; MARTINS, M. L.; PITTELLA, A. M.; JUNIOR, I. O. F. Determinantes genéticos e Acidente Vascular Encefálico em crianças com doença falciforme. **J Pediatr (Rio J)**. 2016;
- ROSENBERG, J. B.; HUTCHESON, K. A. Retinopatia falciforme pediátrica: correlação com fatores clínicos. **Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. 2011.
- ROSENFELD, L. G.; BACAL, N. S.; CUDER, M. A. M.; SILVA, A. G.; MACHADO, I. E.; PEREIRA, C. A.; SOUZA, M. F. M.; MALTA, D. C. Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014-2015. **Rev. bras. epidemiol.** vol.22 supl.2 Rio de Janeiro, 2019.
- RUMANNEY, M. B.; BITOUNGUI, V. J. N.; VORSTER, A. A.; RAMESAR, R.; KENGNE, A. P.; NGOGANG, J.; WONKAM, A. A co-herança da alfa-talassemia e da anemia falciforme está associada a melhores índices hematológicos e menor taxa de consultas em pacientes camaroneses e pode melhorar sua sobrevivência. **PLOS ONE**. 2014.

SARNAIK, S. A. BALLAS, S. K. Características moleculares de pacientes pediátricos com anemia falciforme e acidente vascular cerebral. **Sou. J. Hematol.**, 2001.

SASONGKO, T. H.; NAGALLA, S.; BALLAS, S. K. Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) para proteinúria e microalbuminúria em pessoas com doença falciforme. **Cochrane Database Syst Rev.** 2015.

SCHECHTER, A. N. Pesquisa de hemoglobina e as origens da medicina molecular. **Blood** 112, n. 10, p.3927-38, 2008.

SILVA-FILHO, I. L.; RIBEIRO, G. S.; MOURA, P. G.; VECHI, M. L.; CAVALCANTE, A. C.; ANDRADA-SERPA, M. K. Manifestações clínicas agudas na primeira e segunda infâncias e características moleculares da doença falciforme em um grupo de crianças do Rio de Janeiro. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2012.

SHEEHAN, V. A.; LUO, Z.; FLANAGAN, J. M.; HOWARD, T. A.; THOMPSON, B. W.; WANG, W. C.; KUTLAR, A.; WARE, R. E. Modificadores genéticos da anemia falciforme na coorte BABY HUG: influência nos fenótipos laboratoriais e clínicos. **Sou. J. Hematol.** 2013.

SOARES, B. P.; MAIA-E-SILVA, C. N.; TELES, L. F.; CHAVES, D. G.; MOTA, R. A. Estudo da associação entre talassemia alfa e doença falciforme em pacientes do hemocentro regional de Montes Claros. **Revista Médica de Minas Gerais**, 2018.

SOMMET, J.; ALBERTI, C.; COUQUE, N.; VERLHAC, S.; HAOUARI, Z.; MOHAMED, D.; FRANÇOIS, M.; MISSUD, F.; HOLVOET, L.; ELMALEH, M.; ITHIER, G.; DENJEAN, A.; ELION, J.; BARUCHEL, A.; BENKERROU, M. Fatores de risco clínicos e hematológicos para macrovasculopatia cerebral em uma coorte de recém-nascidos com doença falciforme: um estudo prospectivo. **Br J Haematol.** 2016.

SONATI, Maria de Fátima; COSTA, Fernando Ferreira. Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias. **Jornal de Pediatria.** (Rio J.) vol.84 no.4 suppl.0 Porto Alegre Aug. 2008.

STEINBERG, M. H. Previsão da gravidade clínica na anemia falciforme . **Br J Haematol.** 2005

STEINBERG, M. H.; SEBASTIANI, P. Modificadores genéticos da doença falciforme. **American Journal of Hematology.** 2012.

TARER, V.; ETIENNE-JULAN, M.; DIARA, J. P.; BELLOY, M. S.; MUKIZI-MUKAZA, M.; ELION, J.; ROMANA, M. Anemia falciforme em crianças da Guadalupe : padrão e prevalência de eventos clínicos agudos. **European Journal of Hematology**, 2006.

