



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

LORENNY BÁRBARA GUEDES DE SOUZA

**REVISÃO SISTEMÁTICA: PREVALÊNCIA DE ALFA
TALASSEMIA ENTRE PACIENTES COM ANEMIA
FALCIFORME NO BRASIL**

Recife
2023

LORENNY BÁRBARA GUEDES DE SOUZA

**REVISÃO SISTEMÁTICA: PREVALÊNCIA DE ALFA
TALASSEMIA ENTRE PACIENTES COM ANEMIA
FALCIFORME NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: MSc. Gabriela Arcanjo da Silva

Co-orientador: Prof. Dr. Marcos André Cavalcanti Bezerra

Recife
2023

LORENNY BARBARA GUEDES DE SOUZA

**REVISÃO SISTEMÁTICA: PREVALÊNCIA DE ALFA TALASSEMIA ENTRE
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. MSc. Gabriela da Silva Arcanjo
UFPE/ Labcen

Prof. Dra. Betânia Lucena Domingues Hatzlhofer
UFPE/ Departamento de Ciências Farmacêuticas

Prof. Dra. Isabela Cristina Cordeiro Farias
AbbVie Brasil

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Souza, Lorennny Bárbara Guedes de .

Revisão Sistemática: Prevalência de alfa talassemia entre pacientes com anemia falciforme no Brasil / Lorennny Bárbara Guedes de Souza. - Recife, 2023.

43 : il., tab.

Orientador(a): Gabriela da Silva Arcanjo

Coorientador(a): Marcos André Cavalcanti Bezerra

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Anemia Falciforme. 2. Alfa Talassemia. 3. Moduladores genéticos. I. Arcanjo, Gabriela da Silva. (Orientação). II. Bezerra, Marcos André Cavalcanti. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

Dedico a minha maior saudade, minha avó Sônia Maria Soares Guedes (in memoriam), que sempre será meu porto seguro, minha mãe-avô, meu tudo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, pela sua constante presença e cuidado em minha vida, que me fez forte para aguentar as batalhas da vida e concluir este trabalho, conforme João 4:19.

Agradeço aos meus orientadores Gabriela da Silva Arcanjo que foi um anjo enviado, sempre solícita, prestativa, atenciosa e muito disponível a sanar todas as minhas dúvidas durante o projeto. Ao Prof. Dr. Marcos André que me fez despertar o interesse na hematologia, também pelos direcionamentos e suporte prestados durante a elaboração deste trabalho.

Agradeço aos professores do CCS/CB - UFPE, que contribuíram na minha formação acadêmica e profissional. Agradeço imensamente a minha mãe, Edivalda Guedes, meu padrasto Giuseppe Cesare, meus avôs maternos Sônia Maria (in memorian) e Zacarias Guedes (in memorian) pela minha formação educacional. Ao meu irmão Vinícius pelas poucas ajudas financeiras e pelo companheirismo na infância. Aos meus tios que me criaram quando pequena, Edivânia, Edileuza, Edmundo, Edinalva e Erivaldo, em especial às minhas tias por sempre acreditarem em mim.

Ao meu namorado Bruno, meus sogros Ana Maria e Tarso por todo carinho, suporte e por sempre acreditar em mim. O apoio do meu namorado foi essencial para me manter motivada e confiante durante as dificuldades percorridas. Agradeço, pelo seu amor, cuidado comigo, aliviando a tensão e sendo minha companhia durante as longas horas de estudo e trabalho.

Agradeço a Cida Dara e a Maria Aparecida que estiveram presentes na época do cursinho e até hoje, me ajudam e oram por minha vitória, sem vocês isso não seria possível.

Agradeço também a minha psicóloga Krys, sem ela não seria possível conciliar a vida acadêmica, estágio curricular, extracurricular, realizar ações para complementar, obrigações e tentar ver meus amigos e família. Sua ajuda foi fundamental para meu psicológico aguentar nos momentos difíceis, em conjunto com as minhas orações.

Agradeço as minhas filhas de 4 patas Eva, Belinha e Luna pelo seu amor puro e incondicional, aliviando o estresse e sendo minha companhia.

Aos meus amigos do Miau Squad, Clara Cavalcante, Mariana Cavalcanti, João Lucas, Ana Barbára, Nathaly e Saulo Brivaldo. Com vocês, cada dia na UFPE foi especial e mais leve, sou imensamente grata pelo companheirismo, risadas e apoio ao longo da graduação.

Agradeço aos meus colegas de estágio na Clínica Magrass, Victória Oliveira, Fabiana, Jéssyca, Gabi Ponte, Gabriela Rosa, Meire, Angélica, Safira. Aos meus melhores amigos Fernanda Ribeiro, Aelson, Suzana Souza, Estela Souza que sempre comemoram minhas conquistas e estavam ao meu lado nos momentos tristes também.

Aos meus companheiros de estágios no Laboratório Zé Ferino Veloso, Sandra Salgado, João Ramos, Epitácio, Marizete, Karla, Alberi, Marizete, Suany, Adriano, Ricardo, Rômulo, Cleodoaldo, Hewerton, entre outros pelos conselhos profissionais e todos que fizeram parte desta fase importante da minha vida, direta ou indiretamente.

Agradeço ao Centro Espírita UNILUZ, que me fez ser um mais evoluído e levar a vida com mais leveza, com certeza me deu suporte espiritual para suportar cada batalha.

E por fim e não menos importante, agradeço a mim mesmo por nunca ter desistido da graduação, de ter me virado em várias, estagiando, estudando e trabalhando para conseguir me sustentar sozinha, por ter sido forte o suficiente para aguentar todas as dificuldades e conseguir chegar até aqui, afinal foram muitas pessoas ao meu lado me dando suporte de outras maneiras para o êxito.

RESUMO

A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária causada por uma homozigose. O nível de Hemoglobina Fetal (HbF), o genótipo da alfa (α) talassemia, os haplótipos da globina beta, a idade, o gênero e fatores ambientais são modificadores importantes do quadro clínico da doença. A coexistência da α talassemia modifica características laboratoriais da AF, além da ocorrência das manifestações clínicas e, até mesmo, a sobrevida dos indivíduos. Este trabalho tem como objetivo apresentar a prevalência da α talassemia entre pacientes com AF no Brasil e discutir os seus efeitos nas manifestações clínicas e laboratoriais da AF. Este trabalho trata-se de uma revisão sistemática, a coleta de dados foi feita utilizando como base artigos, revistas, publicadas em plataformas científicas como: PUBMED, SciELO, Elsevier. De acordo com a análise dos artigos foi possível observar que a α talassemia pode atuar como um amenizador na AF para diversas complicações, diminuindo o risco do portador sofrer com complicações da doença. Ademais, em grande parte dos estudos, os autores demonstraram uma menor susceptibilidade de alguns pacientes com AF a ter AVC, infecções, gerando menores taxas de hospitalização, mortalidade, úlceras nas pernas, infartos esplênicos, diminuição da hemólise e falcização das hemácias, entre outros sintomas.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Moduladores genéticos. Alfa talassemia.

ABSTRACT

Sickle cell anemia (SCA) is an inherited disease caused by a mutation in the homozygosity. Fetal Hemoglobin (HbF) level, alpha (α) thalassemia genotype, beta globin haplotypes, age, gender and environmental factors are important modifiers of the clinical picture of the disease. The coexistence of α thalassemia modifies the laboratory characteristics of AF, in addition to the occurrence of clinical manifestations and even the survival of individuals. This paper focuses on presenting the prevalence of α thalassemia among patients with SCA in Brazil and discussing its effects on the clinical and laboratory manifestations of SCA. This work is a systematic review, data collection was based on articles, magazines, published on scientific platforms such as: PUBMED, SciELO, Elsevier. According to the analysis of the articles, it was possible to observe that α thalassemia may as a relieving factor in SCA for various complications, reducing the risk of the sufferer suffering from complications of the disease. Furthermore, in most studies, the authors demonstrated a lower susceptibility of some patients with SCA to have strokes and infections, generating lower rates of hospitalization, mortality, leg ulcers, splenic infarctions, decreased hemolysis and sickling of red blood cells, among other symptoms.

Key words: Sickle Cell Anemia. Genetic modulators. Alpha thalassemia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Microscopia óptica do esfregaço de células falciformes	16
Figura 2 – Microscopia eletrônica da célula falciforme	16
Figura 3 – Esquema de como ocorre a falcização das hemácias	17
Figura 4 – Tipos de Alfa Talassemia	23
Figura 5 – Imagem explicativa do gene α funcional	26
Figura 6 – Esquema funcional da deleção - α 3.7Kb na α talassemia	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – O impacto da α talassemia entre pacientes com Anemia Falciforme no Brasil 31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
AF	Anemia Falciforme
AVC	Acidente Vascular Cerebral
VCM	Volume corpuscular médio
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
RBC	Número total de hemácias
WBC	Número total de leucócitos
Hb	Hemoglobina
Hb SS	Hemoglobina SS
Hb A2	Hemoglobina A2
Hb A	Hemoglobina A
Hb F	Hemoglobina Fetal
Hb H	Hemoglobina H
Hb Bart's	Hemoglobina Bart's
CVO	Crise vaso-oclusiva dolorosa sistêmica aguda
STA	Síndrome Torácica Aguda
BI	Bilirrubina Indireta
HU	Hidroxiureia
LDH	Desidrogenase Láctica
BAN	Bantu
CAR	República Centro Africana
CAM	Camarões
SEN	Senegal
BEN	Benin
ARB	Árabe Indiana
SRE	Síndrome retículo endotelial

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 ANEMIA FALCIFORME.....	15
2.1.1 PREVALÊNCIA.....	15
2.1.2 FISIOPATOLOGIA	15
2.1.3 COMPLICAÇÕES CLÍNICAS	18
2.2 MARCADORES MOLECULARES	21
2.3 TALASSEMIA ALFA	22
2.4 FISIOPATOLOGIA	23
2.5 MUTAÇÃO α -3Kb	26
2.6 INTERAÇÃO HEMOGLOBINA TALASSEMIA ALFA	28
3 OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVO GERAL.....	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4 METODOLOGIA	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
6 CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	37

1 Introdução

A anemia falciforme (AF) é uma doença multissistêmica, associada a episódios de doença aguda e danos progressivos aos órgãos. Além disso, é um dos distúrbios monogênicos graves mais comuns em todo o mundo. (CISNEROS *et al.*, 2020). Em 1949, Linus Pauling mostrou que uma proteína anormal (hemoglobina S, HbS) era a causa da doença, tornando a AF a primeira doença molecular (WILSON *et al.*, 1982; SAIKI *et al.*, 1985).

No Brasil, entre 2014 e 2020, a média anual de novos casos de crianças diagnosticadas com Doença Falciforme no Programa Nacional de Triagem Neonatal foi de 1.087, em uma incidência de 3,78 a cada 10 mil nascidos vivos. Estima-se que, atualmente, há entre 60 mil e 100 mil pacientes com Doença Falciforme no País (BRASIL, 2022).

A polimerização da HbS que ocorre sob baixa tensão de oxigênio, altera a estrutura e a função das hemácias. Estas hemácias danificadas, normalmente em forma de foice, não são apenas menos flexíveis em comparação com as hemácias normais, mas também altamente adesivas. Ciclos repetidos de falcização e não falcização encurtam o tempo de vida das hemácias falciformes danificadas para cerca de 1/6 das hemácias normais (CISNEROS *et al.*, 2020). **COMO OCORRE ESSA OCLUSÃO???**

O resultado é a oclusão dos vasos sanguíneos em quase todos os órgãos do corpo e a anemia hemolítica crônica, as duas características da doença, que resultam em eventos clínicos agudos recorrentes, dos quais a dor aguda é a mais comum. A dor falciforme aguda é tão intensa que costuma ser chamada de “crise vaso-oclusiva” (CISNEROS *et al.*, 2020). Pacientes com AF têm taxas aumentadas de eventos trombóticos venosos e arteriais (BRUNSON *et al.*, 2017). Acredita-se que a crise vaso-oclusiva aguda seja causada pelo aprisionamento de hemácias e leucócitos na microcirculação, causando obstrução vascular e isquemia tecidual (REES *et al.*, 2010).

O segundo processo fisiopatológico na AF é a anemia hemolítica, que também é impulsionada pela polimerização da HbS. Há muito se sabe que a hemólise pode causar anemia, fadiga e colelitíase, além de contribuir para o desenvolvimento de vasculopatia progressiva. À medida que os pacientes com doença falciforme envelhecem, eles correm o risco de vasculopatia, caracterizada por hipertensão sistêmica e pulmonar, disfunção endotelial e alterações proliferativas na íntima e na musculatura lisa dos vasos sanguíneos. (KATO *et al.*, 2018).

Dados de estudos epidemiológicos sugerem que várias complicações estão associadas ao aumento das taxas de hemólise; colelitíase, priapismo, litíase biliar, crise aplástica, crises de dor, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, sequestro esplênico, úlceras nas pernas, necrose óssea avascular e hipertensão pulmonar estão associados a baixas concentrações de hemoglobina no estado estacionário e a uma taxa aumentada de hemólise intravascular (REES *et al.*, 2010).

O principal determinante da gravidade da doença é a taxa e a extensão da polimerização da HbS. Além disso, outros fatores também podem modular a gravidade da doença como a co-herança de fatores genéticos que modulam a HbS intracelular ou a concentração de hemoglobina fetal, a co-herança da alfa talassemia ou a persistência hereditária da HbF (REES *et al.*, 2010).

A HbF é o modulador mais importante das características clínicas e hematológicas desta doença porque não faz parte do polímero de HbS e também reduz a concentração corpuscular média de HbS. Níveis elevados de HbF estão fortemente associados a uma taxa reduzida de episódios dolorosos agudos, menos úlceras de perna e longevidade. A HbF é formada por um tetrâmero de duas cadeias alfa e duas gama, o grau de expressão é um dos principais determinantes da gravidade fenotípica da anemia falciforme (AZEVEDO *et al.*, 2017).

A alfa (α) talassemia constitui um grupo de doenças hereditárias de distribuição mundial, causadas pela deficiência da síntese de cadeias alfa da hemoglobina. As formas de alfa talassemia são resultantes da deficiência de um, dois, três ou dos quatro genes alfa. Os indivíduos com alfa talassemia são classificados segundo o número de genes afetados: portador silencioso, no qual um gene alfa é afetado; traço alfa-talassêmico, no qual dois genes alfa são afetados; doença da hemoglobina H, na qual três genes alfa são afetados; e síndrome da hidropisia fetal por hemoglobina Bart, em que todos os quatro genes alfa são afetados (BELISÁRIO & VIANA *et al.*, 2012).

A α talassemia, sendo o portador silencioso e os traços α talassêmicos exercem três principais impactos na AF: modifica os parâmetros laboratoriais; afeta a sobrevida geral dos pacientes; e afeta de forma diferenciada a frequência individual de complicações clínicas. As características laboratoriais de indivíduos com AF são modificadas pela coexistência de alfa talassemia. Apesar de algumas divergências, a maioria dos estudos mostra aumento do número de hemácias (RBC), dos níveis de Hb total e hematócrito e a diminuição dos níveis de VCM, hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de

hemoglobina corpuscular média (CHCM), reticulócitos, contagem de leucócitos e do nível de hemólise (BELISÁRIO & VIANA *et al.*, 2012).

A interação entre HbS e α talassemia tem sido descrita como um dos fatores responsáveis pela melhora no quadro clínico (anemia falciforme), diminuindo os episódios de crises de falcização. Relatos da literatura demonstram que em pacientes portadores desta interação (Hb SS/alfa tal.), ocorre diminuição da anemia hemolítica, inibição da polimerização intracelular da hemoglobina S e diminuição da intensidade de hemólise (TOME-ÁLVES *et al.*, 2000).

A α talassemia co-herdada ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com AF, mais comumente devido à deleção -3,7Kb de um único gene em descendentes de africanos. Estudos têm mostrado que esses indivíduos têm um menor grau de hemólise por diminuir a concentração intracelular de Hb S e Hb S polimerização. No entanto, o papel da α talassemia nos níveis de bilirrubina e colelitíase é controversa na AF (PONTES *et al.*, 2017).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Anemia Falciforme

2.1.1 Prevalência

De acordo com dados do Ministério da Saúde, a prevalência estimada da AF é de 25.000 a 30.000 casos, com incidência de 3.500 novos casos por ano, ocorrendo predominantemente, entre os povos de origem africana (Brasil, 2012; SOARES *et al.* 2014). Assim, a homozigose para a Hb S, a AF é a doença hereditária monogênica mais comum no mundo e no Brasil (CANÇADO & JESUS, 2007). Estima-se que 5-6% da população brasileira seja portadora do alelo β^s e que, a cada ano, nascem entre 700-1000 crianças portadoras da AF (LYRA *et al.* 2005).

No estado de Pernambuco, um em cada 23 recém-nascidos vivos possui o traço falciforme e um em cada 1400 nasce com a doença falciforme (SOARES *et al.* 2014). No Brasil existem cerca de dois milhões de portadores, 25.000–50.000 pessoas com a forma homozigótica (HbSS) da doença, 3.500 novos nascimentos todos os anos e uma taxa de incidência variando de 1:650 vivos nascimentos no estado da Bahia para 1:13.500 nascidos vivos no estado do Rio Grande do Sul (SANTO *et al.*, 2022).

2.1.2 Fisiopatologia

A AF, refere-se especificamente à homozigose para o alelo β^s . A Hemoglobina S é resultado por uma mutação no gene da beta globina no qual o 17º nucleotídeo é alterado de adenina por timina e o sexto aminoácido na cadeia da beta globina torna-se valina em vez de ácido glutâmico (AZEVEDO *et al.*, 2017). Essa mutação produz um sítio hidrofóbico no tetrâmero de HbS desoxigenado que resulta na ligação entre as cadeias β_1 e β_2 de duas moléculas de hemoglobina (REES *et al.*, 2010).