TAYLOR, J. G.; ACKAH, D.; COBB, C.; ORR, N.; PERCY, M. J.; SACHDEV, V.; MACHADO, R.; CASTRO, O.; KATO, G. J.; CHANOCK, S. J.; GLADWIN. MUTAÇÕES E POLIMORFISMOS EM GENES DE HEMOGLOBINA E O RISCO DE HIPERTENSÃO PULMONAR E MORTE NA DOENÇA DE CÉLULA FALCULAR. **Am J Hematol.** Janeiro de 2008.

THEIN, S. L. Estudos de associação genética em  $\beta$ -hemoglobinopatias. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.**, 2013.

TOMÉ-ALVES, R.; MARCHI-SALVADOR, D. P.; ORLANDO, G. M.; PALHARINI, L. A.; IMPERIAL, R. E.; NAOUM, P. C.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Hemoglobinas AS/Alfa talassemia - importância diagnóstica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** vol.22 no.3 São José do Rio Preto Sept./Dec. 2000

TRAORÉ, J.; BOITRE, J. P.; BOGOREH, I. A.; TRAORÉ, L.; DIALLO, A. Doença falciforme e dano retinal: um estudo de 38 casos no Instituto Africano de Oftalmologia Tropical (IOTA) em Bamako. **Medecine Tropicale: Revue du Corps de Sante Colonial.** Junho de 2006

TRIPETTE, J.; ALEXY, T.; HARDY-DESSOURCES, M. D.; MOUGENEL, D.; BELTAN, E.; CHALABI, T.; CHOUT, R.; ETIENNE-JULAN, M.; HUE, O.; MEISELMAN, H. J.; CONNES, P. Agregação de glóbulos vermelhos, força agregada e potencial de transporte de oxigênio do sangue são anormais na anemia falciforme homocigótica e na doença da hemoglobina falciforme C. **Haematologica.** Agosto de 2009.

TYAGI, S.; CHOUDHRY, V. P.; SAXENA, R. Subclassificação da síndrome de HbS: é necessária?. **Clinical & Laboratory Hematology.** 2003.

VASAVDA, N.; MENZEL, S.; KONDAVEETI, S.; MAYTHAM, E.; AWOGBADE, M.; BANNISTER, S.; CUNNINGHAM, J.; EICHHOLZ, A.; DANIEL, Y.; OKPALA, I.; FULFORD, T.; THEIN, S. L. Os efeitos lineares da  $\alpha$ - talassemia, os polimorfismos *UGT1A1* e *HMOX1* na colelitíase na doença falciforme. **British Journal of Hematology,** 2007.

VIEIRA, A. K.; CAMPOS, M. K.; ARAÚJO, I. A.; LOPES, G. C. S.; IBIAPINA, C. C.; FERNANDES, S. S. C. Anemia falciforme e suas manifestações respiratórias. **Rev Med Minas Gerais** 2010.

VIEIRA, C.; de OLIVEIRA, C. N. C.; de FIGUEIREDO, L. A. B.; SANTIAGO, R. P.; ADANHO, C. S. A.; SANTANA, S. S.; BURAK, C. L.; LYRA, I. M.; GONÇALVES, M. S. Doppler transcraniano na doença da hemoglobina SC. **Pediatric Blood & Cancer.** 2016.

VICARI, P.; FIGUEIREDO, M. S. Priapismo na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.** 2007, v. 29, n. 3.

VINCENT, O.; OLUWASEYI, B.; JAMES, B.; SAIDAT, L. Co-herança de talassemia B e anemia falciforme no sudoeste da Nigéria. **Ethiop J Health Sci.** Novembro de 2016.

VILELA, R. Q. B.; BANDEIRA, D. M.; SILVA, M. A. E. Alterações oculares nas doenças falciformes. **Rev. bras. hematol. hemoter.** 2007.

VIVAS, W. L. P.; REBOUCAS, D. S.; FABBRO, A. L. D.; CIPOLOTTI, R. Heterozigose para hemoglobinopatias em doadores de sangue do Centro de Hemoterapia de Sergipe. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2006.