Com base nas evidências atuais, a patologia da AF é considerada um ciclo repetitivo de quatro processos principais, todos objetos de estudo ativo e de novos direcionamentos terapêuticos: polimerização da HbS, biorreologia prejudicada, aumento da vaso-oclusão e disfunção endotelial mediada por hemólise que impulsionam a doença clínica; recentemente, surgiu uma quarta via, a inflamação estéril. A desoxigenação intra eritrocítica da HbS em tecidos com alta demanda de oxigênio promove a exposição de sítios hidrofóbicos em tetrâmeros individuais de HbS desoxigenados. Como resultado, as

cadeias de globina β s em diferentes tetrâmeros de HbS desoxigenados ligam-se entre si para ocultar os sítios hidrofóbicos, iniciando assim a nucleação de um polímero de HbS. Esses polímeros de HbS crescem rapidamente para formar fibras longas que aumentam a rigidez celular e distorcem a membrana eritrocitária, levando à falcização eritrocitária, falha energética celular e estresse, desidratação, reologia prejudicada e hemólise prematura (Figura 1 e 2). A taxa de polimerização é proporcional à concentração intra eritrocitária de HbS (à 34ª potência) e inversamente proporcional à concentração de HbF, que substitui a HbS e interfere na polimerização da HbS (SUNDD *et al.*, 2019).

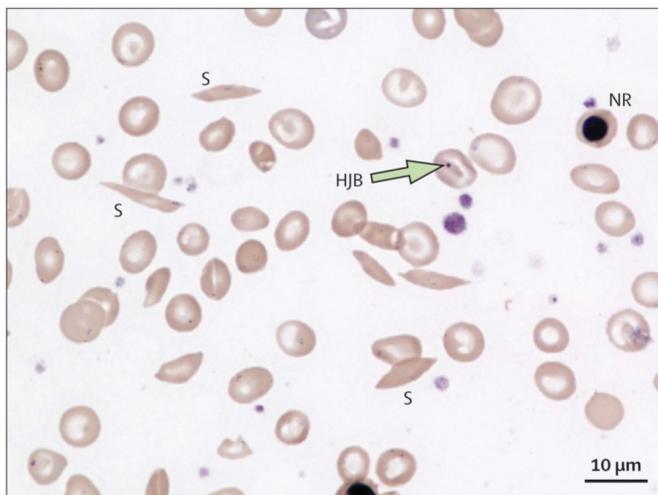


Figura 1: Microscopia óptica da célula falciforme no esfregaço sanguíneo. Seta referindo-se ao Corpúsculo de Howell-Jolly. Adaptado de: Rees *et al.* (2010).

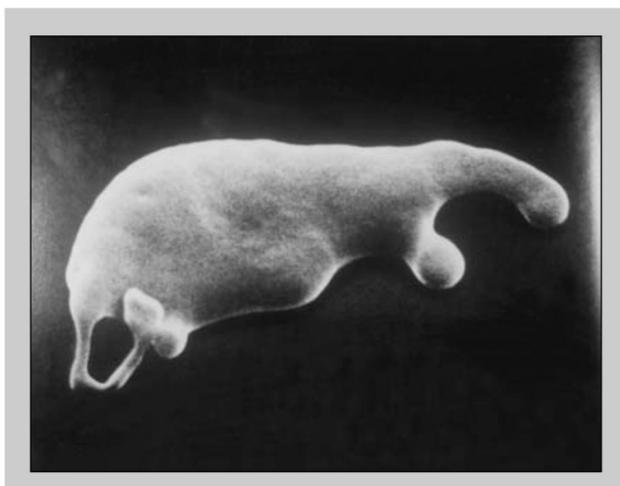


Figura 2: Microscopia eletrônica da célula falciforme. Projeções arredondadas que indicam as regiões do eritrócito falcêmico em que estão acomodados os corpos de Heinz. Adaptado de: Cisneros *et al.* (2020).

2.1.3 Complicações clínicas

Embora o surgimento da AF seja desencadeado por uma única mutação pontual no gene da beta-globina (*HBB*), os pacientes com AF apresentam alta heterogeneidade clínica, que pode ser atribuída a outros fatores genéticos. (HATZLHOFER *et al.*, 2021) As complicações agudas estão associadas à isquemia tecidual aguda, causada pela vaso-oclusão, e nesse caso o controle deve ser rápido para interromper o processo vaso oclusivo (BANDEIRA *et al.*, 2007).

O sequestro esplênico, complicação aguda de maior gravidade, é resultante da estagnação aguda das células falciformes no baço, que aumenta seu volume em 2 cm ou mais à palpação, sendo causa de grande morbidade e mortalidade. É de rápida instalação, com queda súbita nos valores sanguíneos de hemoglobina e, não raramente, evoluindo ao choque hipovolêmico. É potencialmente fatal se não tratado rapidamente. A manifestação clínica caracteriza-se por súbito mal-estar, piora progressiva da palidez e dor abdominal acompanhados de sudorese, taquicardia e taquipnéia. Ao exame físico observa-se palidez intensa, esplenomegalia, polidipsia e sinais de choque hipovolêmico (BRUNIERA *et al.*, 2007).

(excluir, ou juntar tudo no final ou falar um pouco durante todo a revisão)

Complicações clínicas presentes e síndromes de dor são habitualmente de cunho agudo, comprometendo de um modo drástico e fugaz os pacientes com AF, levando os pacientes acometidos a necessitarem de acompanhamento imediato, devido a sua elevada taxa de mortalidade (CAJADO *et al.* 2011).

Contudo, a perda da homeostase conduz a eventos crônicos com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes com AF, alguns ocorrendo com maior frequência e mais precocemente durante a vida dos indivíduos afetados e, outros mais tardiamente, com evolução crônica (CONNES *et al.* 2014). Assim, dentre as principais complicações clínicas, que contribuem para a morbidade na doença, temos: complicações neurológicas, dentre elas o acidente vascular cerebral (AVC), síndrome torácica aguda (STA), priapismo, úlceras de perna e a osteonecrose (KATO *et al.*, 2007; PLATT *et al.*, 2008; DRISS *et al.*, 2009).

Dentre as principais complicações da AF destacam-se:

Neurológicas

- AVC
- Aneurisma
- Infarto cerebral silencioso
- Ataque isquêmico transitório
- Velocidade elevada no Doppler transcraniano
- Comprometimento cognitivo

Cardiopulmonar

- Hipertensão pulmonar e ou arterial
- Síndrome torácica aguda
- Cardiomegalia
- Cardiomiopatia

Gastrointestinais/hepatobiliares:

- Colecistite
- Colelitíase
- Sequestro hepático

Sistema genital e urinário

- Priapismo
- Falência renal aguda
- Doença renal crônica
- Necrose papilar do rim
- Hematúria
- Pielonefrite

Hematológicas

- Hipermolise
- Crise aplásica
- Episódios de vaso oclusão
- Falência aguda de múltiplos órgãos
- Neuropatia

Oftalmológicas

- Glaucoma
- Deslocamento da retina
- Retinopatia proliferativa

Complicações musculares/esqueléticas/cutâneas:

- Osteonecrose
- Síndrome mão-pe
- Úlceras nas pernas
- Miosite
- Osteomielite
- Osteoporose

Distúrbios do crescimento e desenvolvimento:

- Retardo do crescimento

2.2 Marcadores moleculares

A AF apresenta curso clínico heterogêneo, relacionado a diferentes fatores genéticos. Um desses fatores é a presença de haplótipo específico de agrupamento de genes de β -globina. Esses haplótipos são designados como tipos Benin (BEN), Bantu ou República Centro-Africana (BAN ou CAR), Senegal (SEN), Camarões (CAM) e Árabe-Indiano (ARB), de acordo com a área geográfica em que são mais comumente encontrados. Os diferentes haplótipos estão relacionados a sintomas clínicos variados e diferentes níveis de hemoglobina fetal (HbF) (MOREIRA *et al.*, 2016).

Os haplótipos β s parecem estar associados com o prognóstico dos pacientes com AF, por apresentarem correlação com os níveis de HbF, visto que, estudos de gelificação de hemoglobina mostraram que a presença da HbF diminui a capacidade de polimerização da HbS (STEINER *et al.*, 1995). Pacientes com AF e haplótipos Senegal ou Árabe-Indiano apresentam níveis elevados de HbF (15%), desenvolvendo assim uma forma clínica mais branda da doença, devido ao polimorfismo na posição -158 (C→T) no gene *HBG2*, associado com o aumento da expressão da globina γ G (THEIN *et al.* 2013).

Já pacientes que apresentam haplótipo CAR (ou Bantu) desenvolvem um curso clínico adverso, por cursarem com níveis diminuídos de HbF (5%). Pacientes que possuem o haplótipo Benin em homozigose apresentam quadros clínicos intermediários (RAHGOZAR *et al.*, 2000; STEINBERG *et al.*, 2005; CAJADO *et al.*, 2011;).

Os haplótipos Senegal e o Árabe-Indiano estão associados ao aumento dos níveis de Hb F (> 15%) e quadro clínico menos grave. O haplótipo Benin, no por outro lado, está associado a níveis intermediários de Hb F (5% a 15%) e um curso clínico grave, enquanto indivíduos com o haplótipo Bantu apresentando níveis mais baixos de Hb F (<5%) e uma pior evolução clínica (POWARS *et al.*, 1991; ELION *et al.*, 1992; POWARS e HITI *et al.*, 1993; NETO e PITOMBEIRA *et al.*, 2003). Estudos de diferentes grupos étnicos com AF, com características hematológicas distintas, sugerem que o haplótipo da globina pode ser utilizado com um marcador de gravidade da doença, onde estudos em pacientes de mesmo haplótipo podem ajudar a elucidar a real contribuição de outras variáveis genéticas (STEINBERG *et al.*, 2005; DOMINGOS *et al.*, 2014).

2.3 Talassemia alfa (α)

A talassemia alfa constitui um grupo de doenças hereditárias, de distribuição mundial, causada pela deficiência de síntese de uma ou mais cadeias alfa da hemoglobina. A primeira descrição clínica de talassemia alfa ocorreu em meados da década de 1950, quando Rigas (EUA) e Gouttas (Grécia), analisando indivíduos com quadro laboratorial sugestivo de talassemia beta, sobretudo pela presença de microcitose e hipocromia, observaram que alguns apresentavam concentrações normais das hemoglobinas A2 e fetal, associadas à presença de quantidades variáveis de uma hemoglobina de migração mais rápida que a hemoglobina A, que, posteriormente, foi denominada hemoglobina H (Hb H) e corresponde ao tetrâmero de globinas beta normais (CANÇADO *et al.*, 2006).

Com o desenvolvimento das técnicas de biologia molecular, a partir da década de 1970, a estrutura genética e molecular, bem como a localização e organização dos genes alfa foram elucidadas. Demonstrou-se que, em indivíduos normais, as células diplóides contêm quatro genes codificantes para as cadeias alfa (α) da hemoglobina ($\alpha^2\alpha^2/\alpha1\alpha^1$), presentes no cromossomo 16 (dois em cada cromossomo 16). As diferentes formas de talassemia alfa estão relacionadas à deficiência, na maioria das vezes, devido à deleção, de um, dois, três ou dos quatro genes alfa. Quando apenas um gene alfa está inativado

denomina-se talassemia α^+ e quando os dois genes estão afetados designa-se talassemia α^0 . Do ponto de vista clínico, existem três formas de talassemia alfa: traço talassêmico α (deleção de um ou dois genes α), doença da Hb H (três genes α afetados) e síndrome da hidropsia fetal (quatro genes α afetados) (Figura 4) (CANÇADO *et al.*, 2006).

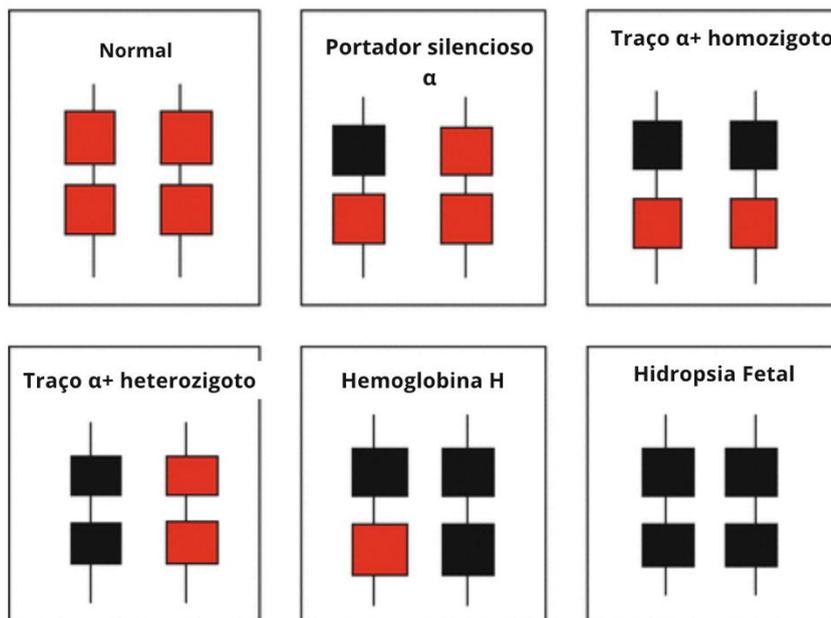


Figura 4: Tipos de Alfa Talamemia. Adaptado de: Richard *et al.* (2012)

Portador silencioso: 10%-15%

Traço talassêmico α : 4%-10%

2.3.1 Fisiopatologia

A talassemia alfa é caracterizada pela síntese deficiente de uma ou mais cadeias alfa de hemoglobina e modulação da taxa de hemólise. AZEVEDO *et al.*, 2017).

Esta anemia é resultante de mutações nos genes alfa, situados no braço curto do cromossomo 16 na região 16p.13.3. Alterações nestes genes ocasionam uma síntese deficiente de cadeias globínicas alfa, provocando um excesso relativo das outras cadeias, em especial da cadeia beta, modificando assim a composição da molécula de hemoglobina e alterando a fisiologia e morfologia do eritrócito. Esse excesso de cadeias despareadas pode se ligar para formar tetrâmeros de caráter instável como o tetrâmero

β_4 , conhecido por Hb H no indivíduo adulto, e γ_4 , conhecido por Hb Bart's, encontrado no período fetal e alguns meses após o nascimento (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

As Hb H e Hb Bart's são más transportadoras de oxigênio, pois tem afinidade dez vezes maior que a Hb A, não desenvolvem o efeito Bohr (controle da dissociação do oxigênio) e nem a interação dos grupos heme, resultando em hipóxia tecidual com gravidades proporcionais ao grau de lesão do gene alfa. Por serem instáveis, as Hb H (β_4) e Hb Bart's (γ_4) se precipitam no eritrócito e liberam o ferro, causando oxidações com geração de radicais livres que atacam a camada lipoproteica da membrana (lipoperoxidação). Esse processo deforma os eritrócitos, alterando-lhes também a sua morfologia, fatos que somados à oxidação da proteína Banda 3 da membrana permitem o reconhecimento imunológico dos macrófagos do sistema reticuloendotelial (SRE), causando o hiperesplenismo e a precoce destruição dos eritrócitos, e por fim a anemia. Esse processo é contínuo e dependente da extensão da lesão do gene alfa, resultando em anemia e eritropoiese acelerada, que ao longo do tempo causa a expansão da medula e deformidades ósseas (NAOUM *et al.*, 2011).

Os portadores de α talassemia apresentam anemia com graus variáveis, hipocromia, microcitose, poiquilocitose, diminuição da fragilidade osmótica, reticulocitose, presença de Hb H em eletroforese e na pesquisa citológica de corpos de inclusão de Hb H com coloração vital. Os genes α_1 e α_2 são homólogos e codificam proteínas idênticas, divergindo em apenas 17%. Apesar dessa homologia, o gene α_2 apresenta uma expressão de duas a três vezes maior que o gene α_1 , e esse fato é determinante para o estabelecimento do perfil dos portadores, pois a alteração do primeiro gene implica maiores consequências para o quadro clínico. Assim, a caracterização da α talassemia está relacionada a três fatores: o número de genes afetados, o grau de decréscimo na expressão do gene e o quanto o gene afetado (α_1 ou α_2) contribui para a síntese da globina α (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Genotipicamente, centenas de associações podem ocorrer e determinar α talassemia; fenotipicamente essas interações resultam em uma das quatro amplas classificações: portador silencioso; traço alfa talassêmico; Doença de Hb H e Hidropsia fetal por Hb Bart's. As duas primeiras são as mais frequentes no Brasil. A frequência de portadores silenciosos na população brasileira varia de 10% a 15%, enquanto a de traço alfa talassêmico está próxima de 4% entre os brancos e 10% entre os negros. Ambos os fenótipos apresentam marcadas variações regionais (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Apesar da elevada frequência da α talassemia no Brasil, essa é a hemoglobinopatia menos investigada. Assim como na maioria das populações estudadas, a expressiva maioria dos casos relatados na população brasileira refere-se à talassemia α^+ resultante da deleção de um gene α , especificamente a deleção $-3,7\text{kb}$. Quanto à doença da Hb H, são poucos os casos relatados em nosso país (CANÇADO *et al.*, 2006)

Para o diagnóstico desta anemia hereditária, a análise dos índices eritrocitários, a hematoscopia, incluindo a análise da morfologia eritrocitária, e a pesquisa de corpos de inclusão de Hb H e a eletroforese em pH neutro são essenciais. Secundariamente, a dosagem de Hb A₂, a contagem de reticulócitos e avaliação do suprimento de ferro auxiliam no diagnóstico diferencial de anemias de etiologia incerta. Já no caso do portador silencioso e o traço α talassêmico a biologia molecular seria o diagnóstico. Os índices hematimétricos podem sofrer alterações na presença de hemoglobinopatias estruturais e são determinantes no diagnóstico diferencial das talassemias (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

O portador silencioso ($-\alpha/\alpha$) é o tipo mais comum entre as α talassemias, existindo de 10-15% com forma de talassemia praticamente assintomática e com alterações laboratoriais mínimas ou ausentes, o que dificulta o seu diagnóstico por técnicas laboratoriais convencionais. O portador desse tipo de talassemia apresenta o volume corpuscular médio discretamente diminuído ($\text{VCM} < 80$); a morfologia eritrocitária é quase sempre normal, ocorrendo microcitose em algumas células (BELISÁRIO & VIANA *et al.*, 2012).

O traço talassêmico α^+ homozigoto e o traço talassêmico α^0 heterozigoto, que correspondem à perda de dois genes alfa ($-\alpha/-\alpha$ e $--/\alpha$, respectivamente) (Figura 5), caracterizam-se por apresentar anemia geralmente leve (11,0 a 13,0 g/dL, nos adultos), hemácias hipocrômicas e microcíticas (VCM entre 75 e 80 fl), anisopoiquilocitose discreta e presença de hemoglobina de Bart (tetrâmero de cadeias gama) ao nascimento entre 5 e 10%. A hemoglobina H (Hb H - tetrâmero de cadeias beta), formada em quantidades crescentes a partir do momento em que ocorre a troca (*switch*) da produção de cadeias gama por cadeias beta, é rapidamente proteolisada pela própria hemácia, o que dificulta a sua detecção. Os pacientes, apesar de serem aparentemente normais sob o ponto de vista clínico, reclamam de fraqueza, cansaço, dores nas pernas e palidez (BELISÁRIO & VIANA *et al.*, 2012).