VOSGERAU, D. S. A. R.; ROMANOWSKI, J. P. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. **Curitiba: Revista Diálogo Educacional.** 14: 165-189 p. 2014

VOSKARIDOU, E.; NTANANISIS-STATHOPOULOS, I.; CHRISTOULAS, D.; DIMOPOULOU, M.; KOMNIAKA, V.; REPA, K.; PAPTAEODOROU, A.; TERPOS, E. A atividade-A está elevada em pacientes com talassemia maior e duplo heterocigoto falciforme /

beta-talassemia e se correlaciona com marcadores de hemólise e densidade mineral óssea. **Ann Hematol** **98**, (2019).

VOSKARIDOU, E. TSETOS, G. TSOUTSIAS, A. SPYROPOULOU, E. CHRISTOULAS, D. TERPOS, E. Hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme /  $\beta$  talassemia: incidência e correlação com as concentrações séricas de peptídeo natriurético N-terminal pró-cérebro. **Haematologica**. 2007.

WAGNER, S. C. SILVESTRI, M. C.; BITTAR, C. M.; FRIEDRISCH, J. R.; SILLA, L. M. R. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não-ferropênica. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 27, b. 1, p. 37-42, 2005.

WALI, Y. A.; AL-LAMKI, Z.; HUSSEIN, S. S.; BERERHI, H.; KUMAR, D.; WASIFUDDIN, S.; ZACHARIAH, M.; GHOSH, K. Função esplênica em crianças omanis com doença falciforme: correlação com índice de gravidade, fenótipo de hemoglobina, estado de ferro e traço talassêmico alfa. **Pediatr Hematol Oncol**. 2002.

WALTZ, X.; PICHON, A.; MOUGENEL, D.; LEMONNE, N.; LALANNE-MISTRICH, M. L.; SINNAPAH, S.; TARER, V.; TRESSIÈRES, B.; LAMARRE, Y.; ETIENNE-JULAN, M.; HUE, O.; HARDY-DESSOURCES, M. D.; CONNES, P. Alterações heológicas, diminuição da oxigenação microvascular cerebral e compensação da vasomoção cerebral em pacientes com anemia falciforme. **Am. J. Hematol.**, 2012.

WATANABE, A. M.; PIANOVSKI, M. A. D.; NETO-ZANIS, J.; LICHTVAN, L. C. L.; CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E. A.; DOMINGOS, M. T.; WITTIG, E.O. Prevalência da hemoglobina S no Estado do Paraná, Brasil, obtida pela triagem neonatal. **Cad. Saúde Pública** vol.24 no.5 Rio de Janeiro May 2008.

WONKAM, A.; RUMANNEY, M. B.; BITOUNGUI, V. J. N.; VORSTER, A. A.; RAMESAR, R.; NGOGANG, J. A co-herança de anemia falciforme e  $\alpha$ -talassemia retarda o início da doença e pode melhorar a sobrevida em pacientes camaroneses (África Subsaariana). **Sou. J. Hematol**. 2014.

YADAV, R.; LAZARUS, M.; GHANGHORIA, P.; SINGH, M.; GUPTA, R. B.; KUMAR, S.; SHARMA, R. K.; SHANMUGAM, R. Doença falciforme em Madhya Pradesh, Índia Central: Uma comparação do perfil clínico de homozigotos falciformes vs. indivíduos com talassemia beta falciforme, **Hematology**, 2016.

ZABOM, L. S. Uso de Transfusões na Anemia Falciforme. **MedicinaNET**, 2015. Disponível em:  
[https://www.medicinanet.com.br/conteudos/artigos/6309/uso\\_de\\_transfusoes\\_na\\_anemia\\_falciforme.htm](https://www.medicinanet.com.br/conteudos/artigos/6309/uso_de_transfusoes_na_anemia_falciforme.htm)

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado da hematologia**. Rio de Janeiro: Atheneu. 1ª edição. 2013.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. 2007