A interação das formas α^0 e α^+ ($--/\alpha$) resulta na doença da Hb H. Os pacientes

portadores dessa forma apresentam 25% a 50% de Hb Bart's ao nascimento e 5% a 30% de Hb H na vida adulta. Os quadros clínico e laboratorial são mais exuberantes e caracterizam-se por anemia (Hb entre 8,0 e 11,0 g/dl), microcitose (VCM entre 55 e 65 fl), hipocromia e poiquilocitose, presença de hemácias policromatófilas e de hemácias em alvo, icterícia e esplenomegalia. A homozigose da talassemia α^0 (--/--), denominada hidropsia fetal, é a forma mais grave das síndromes talassêmicas, sendo causa de morte intra-uterina ou morte logo após o nascimento. Nesses casos, a eletroforese de hemoglobina mostra a presença de quase 100% de Hb Bart's e, no sangue periférico, observa-se hipocromia, microcitose e anisopoiquilocitose intensas, além do aumento significativo da porcentagem de eritroblastos (CANÇADO *et al.*, 2006).

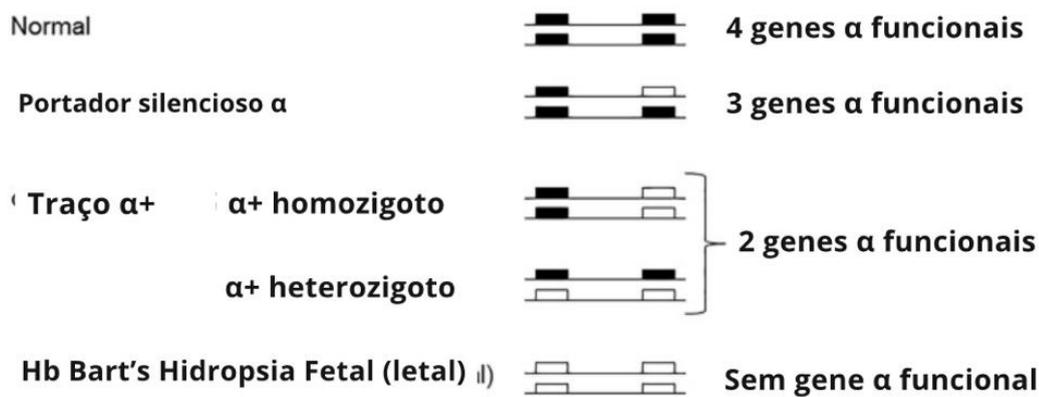


Figura 5: Imagem explicativa do gene α funcional. Adaptado de: Farashi *et al.* (2018).

É uma condição frequentemente encontrada em pacientes com AF, causando diminuição do grau de hemólise e está associada a menor incidência de cálculos biliares (AZEVEDO *et al.*, 2017).

2.3.2 Mutação -3,7 Kb

A população brasileira tem um alto grau de miscigenação da herança africana, em consequência de uma elevada prevalência da deleção -3.7Kb que permitiu analisar seu impacto na AF concomitante. (PONTES *et al.*, 2017). A causa mais comum da doença no

Brasil é a deleção do gene -3,7kb (Figura 6) como resultado de recombinação homóloga entre cromossomos desalinhados, o que afeta ambos os genes α e ϵ e resulta em um gene híbrido único (SONATI *et al.*, 1991; BORGES *et al.*, 2001; WAGNER *et al.*, 2010;). Dentre as causas de talassemia alfa, a α^2 mostra-se como mais frequente, apresentando dois tipos de deleções, a de 3.7Kb e de 4.2Kb (DODE *et al.* 1993)

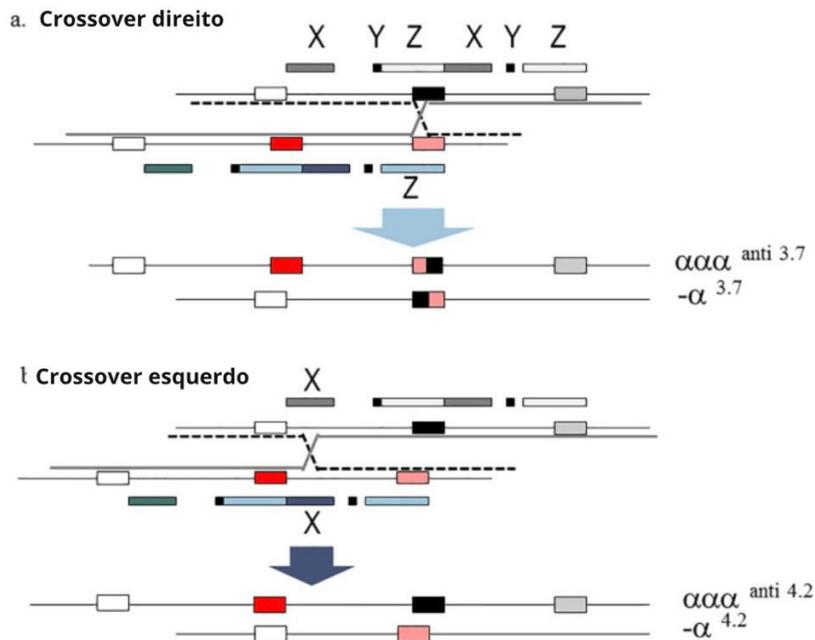


Figura 6: Esquema funcional da deleção $-\alpha$ 3.7Kb na α talassemia. Adaptado de: Farashi *et al.* (2018).

Os resultados de Pontes *et al.*, 2017, mostram que cerca de 23% dos pacientes com SS/S β 0 foram concomitantes com α talassemia (deleção -3,7kb). Em relação aos parâmetros hematológicos, os dados do estudo indicaram que a concomitância α talassemia com AF promoveu um aumento nos glóbulos vermelhos, níveis de Hb e HbA2, e uma diminuição no HCM, porcentagem de reticulócitos e níveis de bilirrubina indireta em pacientes SS/S β 0 analisados. Também mostraram que a frequência de colelitíase não foi afetada pela deleção $-\alpha$ 3.7kb. Por outro lado, a deleção $-\alpha$ 3.7kb foi um fator de proteção para a ocorrência de colecistite em pacientes com SS/S β 0. Portanto, não parece ser mediado pela taxa hemolítica, porque BI e lactato desidrogenase (LDH) não aumentaram significativamente em pacientes com colecistite em comparação com outros (PONTES *et al.*, 2017)

Os resultados de Borges *et al.*, 2001 demonstraram que a α talassemia, principalmente

pela deleção $-\alpha 3.7\text{Kb}$, é uma importante causa de microcitose e hipocromia em indivíduos sem anemia, indicando que brasileiros negros não anêmicos, com baixos VCM e HCM, têm 70,4% de chance de ser portador de alfa talassemia, enquanto essa chance é de 41,5% entre os brancos brasileiros, ou seja, ainda alta.

Os dados de Borges *et al.*, 2001 são de relevância clínica, uma vez que a microcitose e a hipocromia são frequentemente interpretadas como indicadores de deficiência de ferro e os pacientes podem ser tratados de forma ineficaz com terapia oral com ferro. Em cerca de 50% dos casos analisados, a causa dessas alterações hematológicas foi a α talassemia. É possível que esta proporção ainda seja um pouco maior, porque muitas mutações silenciosas que causam α talassemia e outras deleções não tão comuns podem não ter sido detectadas (BORGES *et al.*, 2001).

2.3.3 Interação da hemoglobina S e talassemia alfa

A população brasileira tem um alto grau de miscigenação da herança africana, em consequência de uma elevada prevalência da deleção $-\alpha 3.7\text{Kb}$ que permitiu analisar seu impacto na AF concomitante (PONTES *et al.*, 2017).

A α talassemia é frequentemente encontrada em pacientes com AF, causando uma diminuição no grau de hemólise e está associada a menor incidência de cálculos biliares. A anemia hemolítica crônica é um importante fator de risco para o desenvolvimento de colelitíase e aproximadamente 30% dos pacientes com anemia falciforme são afetados. Devido à alta variabilidade genética e, conseqüentemente, expressão fenotípica diferente, a AF tem uma apresentação clínica variada (AZEVEDO *et al.*, 2017).

A co-herança da talassemia alfa com a AF tem como consequência a redução do VCM, um menor número de reticulócitos e menor grau de hemólise, devido a redução da HCM, conferindo assim uma melhora nos parâmetros hematológicos da doença (Hassan *et al.* 2014). Entretanto, os benefícios acarretados por esta co-herança, sobretudo na redução da concentração de hemoglobina intracelular (incluindo as moléculas de HbS), ainda não estão completamente estabelecidos. Deste modo, por diminuir a hemólise, a associação da α talassemia com a AF protege contra os fenótipos associados com processos hemolíticos, como as úlceras de perna, priapismo e AVC (DOMINGOS *et al.* 2014; SILVA *et al.* 2015). Entretanto, alguns estudos apontam para uma maior frequência de episódios dolorosos, decorrente de um aumento da viscosidade sanguínea, devido

uma elevação no percentual de eritrócitos circulantes, como uma compensação fisiológica inerente a esta condição (KATO *et al.* 2007; SANKARAN & WEISS *et al.*, 2015). Sendo assim, a co-herança com a talassemia alfa, pode conduzir a manifestações fenotípicas distintas, que devem ser analisadas individualmente, de acordo com o quadro clínico apresentado (HASSAN *et al.*, 2014).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão sistemática sobre a frequência de talassemia alfa entre pacientes com anemia falciforme no Brasil e discutir o impacto dessa alteração clínica desses pacientes.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar estudos que descreveram a prevalência da α talassemia na AF no Brasil e
- Descrever o impacto da α talassemia nas complicações clínicas e parâmetros laboratoriais de pacientes com AF.

3 METODOLOGIA

Por se tratar de uma revisão sistemática foram utilizados 50 artigos para a revisão bibliográfica, sendo excluídos alguns por serem repetidos, alguns por não serem brasileiros, por falta de um padrão. Contudo, foram selecionados 12 artigos como fonte de dados para resultados obtidos através de plataformas científicas como: PUBMED, SciELO, Elsevier. Foram usados palavras chaves como forma de pesquisa os termos “anemia falciforme”, “moduladores genéticos”, “alfa talassemia”, “fisiopatologia”, baseando-se em artigos, sites especializados publicados a partir de 1994 em inglês ou português. Como critérios de inclusão foram selecionados artigos completos que descreveram a frequência de α talassemia entre pacientes com anemia falciforme no Brasil.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após análise dos artigos, foram selecionados 12 estudos que avaliaram o impacto da α talassemia entre pacientes com Anemia Falciforme no Brasil. Na tabela 1 estão descritos os autores, título e breve descrição dos artigos.

Tabela 1. Artigos sobre o impacto da α talassemia entre pacientes com Anemia Falciforme no Brasil. Fonte: Autora, 2023

Autor	Estado	Número de pacientes	Frequência da mutação -3.7kb	Impacto da co-herança com a alfa talassemia
Belisário <i>et al.</i> 2010	MG	208 Hb SS Idade: 2.5-10.4 anos	29.3%	-Menores níveis de reticulócitos, VCM, HCM e WBC -Redução do risco para doença cerebrovascular.
Belisário <i>et al.</i> 2014	MG	386 Hb SS Idade: 2.9-9.63 anos	27,2%	- Menor risco de AVC. AVC (1%) -Redução do risco para doença cerebrovascular
Shimauti <i>et al.</i> 2015	PR	47 Hb SS e Hb AS Idade: 10-53 anos	17%	-Diminuir a hemólise e atenuar a peroxidação lipídica
Figueiredo <i>et al.</i> 1996	SP	85 Hb SS Idade: 4 - 49 anos	18,77%	-Redução de VCM -Diminuição do risco de AVC
Azevedo <i>et al.</i> 2017	SC	72 Hb SS Idade: 10-31.5 anos	26,4%	-Não tem influência nos níveis de bilirrubinas e nem na frequência de colelitíase.
Cardoso <i>et al.</i> 2010	PR	130 Hb SS Idade: 1-42 anos	16%	-Reduz a concentração de Hb S, frequência de polimerização e falcização -Aumenta CHCM -Menor VCM -Menor contagem de reticulócitos
Domingos <i>et al.</i> 2014	PE	261 Hb SS	17,6%	-Efeito preventivo no desenvolvimento de AVC
Hatzlhofer <i>et al.</i> 2021	PE	614 Hb SS Idade: 8-67 anos	23,4%	-Diminuição do risco de AVC, colelitíase e priapismo - Aumento do RBC, níveis de Hb e hematócrito. -Redução do WBC, BI e reticulócitos

Silva Filho <i>et al.</i> 2011	RJ	94 Hb SS Idade: 3.2-15 anos	15,8%	-Incidência menor de AVC -Níveis de RBC, Hb e Hb A2 foram mais altos - CHCM, níveis de bilirrubina indireta, colecistite, foram mais baixos -Fator protetor para a colecistectomia -Redução do risco de infarto esplênico
Pontes <i>et al.</i> 2017	RJ	102 Hb SS Idade: 5-79 anos	23%	-Efeito protetor no AVC -Menor índice de infecção -Reduções no VCM, Hb corpuscular média, Hb F e reticulócitos -Aumento do Hematócrito, Hb, Hb A2 e RBC -Diminuição dos índices de AVC, úlceras nas pernas e manifestações esplênicas Aumenta levemente os índices de STA e osteonecrose.
Rodrigues <i>et al.</i> 2016	MG	66 Hb SS	30,9%	
Silva Filho <i>et al.</i> 2012	RJ	79 Hb SS Idade: 0-6 anos	20,9%	

VCM: Volume corpuscular médio; HCM: Hemoglobina corpuscular média ; CHCM: Concentração de hemoglobina corpuscular média; WBC: Contagem total de leucócitos; RBC: Contagem total de eritrócitos; Hb: Hemoglobina ; Hb A2: Hemoglobina A2; Hb F: Hemoglobina F; Hb S: Hemoglobina S; AVC: Acidente Vascular Cerebral; STA: Síndrome Torácica Aguda; BI: Bilirrubina indireta.

De acordo com Belisário *et al.*, (2010) o estudo feito no ambulatório da Fundação Hemominas, em Belo Horizonte estimou a prevalência de α talassemia entre 208 pacientes e avaliou suas associações com características clínicas e hematológicas em uma amostra aleatória de crianças brasileiras com AF, onde 27,9% eram portadoras $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ e 1.4% $-\alpha 3.7/-\alpha 3.7$. A presença de α talassemia foi significativamente associada à redução nos valores de VCM, HCM, leucócitos e contagem de reticulócitos. Os genótipos de α talassemia foram fortemente associados à redução do risco de doença cerebrovascular. A coexistência de α talassemia aparentemente aumenta os níveis de Hb A2 na AF e não influencia os níveis de Hb F. Estudos de BELISÁRIO *et al.*, demonstraram que α talassemia está associada a uma prevalência reduzida de acidente vascular cerebral, úlceras de perna e preserva a função esplênica, talvez devido à redução da hemólise e à melhora do volume globular. Efeitos prejudiciais são observados

em complicações talvez mais dependentes da viscosidade sanguínea, como episódios dolorosos e osteonecrose. Também foi sugerido que a coexistência de α talassemia prolonga a expectativa de vida de pacientes com anemia falciforme (BELISÁRIO *et al.*, 2010).

Belisário *et al.*, (2014) fornece informações sobre o estudo feito no ambulatório da Fundação Hemominas, em Belo Horizonte. O estudo foi composto por 411 crianças, 386 com Hb SS, sendo 27,2% pacientes com alfa talassemia. Os resultados confirmaram o papel protetor do status de deleção da alfa talassemia contra AVC e doença cerebrovascular. A prevalência de AVC foi de 1% para aqueles com uma ou duas deleções de alfa tal -3.7kb. O risco relativo de AVC evidente para crianças com genótipo $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ foi cerca de 7 vezes maior que para aquelas com deleções alfa tal -3.7kb (BELISÁRIO *et al.*, 2014).

Shimauti *et al.*, (2015) fez um estudo com 47 pacientes com Hb SS no estado do Paraná, 17% tiveram a mutação de -3,7kb. A mutação α -3,7 talassemia pode diminuir a hemólise e atenuar a permeabilidade lipídica. É também interessante notar que, na presente amostra, o uso de hidroxíureia, um agente quimioterápico utilizado para aumentar a concentração de Hb F e atenuar a hemólise, foi mais comum em indivíduos com SS sem a mutação - α 3,7kb.

O artigo de Figueiredo *et al.*,(1996) analisou em seu estudo entre 85 pacientes com Hb SS da UNICAMP, analisando uma porcentagem de 17,6% para a mutação - α 3,7kb, tendo resultado semelhante a outros estudos em outras populações. Os dados do estudo mostraram que pacientes com traço α talassemia tiveram um aumento significativo no CHCM e redução do VCM. Também concordante com estudos anteriores, não houve diferença significativa nos níveis de HbF entre os genótipos de α globina. A prevalência de AVC foi maior em pacientes com anemia falciforme sem α talassemia (FIGUEIREDO *et al.*,1996).

Azevedo *et al.* (2017) observou no estudo com 72 pacientes com Hb SS no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre de 2009 a 2014 uma porcentagem de 29,6% para a mutação - α 3,7kb, outras deleções não foram detectadas. Foi constatado que a mutação - α 3,7kb não tem influência nos níveis de bilirrubinas e nem na frequência de colelitíase (AZEVEDO *et al.*, 2017).

Cardoso *et al.*, (2010) mostra em seu estudo entre 130 pacientes com Hb SS em Belém do Pará, coletados no Centro de Hematologia e Hematologia do Estado onde 21 pacientes tiveram a mutação - α 3,7kb detectada.Os resultados do estudo indicaram que a

α talassemia reduz a concentração de HbS e a frequência de polimerização e falcização da HbS. Indivíduos com Hb SS que co-herdaram α talassemia são menos hemolisados, apresentam maior volume globular, menor VCM, reduz a frequência de polimerização e falcização, maior CHCM e menor contagem de reticulócitos (CARDOSO *et al.*, 2010).

Domingos *et al.*, (2014) descreve em seu estudo com 261 pacientes com Hb SS em Pernambuco, coletados no HEMOPE sendo 17,6% positivos para a mutação $-\alpha 3,7\text{kb}$. Foi observada uma diminuição do risco de AVC, mostrando um efeito preventivo da α talassemia no desenvolvimento de AVC na AF, mostrando que a alfa talassemia apresenta-se como modulador genético de prevalência de complicações cerebrovasculares na população deles com AF. (DOMINGOS *et al.*, 2014)

Hatzlhofer *et al.* (2021), em mais um estudo com 614 pacientes com Hb SS estimando a prevalência de 23,4% para a mutação $-\alpha 3,7\text{kb}$ da α talassemia e avaliou suas associações com características clínicas e hematológicas em uma amostra aleatória (acompanhamento regular) de pacientes crianças com AF em Pernambuco, coletados no HEMOPE. Em seu estudo foi mostrado que a co-herança com a α talassemia levou a diminuição do risco de AVC, colelitíase, priapismo. Além disso, a α talassemia $-\alpha 3,7\text{kb}$ também foi associada ao aumento de RBC, níveis de Hb; redução de BI, WBC e contagem de reticulócitos podendo diminuir conseqüentemente o processo inflamatório na AF. (HATZLHOFER *et al.*, 2021).

Silva Filho *et al.*, (2011), analisa no seu estudo com 94 pacientes com AF da FIOCRUZ do Rio de Janeiro, onde a mutação $-\alpha 3,7\text{kb}$ foi detectada em 15,8% dos pacientes. Vários estudos já mostraram que a incidência de AVC em pacientes com AF com α talassemia é menor do que para pacientes sem α talassemia. Os autores observaram que a frequência de alfa talassemia foi menor entre pacientes com AVC. Além disso, apenas 15,8% tinham α talassemia em comparação com a prevalência relatada de 20 a 25% na população afro-brasileira com AF (SILVA FILHO *et al.*, 2011).

Pontes *et al.*, (2017), em mais um estudo com 102 pacientes com Hb SS do Hospital Universitário da UERJ onde 23% apresentaram α talassemia com a mutação $-\alpha 3,7\text{kb}$ detectada. O estudo constatou que os níveis de RBC, Hb e Hb A2 foram significativamente maiores no grupo α talassemia do que no grupo sem α talassemia. Em contraste, o CHCM, contagem de reticulócitos e os níveis de bilirrubina indireta (BI) foram significativamente mais baixos no grupo com α talassemia. Em relação aos eventos clínicos, a frequência de colelitíase foi de 61,3%, com 68,4% pacientes com sintomas significativos e 55,2% evoluindo para colecistite. A frequência de colecistite foi

significativamente menor no grupo positivo para a α talassemia. A presença de deleção $-\alpha 3,7$ na α talassemia foi a única variável significativa, sendo uma variável independente do fator protetor para colecistite. Além disso, foi observado que o uso de hidroxiuréia e o sexo feminino foram fatores de risco, enquanto a presença de deleção $-\alpha 3,7\text{Kb}$ foi um fator protetor para colecistectomia (PONTES *et al.*, 2017).

Rodrigues *et al.*, (2016), conclui no estudo com 66 pacientes com Hb SS da Fundação Hemominas, apresentando 30,9% com α talassemia com a mutação $-\alpha 3,7\text{Kb}$ detectada. O estudo constatou que α talassemia tem um efeito protetor sobre o AVC em pacientes com AF (RODRIGUES *et al.*, 2016).

Silva Filho *et al.*, (2012), por fim em seu estudo estimou a prevalência de 20,9% de α talassemia entre 79 pacientes com HbSS no Rio de Janeiro e avaliou suas associações com características clínicas e hematológicas em uma amostra aleatória de crianças brasileiras com AF, onde o CHCM foi significativamente maior entre meninas do que meninos. Crianças com AF e α talassemia tiveram menos episódios de infecção. Contudo, deve-se ressaltar que entre seis crianças assintomáticas, que não foram afetados por quaisquer eventos clínicos, quatro tinham co-herança com α talassemia e um apresentava microcitose persistente sem a deleções $-\alpha 3,7\text{Kb}$ ou $-\alpha 4,2$ (SILVA FILHO *et al.*, 2012).

Dos 12 artigos, 8 deles citaram o fato do efeito protetor do AVC α talassemia na AF, ou a diminuição dos riscos de AVC, portanto é importante salientar como ocorre o AVC na AF. O AVC foi previamente definido pelo Estudo Cooperativo da Anemia Falciforme como uma doença aguda, síndrome neurológica secundária à oclusão de uma artéria ou hemorragia, com isquemia resultante, lesão neurológica, sinais e sintomas. Uma pequena fração dos AVC em crianças, e a maioria delas em adultos, são hemorrágicos, com sangramento intraventricular, intracerebral ou subaracnóideo. O diagnóstico do AVC dependia do exame físico, depois foram adicionadas técnicas de imagem para confirmar objetivamente lesões cerebrais e patologia vascular (BALLAS *et al.*, 2009).

O efeito protetor da α talassemia ainda não está claro, parece que os pacientes portadores da mutação da α talassemia apresentam um risco reduzido de hemólise e uma densidade celular reduzida de hemácias (HATZLHOFER *et al.*, 2021). Em concordância foi observado que o risco relativo de acidente vascular cerebral para crianças com genótipo $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ foi cerca de 7 vezes maior do que para aquelas com deleções $\alpha 3,7$ $-\alpha 3,7\text{kb}$ (BELISÁRIO *et al.*, 2015).

No estudo de Adams *et al.*, 1994, foram selecionados 300 pacientes com Hb SS, atendidos na Clínica Pediátrica de Falciformes da Faculdade de Medicina da Geórgia.

Dos pacientes que não tiveram AVC, 38% tinham α talassemia, enquanto que 20,5% dos que tiveram AVC tinham α talassemia. Algumas das hipóteses que pode explicar a relação da α talassemia com o AVC incluem: a diminuição da concentração de Hb S que se reflete em menor CHCM, levando a uma diminuição na polimerização desoxi Hb S (falcização), menor número de células falciformes irreversíveis e, conseqüentemente, redução da hemólise. Esses fatores explicam os valores mais elevados de Hb, hematócrito, RBC e menor valor de reticulócitos. Essas mudanças são mais evidentes em pacientes com AF que também são homozigotos para α talassemia ($-\alpha/-\alpha$), enquanto aqueles que têm α talassemia heterozigótica ($-\alpha/\alpha$) são intermediários entre os homozigotos e aqueles que têm globina normal genes ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) (ADAMS *et al.*, 1994).

Outra consequência importante da α talassemia é o seu efeito na distribuição da densidade dos glóbulos vermelhos, melhorando a sua deformabilidade, levando a menor dano ao endotélio vascular e vasculopatia menos grave nas principais artérias cerebrais. A α talassemia pode exercer um efeito benéfico ao diminuir a concentração plasmática de hemoglobina como consequência da diminuição da hemólise (ADAMS *et al.*, 1994).

Logo, a α talassemia pode atuar como um amenizador na AF para diversas complicações, diminuindo o risco do portador sofrer com complicações da doença. Ademais, em grande parte dos estudos, os autores demonstraram a existência de uma menor susceptibilidade de alguns pacientes com AF a ter AVC, infecções, gerando menores taxas de hospitalização, mortalidade, úlceras nas pernas, infartos esplênicos, diminuição da hemólise e falcização das hemácias, entre outros.

Analisando diversos estudos feitos no Brasil foi observado uma diferença não tanto significativa da porcentagem de α talassemia comparando os Estados, mesmo pelo Brasil ser extremamente miscigenado portanto, tendo várias misturas genéticas trazidos pelos escravos e colonizadores na época de povoamento do Brasil. Contudo, apesar do conhecimento significativo sobre os resultados da correlação entre as doenças, muitas questões ainda necessitam de investigação adicional.

6 CONCLUSÃO

Através dessa revisão de literatura é possível concluir que pacientes com Anemia Falciforme e traço alfa talassêmico podem apresentar variações no prognóstico. Além disso, a frequência da mutação $-3,7\text{kb}$ também depende bastante do Estado onde a população foi avaliada. Um grande número de estudos correlaciona o fator protetor da Alfa Talassemia ao AVC na AF, menor índice de infecção, reduções no VCM, redução do CHCM, reduções do Hb corpuscular média, redução do Hb F e reticulócitos, aumento do Hematócrito, Hb, do Hb A2 e RBC, diminuição das úlceras nas pernas. Também foi observado um aumento leve dos índices de STA e osteonecrose, já os níveis de bilirrubina indireta e colecistite, foram mais baixos, também foi percebido um fator protetor para a colecistectomia e redução do risco de infarto esplênico.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, Robert J. *et al.* Alpha thalassemia and stroke risk in sickle cell anemia. **American Journal Of Hematology**, abril. 1994.
- AZEVEDO, Laura Alencastro de *et al.* Do Alpha Thalassemia, Fetal Hemoglobin, and the UGT1A1 Polymorphism have an Influence on Serum Bilirubin Levels and Cholelithiasis in Patients with Sickle Cell Disease? **Molecular Diagnosis & Therapy**, maio 2017.
- BALLAS, Samir K. *et al.* Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. **American Journal Of Hematology**,, 17 setembro. 2009.
- BANDEIRA, Flávia M. G. C. *et al.* Importância dos programas de triagem para o gene da hemoglobina S. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, junho. 2007.
- BELISÁRIO, André Rolim *et al.* Efeitos da Talassemia Alfa nas manifestações clínicas e hematológicas da Anemia Falciforme: uma revisão sistemática. **Revista Médica de Minas Gerais**. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/277114653_Efeitos_da_Talassemia_Alfa_nas_manifestacoes_clinicas_e_hematologicas_da_Anemia_Falciforme_uma_revisao_sistemica. Acesso em: 18 junho. 2023.
- BELISÁRIO, André Rolim *et al.* Association of alpha-thalassemia, TNF-alpha (-308G>A) and VCAM-1 (c.1238G>C) gene polymorphisms with cerebrovascular disease in a newborn cohort of 411 children with sickle cell anemia. **Blood Cells, Molecules, And Diseases**, janeiro. 2015
- BELISÁRIO, André Rolim *et al.* Coinheritance of α -Thalassemia Decreases the Risk of Cerebrovascular Disease in a Cohort of Children with Sickle Cell Anemia. **Hemoglobin**, 15 novembro. 2010.
- BEZERRA, Marcos André C. *et al.* Molecular Variations Linked to the Grouping of β - and α -Globin Genes in Neonatal Patients with Sickle Cell Disease in the State of Pernambuco, Brazil. **Hemoglobin**, janeiro. 2007.

BORGES, E. *et al.* High prevalence of alpha-thalassemia among individuals with microcytosis and hypochromia without anemia. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, junho. 2001.

BRASIL, **Governo Federal reforça necessidade do diagnóstico precoce da Doença Falciforme.** Disponível em:

[BRUNETTA, Denise Menezes *et al.* Manejo das complicações agudas da doença falciforme. **Medicina \(Ribeirão Preto\)**, 30 setembro. 2010.](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/junho/governo-federal-reforca-necessidade-do-diagnostico-precoce-da-doenca-falciforme#:~:text=No%20Brasil%2C%20entre%202014%20e,com%20Doen%C3%A7a%20Falciforme%20no%20Pa%C3%ADs. Acesso em: 27 junho. 2023.</p></div><div data-bbox=)

BRUNIERA, Paula *et al.* Crise de seqüestro esplênico na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 1-20, setembro. 2007.

BRUNSON, Ann *et al.* Increased incidence of VTE in sickle cell disease patients: risk factors, recurrence and impact on mortality. **British Journal Of Haematology**, abril 2017.

CANÇADO, Rodolfo D. *et al.* Talassemias alfa. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 1-50, junho. 2006.

CARDOSO, Greice de Lemos *et al.* Molecular characterization of sickle cell anemia in the Northern Brazilian state of Pará. **American Journal Of Human Biology**, 19 agosto. 2010.

CISNEROS, Gabriel Salinas *et al.* Recent Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. **Frontiers In Physiology**, maio 2020.

CONNES, Philippe *et al.* Decreased Hematocrit-To-Viscosity Ratio and Increased Lactate Dehydrogenase Level in Patients with Sickle Cell Anemia and Recurrent Leg Ulcers. **Plos One**, 4 novembro. 2013.

CONNES, Philippe *et al.* Haemolysis and abnormal haemorheology in sickle cell anaemia. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 165, n. 4, p. 564-572, 24 fevereiro. 2014.

DODÉ, Catherine *et al.* Rapid analysis of α 3.7thalassaemia and $\alpha\alpha\alpha$ anti 3.7triplication by enzymatic amplification analysis. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], janeiro. 1993.

DOMINGOS, Igor F. *et al.* Influence of the β s haplotype and α -thalassemia on stroke development in a Brazilian population with sickle cell anaemia. **Annals Of Hematology**, 4 fevereiro. 2014.

ELION, J *et al.* DNA sequence variation in a negative control region 5' to the beta- globin gene correlates with the phenotypic expression of the beta s mutation. **Blood**, [S.L.], v. 79, n. 3, p. 787-792, 1 fevereiro. 1992.

FARASHI, Samaneh *et al.* Molecular basis of α -thalassemia. **Blood Cells, Molecules, And Diseases**,, maio 2018.

FIGUEIREDO, M.s. *et al.* Effect of α -thalassemia and β -globin gene cluster haplotypes on the hematological and clinical features of sickle-cell anemia in Brazil. **American Journal Of Hematology**, outubro. 1996.

HASSAN, S.M. *et al.* Sickle cell anemia and α -thalassemia: a modulating factor in homozygous hbs/s patients in oman. **European Journal Of Medical Genetics**, novembro. 2014.

HATZLHOFER, Betânia Lucena Domingues *et al.* Alpha thalassemia, but not β S-globin haplotypes, influence sickle cell anemia clinical outcome in a large, single-center Brazilian cohort. **Annals Of Hematology**, 13 fevereiro. 2021.

HIGGS, D. R. *et al.* The Molecular Basis of α -Thalassemia. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 011718-011718, 1 janeiro. 2013.

KATO, Gregory J. *et al.* Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, março 2018.

LYRA, Isa Menezes *et al.* Clinical, hematological, and molecular characterization of sickle cell anemia pediatric patients from two different cities in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, agosto. 2005.

MANCI, Elizabeth A. *et al.* Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. **British Journal Of Haematology**,outubro. 2003.

MOREIRA, J. A. *et al.* Influence of β S-Globin Haplotypes and Hydroxyurea on Arginase I Levels in Sickle Cell Disease. **Disease Markers**, 2016.

NAOUM *et al.*, 2011. **Anemias - Classificação e diagnóstico diferencial**. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/anemias/Anemias_Classifica%C3%83%C2%A7%C3%83%C2%A3o_Diagn%C3%83%C2%B3stico_Diferencial.pdf

OLIVEIRA, Gislane L. V. *et al.* Avaliação do perfil hematológico de portadores de talassemia alfa provenientes das regiões Sudeste e Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, junho. 2006.

PIEL, Frédéric B. *et al.* Sickle Cell Disease. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 376, n. 16, p. 1561-1573, 20 abril. 2017.

PONTES, Robéria M. *et al.* Protector effect of α -thalassaemia on cholecystitis and cholecystectomy in sickle cell disease. **Hematology**, fevereiro. 2017.

POWARS, Darleen R. *et al.* β s -Gene-Cluster Haplotypes in Sickle Cell Anemia: clinical and hematologic features. **Hematology/Oncology Clinics Of North America**, junho. 1991.

POWARS, Darleen *et al.* Sickle Cell Anemia. **American Journal Of Diseases Of Children**, novembro. 1993.

RAHGOZAR, Soheila *et al.* β S gene in Central Iran is in linkage disequilibrium with the Indian-Arab haplotype. **American Journal Of Hematology**, 2000.

REES, David C *et al.* Sickle-cell disease. **The Lancet**, dezembro 2010.

RICHARD, Nameeta P. *et al.* Thalassemia. **Textbook Of Clinical Pediatrics**, abril 2012.

SAIKI, Randall K. *et al.* Enzymatic Amplification of β -Globin Genomic Sequences and Restriction Site Analysis for Diagnosis of Sickle Cell Anemia. **Science**, dezembro 1985.

SANKARAN, Vijay G *et al.* Anemia: progress in molecular mechanisms and therapies. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 221-230, março. 2015.

SANTO, Augusto Hasiak *et al.* Sickle cell disease related mortality in Brazil, 2000–2018. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, abril. 2022.

SHIMAUTI, Eliana Litsukotomimatsu *et al.* Prevalence of β S-globin gene haplotypes, α -thalassemia (3.7 kb deletion) and redox status in patients with sickle cell anemia in the state of Paraná, Brazil. **Genetics And Molecular Biology**, agosto. 2015.

SILVA FILHO, Isaac Lima da *et al.* Genetic polymorphisms and cerebrovascular disease in children with sickle cell anemia from Rio de Janeiro, Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, junho. 2011.

SILVA FILHO, Isaac Lima da *et al.* Sickle cell disease: acute clinical manifestations in early childhood and molecular characteristics in a group of children in rio de janeiro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2012.

SILVA, Inês Vaz *et al.* Sickle cell disease in children: chronic complications and search of predictive factors for adverse outcomes. **European Journal Of Haematology**, agosto. 2014.

SOARES, Ana Caroline Novaes *et al.* Follow-up of children with hemoglobinopathies diagnosed by the Brazilian Neonatal Screening Program in the State of Pernambuco. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, julho. 2014.

SONATI, M. F. *et al.* High Prevalence of α -Thalassemia in a Black Population of Brazil. **Hemoglobin**, janeiro. 1991

STEINBERG, M. H. *et al.* Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. **British Journal Of Haematology**, maio 2005.

STEINBERG, Martin H. *et al.* Genetic modifiers of sickle cell disease. **American Journal Of Hematology**, maio 2012.

SUNDD, Prithu *et al.* Pathophysiology of Sickle Cell Disease. **Annual Review Of Pathology: Mechanisms of Disease**, janeiro. 2019.

THEIN, Swee Lay *et al.* Genetic association studies in β -hemoglobinopathies. **Hematology**, dezembro. 2013.

TOMÉ-ALVES, Renata *et al.* Hemoglobinas AS/alfa talassemia: importância diagnóstica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, dezembro 2000.

WATERMAN, Michael R. *et al.* Molecular Aspects of Sickle Cell Disease. **Angewandte Chemie International Edition In English**, dezembro. 1976.

WILSON, J T *et al.* Use of restriction endonucleases for mapping the allele for beta s-globin. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, junho 1982.